

出國報告（出國類別：開會）

能量代謝信號通路在 T 細胞急性  
淋巴性白血病中的潛在治療作用研究

（參加「第 55 屆國際兒科腫瘤學會大會  
(SIOP 2023)」論文報告）

服務機關：臺中榮民總醫院兒童醫學中心

姓名職稱：黃芳亮 代理科主任

派赴國家：加拿大 渥太華

出國期間：112 年 10 月 11 日至 112 年 10 月 14 日

報告日期：112 年 11 月 13 日

## 摘要

參與第 55 屆國際兒童腫瘤學會年會(SIOP 2023)，論文發表重點 T 細胞急性淋巴性白血病(T-ALL)是兒科惡性血液癌症，氯硝柳胺(niclosamide)是傳統的口服抗蠕蟲藥物，調節細胞內信號通路的潛在抗癌藥物。發現氯硝柳胺能夠有效降低戊糖磷酸途徑中 TKT、TKTL1/2 和 TALDO 的表現。結論氯硝柳胺可以通過調節能量代謝信號通路抑制 T-ALL 細胞增殖。會議重點為兒童癌症的治療以分生精準診斷、細胞治療與免疫治療為未來發展方向，如細胞治療 CAR-T 也是中榮發展尖端細胞醫學方向。建議部分有多中心兒癌聯合治療方式、兒癌的個人化藥物基因檢測、發展兒癌尖端最新治療如 CAR-T、積極兒童血液腫瘤科專科醫師培育、與持續兒童癌症基礎研究，也希望透過與研究部同仁合作，加強兒癌治療機轉研究與文獻發表。

**關鍵字:** T 細胞急性淋巴性白血病、氯硝柳胺(niclosamide)、兒童癌症、SIOP2023

# 目 次

一、目的.....	1
二、過程.....	5
三、心得.....	12
四、建議.....	15

## 一、 目的

感謝院長與院部長官一直的照顧與支持，職一年來在教職上順利升等為副教授，在職務上升等為師一級，在研究部分一直持續專注於兒童急性淋巴性白血病的機轉研究，也有些成果。去年研究成果已發表於 Oncol Report. 2022 Feb;47(2):30. (SCI 3.906)，篇名 Niclosamide suppresses T-cell acute lymphoblastic leukemia growth through activation of apoptosis and autophagy。今年著重於白血病的細胞能量代謝機轉研究，現已經整理好研究結果與完成論文撰寫，已投稿正在 revised 中。陸續的研究結果，希望同時於國際癌症會議發表，與會議專家討論研究內容，精進研究與成果。

由於今年度有通過作業基金經費，可將研究的成果先發表於國際會議上，所以有此國際會議的成行。此研究成果發表，也是我們研究團隊連續的二年國科會計畫(110年8月至112年7月)研究成果的第二次國外會議分享。我們半年前將此結果投稿於今年10月11日至10月14日，在加拿大渥太華舉行的2023年 the 55th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP 2023)會議，獲得研究發表的機會，藉此與國際學者專家交流並吸收最新研究知識與趨勢。也十分感謝院長的大力鼓勵年輕醫師參與國際會議，此行與本科年輕的兒童血液腫瘤 fellow 陳其延總醫師分別投稿，都有論文接受發表一起與會。

<p>發 於 兒童醫學中心 日期：112年7月26日</p> <p>類別：普通件</p> <p>密等及解密條件或保密期限：</p> <p>主旨：請准本中心黃芳亮主任公費公假前往加拿大出席「國際兒科腫瘤學會第55屆大會」，請核示。</p> <p>說明：</p> <p>一、黃員擬於112年10月11日至10月14日至加拿大出席「國際兒科腫瘤學會第55屆大會」。</p> <p>二、黃員為本中心兒童血液腫瘤科主任，在教學及研究不遺餘力，日前摘要投稿已被接受，請准以公假前往，本案財源已核定為作業基金（附件1）；檢陳大會接受函及其他相關資料（附件2至5）。</p> <p>第二層法行</p>	 <p>The certificate is titled "CME/CPD Certificate" and certifies that Fang-liang Huang MD participated in the 55th Congress of the International Society of Paediatric Oncology in Ottawa, Canada, from October 11-14, 2023, and received 16 credits. The certificate is signed by Dr. Asim Belgauri, Scientific Committee Chair. The background features the SIOP 2023 logo and a cityscape illustration.</p>
--	---

(附圖：出席國際會議公文、參加會議證明書)

此次參與的國際會議在疫情後有實體會議與視訊會議，但海報發表須以實體會議參加。由於參加的是學術會議，以臨床經驗學習與研究成果的海報發表為主。依大會資料，今年此兒童腫瘤國際會議約有 2500 名來自 118 國的兒童血腫相關醫護人員與會。整個會議包含兒童腫瘤的臨床治療、臨床研究、兒童腫瘤的外科處理、兒童腦瘤處理、癌症兒童的護理照護、安寧療護與全人身心精神照護，是一個全方位的兒童腫瘤會議。同一時間有 8 個會議室同時進行個主題的研討會議，因會議內容豐富，僅能選擇自己興趣或與自己研究相關主題參與，因有同仁陳其延總醫師一起與會，對於一些同時段的有趣主題也商討分工參加不同主題，然後分享內容，增加學習的廣度。



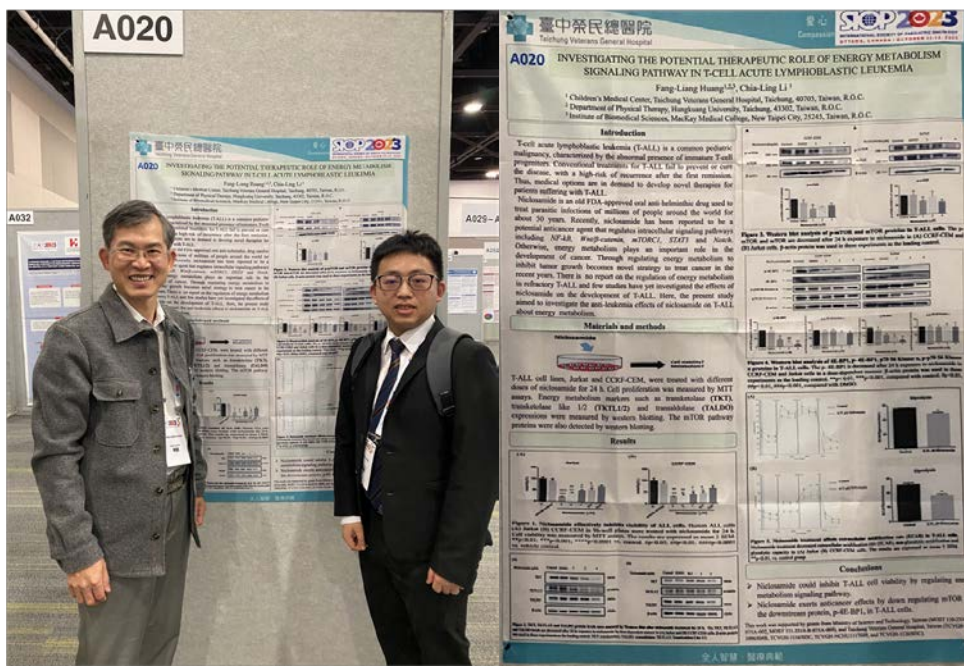
(附圖：出席 SIOP2023 國際會議會場、與陳其延總醫師一起與會)

## 二、 過程

### (一) 論文發表的重點：

1. 主題：能量代謝信號通路在 T 細胞急性淋巴性白血病中的潛在治療作用研究
2. 研究背景和目標：T 細胞急性淋巴細胞白血病(T-ALL)是一種常見的兒科惡性血液癌症，其特徵是未成熟 T 細胞的異常存在。T-ALL 的常規治療無法完全治癒且緩解後復發的風險很高。因此，研究 T-ALL 的復發患者新的療法有其必要性與重要性。氯硝柳胺(niclosamide)是一種傳統的口服抗蠕蟲藥物，是一種調節細胞內信號通路的潛在抗癌藥物。很少有研究氯硝柳胺對 T-ALL 的影響。我們研究旨在探討氯硝柳胺對 T-ALL 的抗白血病作用，關於能量代謝機轉的相關研究。

3. 研究方法：我們使用二種 T-ALL 細胞株 Jurkat 和 CCRF-CEM，用不同劑量的氯硝柳胺處理 24 小時。通過 Ki-67 染色測量細胞增殖活性。通過蛋白質測量轉酮醇酶 (TKT)、轉酮醇樣酶 1/2 (TKTL1/2)和轉醛醇酶(TALDO)等能量代謝標誌物的表現，也使用海馬能量檢測方式，探討關於此藥的能量機轉。我們也研究 mTOR 通路蛋白在此機轉的角色。
4. 研究結果：研究結果我們發現氯硝柳胺能夠有效降低戊糖磷酸途徑中 TKT、TKTL1/2 和 TALDO 的表達。此外，氯硝柳胺還可降低 mTOR 通路下游蛋白 p-4E-BP1 的表達，從而抑制 T-ALL 細胞增殖。
5. 研究結論：研究發現氯硝柳胺可以通過調節能量代謝信號通路抑制 T-ALL 細胞的增殖。



(附圖：論文海報展示會場、論文海報發表內容)

(二) 四天會議除了論文發表外共參加 18 個主題會議，每個主題有 3-4 個 lectures，共參加約 50 個專家演講與互動討論，收穫豐富。內容是兒童腫瘤的最新治療與研究發展，可歸納為主要的 5 個主題。

### 1. 兒童白血病的致病機轉、臨床的相關性與基礎研究

由於急性淋巴性白血病是兒童癌症的第一位，所以對於兒童血腫科醫師而言在臨床上很重要，如同固態腫瘤，血液癌症也都進入精準醫學與生子生物學的研究與

治療領域，正也是我們正在研究的相關議題與參與會議的主題。整理相關的內容有：

- (1) **反覆與頑強性的兒童急性淋巴性白血病 (ALL) 的治療策略**，此主題是以 cases discussion 方式進行，有三位專家，一位加拿大 S. Gupta 與二位美國兒童白血病的專家 D. Bhojwani, S. Maude，進行頑強或復發白血病的個案治療過程。包括一位 iAMP21 基因突變的復發孩童的治療過程，除了造血幹細胞的移植外，也包括免疫療法(Anti-CD19 blinatumumab，anti-CD22 Inotuzumab Ozogamicin)、與細胞治療(CAR-T)的合併治療，成功救治患童。我們中榮兒童血腫科正也有類似的個案在治療中，讓我們的心油然而生，**也與院內正發展的細胞治療 CAR-T 相配合**，若病童有此需求時，中榮也可以適時提供最新穎的細胞治療方式。
- (2) **ALL T-cell 的治療**：由於兒童 T-cell 的淋巴性白血病易復發、治癒力相對 B-cell 較低，且 T-cell ALL 沒有 CD19 的標誌，是無法使用現行的 CART 治療方式，所以需要更進一步的研究治療的方式，這也與我們團隊的研究相關，包括開發新的治療藥物，T 細胞的 CAR 治療等，**此部分也是我們可以切入研究與發展的地方**。
- (3) **唐氏症與 Leukemia**：由於唐氏症有三個 21 對的染色體，容易併發造血系統的分化不良，白血病的比率較高，且藥物副作用較大，所以照護唐氏症的白血病是較困難，會中有提到基因 GATA1 的突變與治療預後相關。
- (4) **ALL 關於 CD9 expression 的基礎研究**，香港團隊提出與預後的相關性，屬於較基礎的實驗室研究主題，跟兒童血液癌症也有直接的研究關係，重要的是可以學習研究的方式。
- (5) **急性前骨髓細胞性白血病(APL)的治療**：急性骨髓性白血病形態學的第三型 Acute promyelocytic leukemia(APL)的治療方向，與標靶藥物於急性骨髓性白血病的角色。此主題主要是 St.Jude 醫學中心與南美國家的合作研究，發現復發率有 27%，建議須好好追蹤。不過於台灣與我們的治療經驗，APL 於兒童成

功治癒率超過 90%以上且很少復發，我們也有此類病童正在治療中。



(附圖：白血病 iAMP21 個案治療討論 Dr. S. Gupta、T cell ALL 的潛在治療藥物發展)

## 2. 神經母細胞瘤的研究與治療的新方向

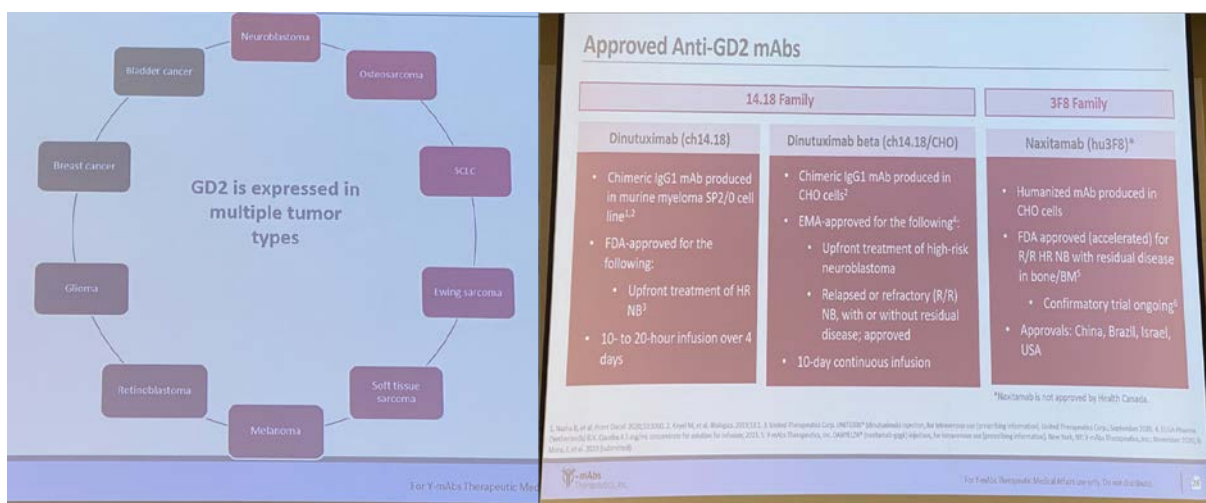
兒童神經母細胞瘤為兒童固態瘤僅次於兒童腦瘤，好發於 5 歲以下孩童，發病速度快且易轉移，不易提早發現，發現時多為第四期，患童的治癒挑戰性很高。台灣平均每年約有 30-40 為新發生個案，我們現正有 5 位孩童在治療中，3 位是診斷第四期顯示其治療的困難度。神經母細胞瘤在精準醫學研究上有 N-MYC 基因的相關性，若有 N-MYC 基因的表現相對預後較差，但詳細機轉仍不明，此正也是我們學習新知的重點。由於是固態瘤不僅是內科的治療，也需要外科醫師的合作，包括切片診斷與化療反應後的完整開刀等治療方式。由於治療的困難性，神經母細胞瘤也發展免疫療法，anti-GD2 的單株抗體治療藥物 Dinutuximab，此藥物的最早研發與臨床使用，是台灣的中央研究院士陳鈴津(Alice Lin)所研發，且已通過 FDA 的許可於臨床使用。台灣於今年九月健保通過用於第四期神經母細胞瘤的移植後使用，中榮兒童血腫科現有一位青少年罹患神經母細胞瘤正在治療，因年紀是青少年且為第四期，相對預後較差，此月已順利申請到此健保單株抗體藥物治療，此個案健保給付的五次完整療程費用超過一千萬台幣。感謝院方的大力支持，本院順利引進此免疫藥物，學習此病相關的此免疫藥物治療也是此行的重點所在。這一部分神經母細胞瘤相關議題：

- (1) 外科開刀的相關副作用與併發症：完整的手術對於神經母細胞瘤的玩至很重要，但是手術的方式，手術的副作用如乳糜胸、leaking chyle、術後腹瀉症候



群，與淋巴系統的修復等都是仍存在的問題，也需要在治療的過程多加注意。

- (2) **GD2 的研究與發展**：GD2 是一個醣脂，引用陳鈴津院士的研究” GD2 同時也存在於黑色素瘤、骨癌、小細胞肺癌等多種癌細胞，因此這項療法為抗癌帶來樂觀的新願景，她正積極的把這個研究基礎擴大到其他癌症新藥開發上”。因在其他癌症細胞上也有 GD2 的表現，**最新的研究認為 GD2 可以做為未來 cancer vaccine 的標誌蛋白之一**。會議也討論 Anti-GD2 的神經母細胞瘤的免疫治療，是否需合併其他化學藥物的治療，以提高治癒率。



(附圖：GD2 表現於各種癌細胞表面可作為癌症疫苗的標誌、現今已有的 anti-GD2 藥物)

- (3) **MYC-N 在神經母細胞瘤預後的基礎研究**：MYC-N 基因的表現於神經母細胞瘤十分重要，尤其於治療預後復發與否?但是真正的機轉仍不是很清楚，所以此部分仍是神經母細胞瘤重要的基礎分生研究。

### 3. 兒童癌症治療藥物的精準醫學研究 (Pharmacogenomics 藥物基因體學)

由於兒童癌症治癒率高，癌症藥物除了重視療效外，長久的副作用也是要注意的重點，且藥物的療效與特定的副作用，也與個人的體質基因表現有關，有一部分是專門針對兒童癌症用藥的 lecture 兒童癌症的基因體學，也是精準醫學的一環，個人化藥物的選擇。成人科已經進入研究一陣子，隨著基因檢驗技術的進步，兒科癌症用藥的基因體學也有進一步的廣泛研究。除此以外，此部分也有討論到一些新的藥物臨床研究與副作用的預防，藥物濃度的監測等主題。關於此藥物精準醫學與 ADR (drugs for individual treatment)的相關議題有：

- (1) **Pharmacogenomics in Pediatric oncology 藥物基因體學**：個人化的體質基因與藥物的相關性。例如 anthracycline 的心毒性在基因質體學上與 SLC28A3、RARG、UGT1A6，cisplatin 與 TPMT、ACYP2，Thiopurines(6MP)與 TPMT、NUDT15 基因有關，可能回增加藥物的毒性，產生不可逆的副作用。現在的兒童癌症治療前的基因檢測，可以避免特定藥物副作用的產生(如 Anthracycline 的 heart toxicity)。



(附圖：個人化的癌症治療藥物基因體學、兒癌已知的相關藥物與基因)

- (2) **兒童癌症病患的基因庫建立**：現在的 NGS 技術成熟，對於癌症的患者除了癌症相關的腫瘤基因研究，會議專家討論也建議，應建立自己醫院兒童病人，癌症藥物治療的相關副作用的基因庫，了解 incidence 後避免嚴重副作用的產生，這部分可與台中榮總的精準醫學中心合作，作成例行的檢測或開發新的特定基因的篩檢與臨床評估。
- (3) **Asperginase TDM，副作用探討與替代藥物**：asperginase (leunase)對於兒童急性白血病的治療十分重要，無法使用的患童會影響治癒率，但是此藥的副作用有很大，我們曾經有患童因 leunase 的副作用導致嚴重的壞死性胰臟炎，於加護病房治療了四個多月。所以如何監測此藥的藥物濃度與副作用的相關症狀便十分受到重視。這也跟我們現在的臨床治療配合再一起，但我們還沒發展常規的藥物濃度或作用活性的檢測，應該也是應該要發展的項目，因為對治療病童是必要的。也有新的 Selumetinib 藥物用來治療 NF1 的研究發表。

#### 4. 各區域兒童癌症治療指引的辯論議題

雖然兒童癌症的疾病機轉是相同的，但各個醫學區域發展出來的治療方式，會因治療的習慣與研究的方向而有所差異，例如同一種兒童腦部膠質瘤，有些區域就建議放射線治療就可，有些機構就建議化療成功率也很高，所以仍有些治療上的差異性，各有利與弊的角度去衡量，參與幾次的國際研討會下來，對於辯論式的思辨會議，在一場會議就可以聽到正反面的整理描述，可以印證自己對於相同疾病在治療上的立足點，感覺收穫良多。因為是國際會議，各地醫療資源不盡相同，所以應用部分也需要考慮到我們現有的醫療資源，或實驗分生的檢驗能力，與新進藥品。有幾個主題可在這裡分享：

- (1) **兒童橫紋肌肉瘤的診斷與治療**：主要是由北美與歐盟的醫療體系來比較，由於兒童腫瘤的個案總數較成人少，所以的治療多需聯合數家的醫療中心甚至是跨國、跨區域的合作，所以是以醫療區域來發展治療或診斷的指引。美洲體系與歐盟醫療體系對於兒童橫紋肌肉瘤的治療，有診斷的不同如**北美體系加入精準的基因檢查(FOXO1 基因突變)**且列為分期與預後條件之一，但歐盟醫療體系尚未列入，我們也尚未有此常規的檢測。此基因檢驗技術在台灣在中榮，應該不是太大的問題，但需考慮檢驗成本與準確性，聯合中部的兒童癌症治療中心，由我們來發展與主導兒童腫瘤的精準檢驗，或與可以降低成本與達到一定經濟規模，更重要的是病人的疾病可以達到精準的治療療效。至於療程用藥倒是沒有差異太多，藥物治療種類一樣，僅劑量與順序上的差異，我們的治療藥物也不會差太多。在其他的演講主題也有提到兒童的橫紋肌肉瘤治療，包括放射線治療且已引進傷害較少的質子治療，這部分也是中榮已經在建構的尖端設備的項目，我們先了解質子治療在兒童的腫瘤的角色，一旦設備建置完成，就可以嘉惠患童。



(附圖：美國與歐洲兒童橫紋肌肉瘤治療的比較、兒童顱內生殖細胞瘤治療的比較)

(2) **顱內生殖細胞瘤的治療**：兒童腦瘤為兒童癌症的第二名，每年約有一百位的兒童腦瘤新發個案，台中榮總有專責兒童腦瘤的兒童神經外科專家周育誠主任，負責外科手術處理部分，需要進一步的追蹤與化療處理就會轉兒童血液腫瘤科一起治療給藥，若需電療就會與放射腫瘤科游惟強主任合作，所以兒童腦瘤一直是誇團隊的多專科合作，如此才能成功治療兒童腦瘤。對於兒童顱內生殖細胞瘤的治療，至今仍未有標準的治療順序，主要有化療與電療的作法，此主題有三個區域的演講者來與會，美國專家是以電療為主，歐洲(UK)以化療為先，鄰近的日本則二種治療並行。而我們台灣的做法又看各醫院是根據哪個區域的專家指引而做治療，中榮與日本較類似先放療再視情況化療，因為顱內生殖細胞瘤的整體預後佳，所以也不建議過度治療，我們中榮的顱內生殖細胞瘤(germinoma)的治療 5 年存活率將近 100%，治療成績不輸歐美國家。

(3) **顱內 Low grade 膠質瘤的放射線治療**：由於顱內 low grade glioma 疾病進展緩慢，所以過度的治療會影響整體疾病的存活率，但是此膠質瘤仍有神經學的功能影響，甚至會有轉變成 high grade 的可能性，所以現在是傾向適度的治療包括電療或化療，至今仍無統一的治療的指引可以遵循。此單元的重點是單獨採用放療或化療策略的辯論，由二方各二位連主持人共五位專家，依臨床經驗與現有的 evidences base 來闡述二種治療的利弊，由於治癒力高存活長久，所以治療本身的副作用或後遺症皆須考慮進來，如二次腫瘤的產生或是

神經功能的影響，甚至發展中國家的醫療設施是否能夠配合都是討論的內容，證據引用針鋒相對，二方都有頻頻點頭與拍照的與會醫師支持。由於治療部分尚未有結論，且各有論述，現在的證據顯示成果也差不多，這也是一個**醫病共享決策 (SDM)**的好主題，呈現現有的治療證據，與家屬、病人討論共識治療的策略。

## 5. 兒童癌症團隊治療、少見癌症治療經驗、兒癌支持性治療議題

如同文中所提的兒童腦瘤治療，兒童癌症的種類繁多，只要癌症的治療就在兒童血液腫瘤醫師負責，除此之外現代癌症醫療的進步，包括精準醫學、免疫療法、細胞治療與基因治療等，也漸漸與兒童癌症連結，但由於兒童屬於弱勢族群，臨床研究與新藥的使用總是於成人用藥之後。但是兒童癌症的團隊治療卻是勢必的趨勢，許多少見癌症的經驗分享，頑治型的固態治療也是兒童腫瘤醫師的夢魘，支持性的療法疾病治療的過程，如何減少孩童的痛楚在治療的過程也很重要，所以會議也安排這些主題。

(1) **兒癌的醫療團隊報告**：第一個個案是 ALL(兒童急性淋巴性白血病)合併 MPO 陽性的治療，由負責的主治醫師主導先病程報告，精準醫學的檢查有 ZNF384 rearrangement，由實驗室檢驗的病理醫師報告，病理分生檢驗與臨床的相關性，標靶藥物的選用就由藥師來說明，最後此個案有做 CART 治療，當 MRD 測不到後進行造血幹細胞的治療，治療後的追蹤有 ovarian failure 與輕度的排斥現象。一個多專科的合作治療，將此病童完治，還需注意成長的後遺症，可見兒童癌症的治療是一個多團隊的合作醫療。



(附圖：兒癌醫療團隊個案報告第一例、兒癌醫療團隊個案報告第二個案)

第二個個案為 8 歲淋巴瘤的女童，經治療後 5 年病發罕見第二癌症 Desmoplastic small round cell tumor of kidney，影像學醫師就影像診斷提出臆斷，再來外科醫師說明開刀的方式，病理醫師解說切片的診斷與分生檢驗結果(EWSR1-WT1, t(11,22)(p13,q12)，精準醫學專家做二次腫瘤的家族基因檢測的說明，雖經開刀與化療，病童仍 6 個月後肺部轉移呼吸衰竭而過世，講到這裡負責的醫師已經眼角泛濕、聲音哽咽。這個的結尾句” She died too young. That why we are here.” 這樣的交流與學習就是希望孩童不應死於癌症，這也是這個學會的最高宗旨” No child should die of cancer, cure for more, care for all” 。

- (2) 罕見癌症的報告：alveolar soft tissue sarcoma 由法國醫師報告歐洲 28 個醫學中心，10 年共 45 個統計報告，臨床治療結果，早期發現開刀與電療成功治癒率很高，但轉移至肺部預後就很差。現在也有分生的研究 TFE3 rearrangementd 可以配合 TKI 治療，我們尚無個案與治療的臨床經驗。



(附圖：罕見癌症 alveolar soft tissue sarcoma、兒癌治療的疼痛控制)

- (3) 兒癌患童的支持性治療：兒童對於疼痛的耐受力較成人低，所以對於兒癌疼痛的控制更為重要，除了止痛藥物的建議外，一些配合的物理治療、肢體放鬆的瑜珈治療與針灸治療也適用於較大孩童的止痛支持治療，目標就是減少孩童的不適。這一部分在現今兒癌的急性治療上似乎是較少加入，但我們是具有東方醫學的優勢，歷年來我們兒童血腫與傳統醫學科的兒科中醫師合作良好，深獲病童與家屬的好評，看起來在西方醫學上也逐漸重視東方醫學的角色。

### 三、心得

(一) 兒童白血病的致病機轉、臨床的相關性與基礎研究：如同於去年參加歐洲血液年會後的感受，在這主題的心得為：

1. 精準醫療與分生診斷包括染色體或基因的變異，腫瘤殘存濃度(MRD)的偵測，於兒童白血病與兒童腫瘤的治療相關性越來越重要，現在是**進入精準醫學的領域**，無法靠一般傳統的化療藥物來治療，須配合單株抗體與標靶治療藥物，更先進的細胞治療(如 CART 的治療)、基因治療，讓兒童癌症治療的成功性增加並減少副作用，這也是院長積極告訴我們醫院要發展的細胞與精準醫療的方向。但此治療相對的是價位高，兒童為易受傷害族群，所以在臨床使用上與通過健保給付的條件被更嚴格的檢視，但是我們認為，臨床分生相關治療、細胞與癌症基因發展未來是必要的。
2. 我們與會投稿的海報主題是基礎研究的藥物治療機轉的研究，題目為能量代謝信號通路在 T 細胞急性淋巴性白血病中的潛在治療作用研究，參加完會議與海報的交流後，感覺是全世界兒童 T cell 急性淋巴性白血病的治療預後相對都較差，所以致病機轉與新的藥物治療的基礎研究更顯重要，也鼓舞我們團隊對於基礎研究部分要繼續的努力，除了研究論文的產出外，盡快可以臨床的應用對於病童的治療上更為重要。

(二) 神經母細胞瘤的研究與治療的新方向：這主題的心得為：

1. 神經母細胞瘤為兒童重要的癌症疾病，對於高危險群的第四期患童，治癒率很低，根據台灣兒癌基金會的統計資料，年紀超過 18 個月的第四期病童，5 年的存活率僅 24%，突破性的治療方式刻不容緩。神經母細胞瘤的免疫療法，anti-GD2 的單株抗體治療藥物 Dinutuximab，是台灣的中央研究院士陳鈴津(Alice Lin)所研發，且已通過 FDA 的許可於臨床使用。**台灣於今年九月健保通過用於第四期神經母細胞瘤的移植後使用**，我們現有一位神經母細胞瘤患者正需此藥治療，此月(10 月底)已順利申請到此健保藥物治療，此個案健保給付的五次完整療程費用超

過一千萬台幣。感謝院方的大力支持，本院順利引進此免疫藥物，學習此病相關的此免疫藥物治療也是此行的重點所在。

2. 除了臨床治療外，GD2 是一個醣酯，許多的不同癌症的細胞上也有 GD2 的表現，包括黑色素瘤、骨癌、小細胞肺癌等多種癌細胞，最新的研究認為 GD2 可以做為未來 cancer vaccine 的標誌蛋白之一。**個人認為癌症疫苗是下一個精準醫療的發展重要項目之一，如何將癌症預防在前是必然的研究目標**，去年中榮的院慶國際研討會已經有日本專家到中榮講述這個研究方向，但是細節尚未明確，GD2 有明確的研究標誌，跨數種癌別分佈應該有研究的可行性。也將訊息帶回後與年輕醫師討論將來可能發展的方向，希望提早涉入了解甚至一起研發，等技術成熟後就可第一時間的應用。

### (三) 兒童癌症治療藥物的精準醫學研究 (Pharmacogenomics 藥物基因體學)

這主題的心得：這一部分中榮在成人腫瘤的藥物基因相關性建置，已經有一定的臨床應用，但是在兒科相對較少。此次會議關於此主題有一重要的概念，就是**個人化的藥物治療**，不僅在藥物的有效性，更重要的是藥物的副作用，因為藥物的有效性在於癌細胞的治療成功與否，可能有多種藥物可以選擇，但是藥物一使用副作用可能隨之而來，現已知一些嚴重的副作用跟個人體質基因有密切的關係，若事先檢測可以避免可能的永久傷害，例如心肌或聽力的受損。因為跟體質或基因的相關性，所以**須建立各人種的資料庫如台灣兒童資料，或治療前的特定藥品代謝基因的檢測**。除了可以避免發病病童的治療副作用外，資料基因庫的建立或應用也很重要，也可以做學術上文章發表的方向。

### (四) 各區域兒童癌症治療指引的辯論議題與團隊治療支持性治療

這主題的心得：了解各地區的不同先進醫療指引，可以讓我們的醫療有較多的選項，在 evidence base 還不夠下，如何與病人討論與分享治療的方向，是現代全人醫療與醫療自主的實踐。了解越多的治療面相然後與病人或家屬討論利弊相關，最後做醫療決策進行治療，希望達到最佳成果與病人可以接受的可能副作用或後遺症，這應該是這種醫學辯論的最主要目的。參與這些辯論研討會也讓自己的原本治療概念與方



向，有另類的思考與比較。

兒童癌症的治療打的是**團體戰**，兒童血腫醫師幫忙招集各領域專家，聯絡協調治療方式，引入新進的療法，就是希望病童可以打勝仗，打敗癌症。身為兒童血液腫瘤科的醫師，堅持的目標就是戰勝癌症，讓孩童健康成長而非延長可數的生命年限，如同多專科的兒癌治療討論的個案，**我們不希望失去年輕的生命，” She died too young. That why we are here.”**這樣的交流與學習就是希望孩童不應死於癌症，這也是這個會議的**最高宗旨” No child should die of cancer, cure for more, care for all”**。當然治療過程也要讓孩童不要忍受疼痛，治療品質與治療結果是並行的重要。

#### (五) 專業的年輕兒童血液腫瘤科醫師培育

在院長的大力支持與鼓勵下，此次會議有本科兒童血腫科 fellow 陳其延醫師，一起出席此國際會議，陳醫師第一次參與國際會議，隨行我也分享國外會議經歷予陳醫師。其延醫師很扎實的在四天會議，遇到臨床相關問題也有主動的詢問國外專家，獲得更獨到的建議與建立連絡關係，充分達到出國會議的學習目標。陳醫師上個月也代表本科參與蒙古國義診業務與醫院參訪，此次積極開會的態度，回來後的心得報告經驗分享都十分詳實，對本科與院方都有正向的建議，陳醫師也獲得今年醫師節院部的優良總醫師接受表揚。

兒童血液腫瘤科醫師的壓力相較於成人血液科的醫師可能大很多，如何讓有耐心有愛心的年輕醫師，願意接受此專業且繁複的兒童癌症疾病治療訓練，實在不太容易，所以積極找尋有意願投入的年輕醫師，與培育負責又專精的兒童血腫醫師，是各醫學中心的難處。

很幸運的，我們團隊在院長與院部長官的大力支持下，表現出的兒童癌症的治療價值觀、整體團隊的氛圍與對兒科住院醫師在血液腫瘤疾病的臨床教導上，得到年輕總醫師的肯定，在兒科醫師招訓不易的時刻，連續二年有優秀與具耐心特質的總醫師(fellow 2 陳其延醫師、fellow 1 張可歆醫師)，接受兒童血液腫瘤科的次專科訓練，相信在大家的一起努力下，可以造福更多的患童，團隊也會盡其所能指導新血輪。此心得報告也 10 月 25 日於兒童血腫科讀書會晨會分享給兒童血腫團隊同仁。



(附圖：與陳其延總醫師一起參與會議、於 10/25 兒童血腫科讀書會分享會議新知與心得)

## 四、 建議事項

### (一) 兒童癌症的聯合治療方式

兒童固態癌症的種類多但發生率低，在台灣雖然已集中於醫學中心治療，但是單一醫學中心的治療個案仍為少數，例如兒童神經母細胞瘤現於本科的治療孩童僅四位(全台灣 2021 年 28 個案)，有三位是高危險因子的第四期患者，橫紋肌肉瘤二位症治療中(全台灣 2021 年 16 個案)，威姆氏腫瘤一位(全台灣 2021 年 6 個案)。兒童癌症的治療又以治癒為目標非僅延長年限，所以每個兒童癌症個案皆須竭盡全力的照顧，避免任何的併發症與後遺症的發生。會議所看到的多是聯合治療、聯合統計的整體結果報告，如此可以克服個案少不易看出成效的劣勢，與其他的醫學中心合作聯合治療，然後發展自己的特色與強項是此次會議很深刻的心得與建議。

### (二) 兒童癌症的個人化藥物基因檢測建立

在兒童血癌的分生檢驗，我們已與台大、北榮、馬偕與長庚有很密切的合作，但綜觀國內兒童癌症的治療，關於 pharmacogenomics 個人基因與藥物的相關性研究不多，而中榮精準醫學實驗室的次世代基因檢測技術純熟，在經濟規模不大又有其必效性與重要性的特定基因檢驗，如何建立資料與擴大檢驗規模是一個可以建議的發展項目。

### (三) 發展兒童癌症尖端最新治療

兒童血液癌症的治療也是如同成人般以分生精準診斷、細胞治療與免疫治療為未來發展的方向，現在健保通過的急性淋巴性白血病的細胞治療 CAR-T 與神經母細胞瘤 ANTI-GD2 單株抗體的治療都是兒科癌症的最新治療方式，也是中榮細胞治療中心已

發展與臨床運用的尖端醫學項目，讓本科年輕醫師、專科護理師與護理同仁了解與熟悉此最新的尖端治療方式是很重要的。

#### (四) 積極兒童血液腫瘤醫師的培育

國際會議有助於提升國際視野，以及促進學術研究的動力與方向，也是院長一直的鼓勵與執行的方向，讓有興趣的年輕醫師，鼓勵他們參與，讓年輕醫師也可以及早有研究的目標與方向。此會議有陳其延醫師一起與會，他積極的參與會議，我認為陳醫師是可以盡心栽培的年輕總醫師，有建議他專注於尖端醫療兒童 CART 的治療方向為未來學習的目標之一。很高興今年本科又有一位 fellow(張可歆醫師)接受兒童血液腫瘤的次專科訓練，也希望張可歆醫師於受訓期間，可以找到想研究的方向，亦可以申請國外會議，擴展國際視野。此次國際會議也有提及，癌症疫苗的研發與臨床使用應該是下個發展的主題，也有建議張可歆醫師可以先多所了解，提早涉略。

#### (五) 持續兒童癌症的基礎研究

我們會議發表的是急性 T cell 淋巴性白血病的機轉與藥物研究，主要為基礎臨床醫學的範疇，希望對於臨床病患的未來治療有所助益。一般而言，臨床醫師的單獨基礎研究並不容易，我歷年來研究的過程主要是與中榮研究部游勝傑博士跟李佳玲博士合作，很謝謝研究部同仁的合作與幫忙，透過如此研究部同仁合作，希望可以更加強兒童各癌症的機轉與治療研究，也可以有研究成果來做文獻發表。