

目錄

序	vi		
前言	xiii		
迷你生物課——快速搞懂癌症生物學關鍵詞	1		
第 1 章 定義癌症——難以治癒的疾病		第 6 章 塑造癌症表型的七大關鍵通路類別	
癌症的歷史觀	20	一、炎症和細胞因子反應	70
現代醫學的認知：癌症是一種系統性疾病	22	二、細胞壓力和氧化應激反應	72
傳統癌症療法的瓶頸	25	三、細胞生長、增殖和存活	74
第 2 章 癌症的四大特徵		四、血管生成和組織重塑	76
侵襲性	32	五、代謝和脂質信號傳遞	78
轉移性	35	六、蛋白質內穩態	80
異質性	37	七、幹細胞特性、分化和發育	82
抗藥性	39	第 7 章 基於通路的補充品——支持治療的新時代	
第 3 章 核仁——癌症的隱藏起源		基於通路的補充品的基本原理	86
細胞生物學中的核仁概述	44	與現有補充品的比較	88
腫瘤進化中的核仁功能障礙和壓力	47	針對關鍵通路的重要成分及其作用機制	90
NPM1/B23：癌症發展的關鍵參與者	49	從系統生物學探討多種成分的協同作用	98
為甚麼核仁平衡很重要：NPM1 的更廣泛影響	51	第 8 章 QGCT® 的臨床應用	
第 4 章 癌症中的 NPM1 基因及其共表達網絡		複雜病例還有哪些治療選擇	104
NPM1 作為癌症信號傳遞中的分子樞紐	54	通路分析提供未來的策略	106
癌症發展中的基因共表達分析	56	長期調控關鍵通路的潛在益處	108
通過 NPM1 網絡識別潛在治療	58	個人化護理的未來展望	110
第 5 章 QGCT® 模型——分析癌症的全新視角		參考文獻	113
QGCT® 簡介	62	致謝	125
QGCT® 的關鍵成分	64		
預測患者的個人化失調通路排名	66		

序

這本書不僅僅是一本自傳，它更見證了對科學理想堅定不移的追求，如何在信念與熱情的驅動下，引領醫學領域的變革性突破。

我認識翁教授近四十年，時間要追溯至 1989 年。當時，我們在長庚醫學院都全力投入於建立研究實驗室並履行教學職責。出於對癌症研究的共同興趣，我們共同組建了腫瘤生物學小組。2008 年，翁教授接受了香港理工大學的職位，繼續探究核仁蛋白 NPM1/B23 與癌症相關的作用並最終促成了以恩定量醫學有限公司的創立，這家創新型企業堪稱是他的第三個孩子。

中國成語「牽一髮而動全身」完美地捕捉了 NPM1/B23 在細胞中的核心功能。NPM1/B23 曾一度僅被視為核仁內的管家蛋白，如今已然成為一個核心樞紐，調控着細胞生存的關鍵過程，而本書的一大亮點是定量基因共表達檢測 QGCT®，能揭示以 NPM1/B23 為中心及其外的路徑層級變異。透過在個別病患層面上量化這些變化，QGCT® 使我們更接近精準醫療的最終目標。

撥動這根分子的髮絲，整個細胞系統隨之移轉，這強而有力地提醒我們，生命在其最根本的層次上是多麼地環環相扣。翁教授的遠見不僅止於科學發現，它將啟發研究人員、臨床醫生和學生，展示了植根於嚴謹科學的大膽創見，如何能徹底改變個人化的照護與康復。

張玉生教授
長庚大學生物醫學研究所

序

2014 年，在一次訪問香港期間，我非常榮幸地認識了翁教授。同年稍晚，他與其研究團隊訪問了休士頓，我很榮幸能接待他們，並安排參觀 MD 安德森癌症中心。在這次訪問中，翁教授發表了一場極具說服力的演講，題為「癌症及其代謝風險因素之多學科研究：從計算特性分析、功能性發現到臨床診斷開發」。他的演講在學術上嚴謹縝密，在臨床上深具洞見，是生化深度、計算科學與轉譯醫學的結合典範。

十多年後的今天，在這本開創性的著作開花結果時，我心中充滿了敬佩之情。這本著作超越了傳統的科學論述，它見證了整合性研究所帶來的變革力量，為病患點亮希望的燈塔，為臨床醫師提供策略指引，並為探索癌症生物學複雜性的研究人員帶來啟發。

翁教授的學術旅程橫跨四十餘年，他對 NPM1/B23 的研究奉獻，最終促成了 QGCT® 的開發。QGCT® 代表了精準腫瘤學的一大進展，它賦予臨床醫師能力，得以識別並優先處理可能導致治療抗性、疾病復發或治療失敗的關鍵功能通路。QGCT® 亦帶來了一場變革，即將癌症概念化為一種可透過靶向干擾其關鍵通路來進行治療的網絡性疾病。

從歷史基礎到當代創新，從數據詮釋到臨床應用，這本書為未來開闢了一條富有遠見的道路，讓癌症治療不僅更有效、更個人化，也更富有關懷。我懷着最崇高的敬意與熱情，向科學界與醫學界推薦這本重要的著作。

王光國教授
德克薩斯大學 MD 安德森癌症中心

序

我懷着極大的榮幸與深厚的情感，為我的摯友翁一鳴教授以及他鼓舞人心的新書撰寫序言。我們的友誼奠基在長庚大學共事的歲月，我們不僅是同事，更成為了彼此信賴的朋友與真正的合作夥伴。我們共同發現了核仁磷酸蛋白 NPM1/B23，如何幫助腫瘤細胞在壓力下承受並存活，這項發現不僅整合了我們的科學追求，也加深了我們之間的個人情誼。

當時令我印象深刻的是翁教授如何將敏銳的科學觀察與創造力、信仰及人文精神融為一體。這本書反映了他對科學畢生的奉獻以及他對未來癌症照護的遠見。本書的核心在於 NPM1/B23，這是翁教授四十年來持續研究的蛋白質，是調節腫瘤生長與存活的關鍵因子。

在此基礎上，翁教授介紹了定量基因共表達檢測 QGCT®，這是一種開創性的方法，它將癌症看作是一個由錯誤通路構成的複雜、相互關聯的系統。透過繪製這些網絡，QGCT® 讓我們得以邁向一個能根據每位病患獨特的疾病特徵來指導治療的未來。他進一步將此遠見延伸至支持性照護，展示了基於通路的補充品如何能輔助臨床並提升病患的生活品質。

翁教授的這本書體現了嚴謹的科學、創造力與關懷如何能共同為人類服務。這本書既是他卓越旅程的寫照，也是未來癌症醫學的指南。我非常自豪能稱他為我的同事與朋友，並全心全意地向世界各地的讀者推薦這本書。

謝森永醫師教授
長庚紀念醫院消化與肝臟內科

序

癌症，這個伴隨人類數千年的疾病，至今仍是醫學領域最艱鉅的挑戰之一，抗藥性、復發、全身性轉移以及治療帶來的沉重負擔，持續折磨着無數病患與家庭。

翁一鳴教授將他四十餘年的研究、學術追求與臨床洞見寫成本書。他的科學旅程反映了癌症研究本身的演進：從單一基因的研究到基因體的網絡分析，從實驗室的發現到臨床的轉譯應用。

在這本書中，讀者將會接觸到一個嶄新的理念，它不將癌症視為一個孤立的基因意外，而是看作一個由失調通路構成的系統。此願景的核心是 QGCT® 模型，這是一個應用基因共表達分析與人工智慧，為每位病患的癌症建構通路圖譜的平台。這種方法不僅能識別隱藏的弱點，更為新一代的個人化癌症照護開闢了道路。

然而，本書不僅僅是一部科學論著，它也體現了作者的價值觀與人生經歷：良師的啟迪、對國際合作的追求，以及來自家庭和信仰的恆久關愛與支持。

毫無疑問，未來癌症治療的道路仍將複雜且充滿挑戰。然而，誠如本書所說，唯有透過跨領域的創新、系統性的方法，以及一個以病患為中心的願景，我們才能真正邁向癌症照護的新時代。願這本書在幫助我們理解癌症的旅程上，成為一座富有啟發與洞見的燈塔。

施信如教授
長庚大學新發病毒感染研究中心主任

序

我自研究所時期便認識翁教授，他的榜樣啟發了我的整個科學職涯。在這本書中，翁教授的 QGCT® 模型從根本上重新定義了如何在複雜的癌症中實踐精準醫療，並極具說服力地將其應用擴展至補充品來支持病患照護。無論是作為一名科學家，還是作為一個深受翁教授品格影響的人，在我看來，這本書代表了他四十年來深思熟慮的研究，是對癌症病患真切關懷的結晶。它提供了根植於嚴謹科學的希望，這正是我們的領域與我們的病患所需要的。我全心全意地將此書推薦給臨床醫師、研究人員，尤其推薦給渴望了解癌症醫學新前沿的病患。它不僅將加深您對癌症生物學的理解，更重要的是，它將從根本上重塑我們最終可能戰勝此一複雜疾病的思維框架。

栗志堅博士

Apeximmune Therapeutics 研發副總裁，NCI 前副主任

序

我認識翁一鳴教授已超過二十年，我們長庚大學共事的過程中，開啟了緊密的工作夥伴關係。在本書中，翁教授點出了精準腫瘤學的一個困境：對大多數癌症病患而言，其腫瘤呈現多種突變，這限制了單一藥物療法的效果，並導致無法避免的抗藥性。基於他多年研究核仁蛋白 NPM1/B23 的經驗，他提出有效治療的標的，應是 NPM1/B23 為核心的抗藥性與復發通路，而非單一的基因或蛋白質。本書不僅將刷新人們對癌症治療的認知，更將向您展示一位真正的學者，如何奉獻其一生來詮釋「榮神益人」的真諦。

余兆松教授

長庚大學生物化學與分子生物學系

序

在科技飛速發展的時代，人類的病痛或許是最值得我們反思的課題。如果生命是真實而寶貴的，我們該如何將科學研究的力量發揮到極致，以減輕人類的苦難、增進共同的福祉，並真正地推動文明？本書反映了翁教授真誠的洞見與期盼，是本着對生命的愛與尊重而寫成的。

翁教授是一位傑出的科學家。他師承名家，不僅專業出眾，其眼光與格局亦同樣卓越。他思維縝密，學識淵博，總能從細微處看見契機。他同時勤奮踏實，從不因過去的成就而自滿，而是不斷精益求精，攀登新的高峰。因此，他四十年如一日的辛勤耕耘，結出了豐碩的果實，在學術界備受推崇。

感謝翁教授，透過這本書將他四十年來在癌症治療領域的研究成果與大眾分享。人們常說，科學是通往真理的道路，而信仰是尋找意義的旅程。本書既是科學上的一個里程碑，也是一份信仰的見證，透過研究體現了他對上帝與世人的愛。

願讀者能在此書中，既得到知識上的滿足，也獲得心靈上的連結。

胡維華博士
牧師，國際歐華神學院院長

前言

我出生於一個平凡的家庭，成長於對知識懷抱敬意的年代。我的大學就讀於南伊利諾大學。雖然學校並不尖端，卻讓我遇上了幾位教學極為認真、對學生無比關懷的教授。他們的嚴謹教學與人格典範深深啟發了我，使我立下志向：總有一天，也要成為一位好老師，改變學生的一生。

這條路引領我進入貝勒醫學院，在世界知名的癌症與核仁研究領域的先驅 Prof. Harris Busch 的指導下，攻讀藥理學博士。我與醫學生們一同學習，將基礎科學與臨床洞見結合，為我奠定了轉譯生物醫學研究的寶貴基礎。我在那裏發表了三篇里程碑式的論文，更讓我獲得了前往史丹福大學的機會，跟隨諾貝爾獎得主 Prof. Arthur Kornberg 進行博士後研究。那次的機會徹底改變了我，這段經歷，不只是我的榮幸，更是我學術生命的飛躍。

三年後，我選擇在當時臺灣新成立的長庚醫學院展開教職生涯。在這裏，我能持續進行生物化學與癌症藥理學的研究，同時亦能為這所醫學院的發展貢獻心力。在長庚的十九年歲月裏，我晉升為正教授，並擔任過數個領導職位，包括天然藥物研究所所長、研發長，以及大學暨醫院研究審議委員會主席。我更領導建立了長庚第一代的跨領域研究中心，涵蓋基因體學、蛋白質體學、醫學影像、動物研究及生物資訊學，將學術研究深植於臨床醫學體系之中，促進產、學、醫的整合。2008年，我獲聘為香港理工大學生物醫學講座教授，進一步拓展了我的國際研究合作。這不僅是對我研究工作的肯定，更是讓我登上了可以拓展學

術視野的瞭望台。

2021 年底，我從學術職涯榮退後，創立了自己的生物醫學公司——以恩定量醫學，以多年累積的學術經驗為基礎，整合癌症大數據，開發病人個人化的分析模型。我們的團隊近期成功建構出全球第一個以核仁磷酸蛋白 NPM1/B23 為核心的互動基因通路網絡圖作為新型研究方法，針對癌症病患提供更加精準的藥物標靶選擇，協助臨床醫師選擇更有效減輕副作用與抗藥性的治療藥物，讓癌症治療不再只是對抗，而是理解與精準調控。

我將經年累月的研究心得、以及最新的發現，寫成這一本書。希望能夠為癌病治療提供新的視角，不論是醫療專業，還是一般讀者，都能從中得益。

因此，我謹將這本書獻給：

1. 一直以來指導與啟發我人生的師長們，特別是在我求學早年以身教啟發我教學熱誠的教授們。
2. 我實驗室歷年來的研究助理、碩博士生、博士後，以及長庚醫學院與長庚醫院的教授們，尤其是與我一同建立長庚基因體、蛋白體、生物資訊、影像、動物中心等研究中心的同仁。
3. 我親愛的妻子敏瑩（Chris），感謝她多年的陪伴與理解。她雖未身處科研前線，卻始終用心聆聽我的研究點滴。她的愛與支持，是我堅持學術理想的最大力量。

願這本書能榮神益人，讓科學回應病患的需要，也回應人心最深的盼望。

翁一鳴教授

以恩定量醫學創始人、董事長、首席執行官、首席科學家

迷你生物課

——快速搞懂癌症生物學關鍵詞



知識的種子，
結出智慧的果實。

QGCT[®] 模型

分析癌症的全新視角



計算科學與生物洞見的融合之道。

● QGCT® 簡介 ●

在追求更精確和更有效的癌症治療的過程中，越來越明確的一點是：腫瘤生物學的複雜性需要系統化策略來應對。以單個基因生物標誌物或針對基因突變為中心的治療在某些情況下雖然有用，但往往無法捕捉到推動疾病進展和導致治療抗藥性的通路失調。

我們的 QGCT®，即定量基因共表達檢測，就是為了應對這一挑戰而開發的。我們不是通過尋找單一的基因驅動因素，而是通過系統地測量和解釋個別患者失調的生物通路。該方法的核心是一個計算框架，旨在處理來自患者腫瘤組織的高維度轉錄組數據，並將其轉化為可執行、有助治療的生物學見解。通過雙層機器學習架構，QGCT® 評估了數千個已註釋的通路，並根據它們對治療的抵抗程度進行了排名。這使我們能夠以個人化的方式重建癌症的運作機制，協調故障的系統網絡，而不是只針對獨立突變。

與選擇指向單個基因突變的治療不同，QGCT® 揭示了多個失調通路。這些通路協同工作，通過偵察出這些通路的失調，我們能識別更多的治療標靶，包括那些在基於突變的分析中沒有被優先考慮的標靶。這個測試為治療策略打開了新的大門。

QGCT® 的決定性優勢之一是它能夠在組織的功能結構中將基因表達參與的通路情境化。與其關注基因是上調還是下調，我們的評估在於通路的整體表達模式是否保持完整或已從根本上重組。從通路層面觀察，這使我們對每個個體癌症復發或抗藥的分子機制有更深入的理解。

最終，我們針對每位病人繪製出一幅獨特的腫瘤圖譜，像是一張失衡狀態的定量圖像，可以指導臨床醫生選擇最有可能針對腫瘤內部生物機制的治療方式。在此過程中，QGCT® 不僅提高了選擇治療的精準度，還為我們如何定義與「測量」癌症引入了新的可能。

● QGCT® 的關鍵成分 ●

QGCT® 的核心是一個計算架構，旨在從轉錄組數據中提取有用信息，不是通過觀察單個基因是否突變，而是評估生物通路們的集體行為而得出實證。這種觀點使我們了解癌症不是由單一突變來定義的，而是和維持體內平衡的生態系統的失調息息相關。為了理解這種複雜性，我們有一系列環環相扣的策略，從通路富集分析到基於機器學習的預測模型，最後是識別潛在干預點的排名算法。

該過程首先從鑒定腫瘤樣本之間的基因表達差異開始，然後進行作為傳導癌症信號的分子樞紐 NPM1 的基因共表達分析。我們鑒定的這些基因不是進行個別解釋，而是評估它們在已知生物通路中的相互作用，比如壓力反應、血管生成、代謝和免疫調節等生物過程。使用統計富集技術，該模型決定觀察到的基因變化是反映基於真實的通路失調還是背景噪聲。一旦進行了校正，這些通路就會成為構建 QGCT® 的基礎。

為了評估每個失調通路對疾病的作用，該系統採用了一個雙層機器學習架構。在第一層，系統針對每一條通路建立獨立的預測模型，並使用不同的算法與優化參數訓練這些模型。模型的篩選依據是其能否準確分類病人結果，這些準確度以統計指標來衡量，這個架構讓系統自動學

習哪些生物通路攜帶與疾病相關性最強的信號。

在第二層中，系統使用堆疊集成方法來構建元模型，將各個通路預測整合成一個統一的結果，即導致疾病復發嚴重程度的機率。同時，每個通路都會被分配了一個評分，量化其對最終腫瘤狀態的影響。最終輸出的結果亦會提供了對腫瘤分子狀態的整體解釋，反映了系統的綜合分析。至關重要的是，它不僅生成二元分類，而且還在所有分析的通路中生成排名概率分佈。分數越高，代表該通路在癌症發展中的嚴重程度、進展速度或抵抗治療方面發揮作用的可能性就越大。

測試輸出的排名使我們識別每個病例中前十個最嚴重失調的通路，進而剖析這些通路來確定其內部驅動因素，即通路內的關鍵基因可能會使整個網絡功能改變。雖然我們並不聲稱在每種情況下都能確定明確的致病基因，但該分析提供了一個圖譜，說明哪些生物系統可能最容易受到治療干預。

最後，針對這些失調通路中的基因，我們的 QGCT® 提供了一份治療方案清單，包括 FDA 已經批准的藥物，以及在香港等地區通過當地註冊獲得的藥物。每種藥物都映射到其相關通路或基因標靶，使醫生能夠考慮在沒有常規生物標誌物或已知突變的情況下，選擇在功能上與患者分子特徵更匹配的治療方法。

QGCT® 是一個將轉錄組學、系統生物學和機器學習整合到一起的分析框架。通過關注通路作為分析單位，而不僅僅是單個基因突變，QGCT® 提供了一種將癌症視為一種系統疾病的觀點，一種可以通過針對癌症中失調的關鍵系統來理解和治療的疾病。

● 預測患者的個人化失調通路排名 ●

QGCT® 的目標不僅僅是將癌症描述為系統疾病，而是將這種特徵轉化為個人化、可執行的治療計劃。這種轉變的核心在於超越了基因突變支配的精準醫學模式，將重心放在與每個患者的腫瘤生物學最相關的失調生物通路。

一旦系統從轉錄組數據中確定了前十個最失調的通路，它便會突顯每個通路中的關鍵基因，其異常表達模式可能在功能上具有顯著性。該平台並非依賴於假設或實驗階段時使用的治療標靶，而是從已經被 FDA 批准和在香港註冊的藥物列表中，從這些驅動因素找出對應而現有的治療藥物。這策略使我們重新利用經過臨床驗證的治療方法，增加安全性和可用性，同時加速臨床適用性。

這種方法的優勢在於其生物特異性和治療可行性。QGCT® 並非將治療方案對應至組織學分類或突變基因，而是根據患者獨特的通路失調模式，為醫生提供了一個實用的、具有實證基礎的治療決策建議。在許多情況下，這技術能揭示傳統診斷難以發現的治療方式，在缺乏突變基因或已經用盡各種標準療法的患者中尤其有效。

這種由通路引導的精準醫學重新構建了癌症治療範式。對相同診斷

類別中的所有患者，QGCT® 並不會建議相同的療法，而是根據每個腫瘤的獨特分子通路建議相應的治療方案，針對維持惡性腫瘤的實際分子通路，提供更加個人化而且可能更有效的治療策略。

隨着腫瘤學研究進入基因組時代，QGCT® 等方法代表了精準護理的下一階段。這不是一個理論上的雄心壯志，而是一個工作模型，是一個通過將隱藏的個人疾病機制揭示出來，並與有效的治療方法相匹配來改善患者的治療模式。該測試得出的是疾病的圖譜，根據每個人的分子特徵進行校準。通過將統計學精度與生物學機制相結合，QGCT® 為釋放精準腫瘤學的全部潛力邁出了有意義的一步。