

出國報告書

(國類別：進修)

報告題名：1. 頭頸鱗狀上皮癌 loss of Fhit 與放射治療敏感性關係之研究
2. Farnesyltransferase inhibitor 對於頭頸鱗狀上皮癌細胞生長的影響
機轉

服務機關：國立陽明大學醫學院耳鼻喉科，台北榮總耳鼻喉部喉頭頸科
職稱：講師
姓名：戴世光

派赴國家：美國
補助單位：行政院國家科學委員會
計畫名稱：補助醫學領域博士後及臨床研究人員培訓計畫
出國期間：2003/2/12 ~ 2004/1/28
報告日期：2004/3/10

J3/
09301110

公務出國報告提要

頁數: 10 含附件: 否

報告名稱:

- 1.頭頸鱗狀上皮癌loss of fhit與放射治療敏感性關係之研究
- 2.Farnesyltransferase inhibitor 對於頭頸鱗狀上皮癌細胞生長的影響

主辦機關:

行政院輔導會臺北榮民總醫院

聯絡人/電話:

/28757115

出國人員:

戴世光 行政院輔導會臺北榮民總醫院 耳鼻喉部 主治醫師

出國類別: 進修

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 02 月 12 日 -民國 93 年 01 月 28 日

報告日期: 民國 93 年 03 月 26 日

分類號/目: J3/醫療 J3/醫療

關鍵詞:

- 1.頭頸鱗狀上皮癌loss of fhit與放射治療敏感性關係之研究
- 2.Farnesyltransferase inhibitor 對於頭頸鱗狀上皮癌細胞生長的影響

內容摘要:

本次出國進修，主要參與兩項研究主題：其一為探討Loss of Fhit在頭頸癌放射治療敏感性的影響，另一為Farnesyltransferase inhibitor (SCH66336)在頭頸腫瘤細胞 UMSCC38作用機轉的研究。前者為一translational study，與臨床相關性較高，後者則偏重於基礎蛋白實驗的訓練。一年的時間很快過去，研究工作的進度只能有限進行，但仍利用此一難得機會學習基礎實驗的經驗，並以observer身分至臨床觀察其臨床門診、開刀房及病房之進行，並參與其臨床討論會及教學活動，參觀其臨床與實驗室間之合作狀況，獲益良多。頭頸癌於國內的發生率高於美國，有較大的重要性，突破目前治療的瓶頸，有待於臨床與基礎研究的配合，臨床需建立完整且妥善維護的腫瘤組織及臨床資料庫，以奠定穩固的研究基礎。科際合作(Collaboration)是目前臨床及研究的必要趨勢，臨床醫師負有癌症研究中有關臨床(clinical)及臨床基礎合作(translational)兩大類研究的主要責任。基礎實驗並非一條易走的捷徑，必須投下持之以恆的時間及精神，才能產生令人振奮的成果。頭頸腫瘤的腫瘤標記目前仍然有待努力尋找發展，以便將病患做有效分類。安德森癌症醫學中心是美國排名第一的癌症治療醫院，其強大的實驗研究及每年大量的床試驗、文獻發表，造就了世界級的知名度，源源不絕的病患及研究人員，帶動其週邊各種商業行為，造就大量的工作機會，是醫院國際化的成功範例。台灣近年經濟生活的提昇，反使願意出國進修的人衰減，台灣年輕一輩的人在國外變成少數。因此，鼓勵有志進修的醫師出國，也有提高台灣國際知名度的意義，應該多加宣傳使本計畫能持續運作，加惠有志進修的臨床醫師及研究人員。此外，善用電腦資訊系統，借助專門人才，在我們現有的資源上，讓電腦系統為臨床醫師及研究人員甚至病患，帶來最大的方便，節省最多的時間並創造最大的工作效率，也然是我們應該努力的方向。

摘要

本次出國進修，主要參與兩項研究主題：其一為探討 Loss of Fhit 在頭頸癌放射治療敏感性的影響，另一為 Farnesyltransferase inhibitor (SCH66336)在頭頸腫瘤細胞 UMSCC38 作用機轉的研究。前者為一 translational study，與臨床相關性較高，後者則偏重於基礎蛋白實驗的訓練。一年的時間很快過去，研究工作的進度只能有限進行，但仍利用此一難得機會學習基礎實驗的經驗，並以 observer 身分至臨床觀察其臨床門診、開刀房及病房之進行，並參與其臨床討論會及教學活動，參觀其臨床與實驗室間之合作狀況，獲益良多。

頭頸癌於國內的發生率高於美國，有較大的重要性，突破目前治療的瓶頸，有待於臨床與基礎研究的配合，臨床需建立完整且妥善維護的腫瘤組織及臨床資料庫，以奠定穩固的研究基礎。科際合作(Collaboration)是目前臨床及研究的必要趨勢，臨床醫師負有癌症研究中有關臨床(clinical)及臨床基礎合作(translational)兩大類研究的主要責任。基礎實驗並非一條易走的捷徑，必須投下持之以恆的時間及精神，才能產生令人振奮的成果。頭頸腫瘤的腫瘤標記目前仍然有待努力尋找發展，以便將病患做有效分類。

安德森癌症醫學中心是美國排名第一的癌症治療醫院，其強大的實驗研究及每年大量的床試驗、文獻發表，造就了世界級的知名度，源源不絕的病患及研究人員，帶動其週邊各種商業行為，造就大量的工作機會，是醫院國際化的成功範例。台灣近年經濟生活的提昇，反使願意出國進修的人衰減，台灣年輕一輩的人在國外變成少數。因此，鼓勵有志進修的醫師出國，也有提高台灣國際知名度的意義，應該多加宣傳使本計畫能持續運作，加惠有志進修的臨床醫師及研究人員。此外，善用電腦資訊系統，借助專門人才，在我們現有的資源上，讓電腦系統為臨床醫師及研究人員甚至病患，帶來最大的方便，節省最多的時間並創造最大的工作效率，也然是我們應該努力的方向。

目次

目的	-----	4
過程	-----	5
心得	-----	7
建議	-----	9

正文

目的

本次出國進修，於 University of Texas, MD Anderson Cancer Center 之 Thoracic/Head and Neck Medical Oncology department 的 Molecular Biology 實驗室，所參與的研究主題主要有下列兩項，分述如下：

- 一、 FHIT 是一個已知的腫瘤抑制基因，頭頸癌中約有 40%~70%存在 loss of Fhit expression 的現象，但它與放射治療的關係過去很少有相關報告。頭頸癌 (head and neck cancer) 的治療目前仍以手術及放射線治療為主，早期病例可選用單一治療，而晚期病例同常需要合併治療，以達到局部控制的目標，因此放射治療是頭頸癌的重要方式，放射治療敏感性 (radiosensitivity) 也是近年來被重視的研究主題。儘管經過治療技術與儀器設備的蓬勃發展，近 20 年來頭頸癌病患的存活狀況並未能有明顯改變，局部復發及遠處轉移仍是晚期病患治療失敗的主要原因。因此，尋找臨床上實用的分子標記 (molecular marker)，是本主題的主要精神，希望能對病患分類有所幫助，進一步提供病患個別化 (individualized) 的有效治療方式。

- 二、 Farnesyltransferase inhibitor 是近年來新發展的腫瘤化學藥物之一，初期認為作用機轉是透過抑制 ras 之 farnesylation 的抑制，導致其下多重 cell signaling 的阻斷，達到腫瘤抑制的效果。臨床應用已經進入 Phase II, Phase III 的階段，頭頸癌也在其臨床試驗的標的之中。儘管如此，farnesyltransferase inhibitor 的作用機轉，近年來逐步被研究發現並非單純與 ras 的抑制相關，但其真正作用機轉仍然不明。因此，在頭頸腫瘤 cell line -UMSCC 38 培養體系中，研究此藥物對細胞生長及蛋白表現的影響。

此外，並利用實驗室之空檔時間，參與 MD Anderson Cancer Center 之 Department of Head and Neck Surgery 的 Observer program，觀察其臨床門診、開刀房及病房之進行，並參與其臨床討論會及教學活動，參觀其臨床與實驗室間之合作狀況，希望在臨床工作與研究上更上層樓。

過程

一、頭頸癌放射治療敏感性研究基礎，是在於 MD Anderson Cancer Center Department of Radiation Oncology 過去所執行的有關放射治療 treatment time 與 fractionation 的臨床試驗所累積的臨床資料及標本來進行。該臨床試驗收集超過 100 例接受手術及數後放射線治療的病患，並繼續累積病患數中。除原本臨床試驗已經發表論文之外，此一臨床組織庫也成為進行 translational research 的雄厚基礎。

職 所進修之實驗室與 Department of Radiation Oncology 及 Pathology 合作，進行一系列的免疫組織化學染色研究，由實驗室負責染色工作，再與病理醫師共同進行判讀，最後由 Radiation Oncologist 提供臨床資料，由 Biostatistician 加以分析。因為染色、判讀者及分析者未知確切臨床治療結果，因此研究之客觀性十分可靠，已經於 2002 年表論文，探討 radiosensitivity 與 Cyclin B1 之關係。

利用類似之 database，職 進行其他二種腫瘤標記之免疫組織化學研究，Loss of Fhit 及 HDGF (hepatoma derived growth factor)。其中 Loss of Fhit 與放射治療結果之關係已經分析完成，發現 loss of Fhit 的病患有較佳的放射治療反應，但是卻有較差的存活率，原因之一是因為遠處轉移機率於 loss of Fhit 之病患偏高，因此有 loss of Fhit 腫瘤的頭頸癌病患，可以成為未來輔助性化學治療臨床試驗族群，此一結果將於 2004 年 3 月 30 日 AACR (American Association for Cancer Research) 95 屆年會中發表。另一 HDGF 染色至職 回國前仍於 Radiation oncologist 處比對臨床資料中。

二、Farnesyltransferase inhibitor (SCH66336) 的腫瘤抑制機轉一直不甚清楚，MD Anderson 之各項臨床試驗與其他醫學中心之研究顯示其具有毒性低、可合併其他化學藥物增加療效的優點。職 所在之實驗室過去已經進行此一藥物 (SCH66336) 治療頭頸腫瘤細胞 UMSCC38 之研究，發現重要的細胞存活因子 Akt，除了磷酸化形式的減少之外，Akt 總量也隨之減少，而此一現象無法由傳統的 ras pathway 解釋，於是初步假設 Akt 總量衰減是 SCH66336 腫瘤抑制之機轉之一，但是 SCH66336 導致 Akt 衰減的機轉仍有待研究，職 於實驗室進行研究的前半段即在於尋找此一機轉。

初步的假說為 SCH66336 直接於 Akt 上進行化學反應，或間接影響 Akt 之 binding protein，導致 Akt 喪失穩定性而衰減。因此推論 SCH66336 治療腫瘤細胞後能引起不同的 Akt complex 的出現。於是以免疫沉澱 (immunoprecipitation) 的方法，分析治療後的 Akt 變化，初步以 western blot 分析，之後再進一步用 2D Gel electrophoresis，分析免疫沉澱後的產物，但

是均未能找到假設中之 Akt complex，分析 heat shock protein 90 與 70 也得到相當模糊的結果。於是討論後決定退回原點，由 SCH66336 治療前後的蛋白變化去分析，不再侷限於 Akt 的框架中。

後半段的實驗，為直接比對 SCH66336 治療前後 UMSCC38 總蛋白於跑 2D Gel electrophoresis 後各蛋白產生的變化，希望尋找新的研究標的。2D Gel 的比對以人工進行相當耗時耗力，因為蛋白種類繁多，雖然已經有分析軟體的出現，使用上仍未達到實際需求。經過近一個月的比對後，標出約 20 個明顯增加或減少的 protein spots，進行質譜分析(mass spectroanalysis)，發現其中之一為 EF-2 (protein elongation factor 2)，於藥物處理後有明顯磷酸化比率的變動，因為 EF-2 是細胞蛋白合成的 common pathway，蛋白合成對細胞生理影響很大，於是認為這可能是 SCH66336 重要作用機轉之一。其後進行了包括直接以 western blot 分析治療前後 EF-2 變化，確定了此一現象，但是同時進行的免疫組織細胞染色發現 EF-2 的染色相當不均勻，具有 on-off 的現象。

經討論後，決定將未來實驗的方向定於 SCH66336 治療 UMSCC38 後之 EF-2 變化的上游與下游影響之研究。因為其具有 on-off 現象，所以初步進行精細的細胞週期分析，UMSCC38 之 baseline 週期於細胞部分同步化後 (以飢餓法進行同步化)，加入血清後，分析每 3 小時之 cell cycle 分布(以 flow cytometry 進行)，發現約於 27 小時後進入 S phase，此時之磷酸化 EF-2 也逐漸提高，吻合 S phase 蛋白合成減少的現象。接著於加入血清 13 小時，推論蛋白合成極旺盛之時，給予 SCH66336 治療，並每 3 小時收取蛋白進行 EF-2 之分析，發現於 30 小時之時間點蛋白合成有相當劇烈的抑制現象，此現象未見於對照細胞中。

此後之問題為 EF-2 變化之蛋白合成抑制，如何影響細胞週期，究竟是其上游或下游之變化。至此進修期間已經屆滿，留存之問題將留與實驗室其他同僚未來繼續進行。但是前段的研究結果有關 EF-2 之發現，也將於今年 3 月 AACR (American Association for Cancer Research) 95 屆年會中發表。

心得

- 一、人類癌症的問題，終將隨著平均壽命的延長及環境變遷等因素日益重要，1950 年代以來，手術及放射線治療的廣泛使用，提升了癌症治療的治療效果，但是近 20-30 年中，儘管治療技術的改進，頭頸癌患的存活狀況並未能夠更加延長，由此可知目前存在許多臨床上影響病患存活的因素，如遠處轉移、第二原發腫瘤、癌症預防等等問題，以傳統的治療方式很難有進一步突破。但是在其他腫瘤問題被傳統治療逐步解決之後，我們終將面對此類困難的問題。
- 二、臨床標本的收集及完整資料庫的建立，是 Clinical 及 Translational Cancer Research 的基礎。MD Anderson Cancer Center 是美國規模最大的癌症醫學中心，由歷年各種不同的臨床試驗計畫累積並妥善維護的腫瘤組織及臨床資料庫，奠定相當穩固的研究基礎。基礎科學任何新發展，若判斷其有臨床相關性，很快就能透過基礎臨床的合作，產生新的研究結果。頭頸癌在台灣是快速增加中的惡性腫瘤，具有相當的重要性，建立一套我們的頭頸癌組織及臨床資料庫，並妥善維護隨時更新病患資訊，是將來各項研究的根本。
- 三、科際合作(Collaboration)，可以產生最大的臨床效能及研究成果。以頭頸癌臨床治療而言，除了頭頸外科醫師、放射腫瘤醫師、藥物腫瘤醫師之外，神經外科醫師、口腔顏面外科醫師、整形外科醫師對於顱底腫瘤切除、重建手術後病患的外觀及功能，都有非常重要的角色，否則很多病患治療後即使腫瘤問題解決，將很難回到其原本生活的社會中，與大眾交流互動。
以癌症研究而言，進入分子生物學領域是必須的，因為癌症的起因在於細胞不受控制的增生，這些機轉的了解才能邁向解決目前治療瓶頸的道路。而基礎與臨床的合作架構，才能使此類研究順暢發展。國內臨床醫師的臨床工作負荷較重，不容易長時間於實驗室中參與實驗進行，基礎與臨床的科際合作，是比較可能的方式。但是，臨床醫師若完全不接觸實驗，將無法使此類合作順暢進行，實驗的方向比較會脫離疾病的實際需要。國內醫療制度與美國相差很大，我們應該思考尋找自己臨床與基礎工作的平衡點。
- 四、基礎實驗的訓練在國內醫師培養的過程中，所占的比重較少。為了達臨床與基礎之間良好的溝通，臨床醫師接受這類訓練應該是必要的，因為基礎科學人才無醫師身分，無法接受臨床工作的訓練。所以，臨床醫師似乎必須負起癌症研究中有關臨床(clinical)及臨床基礎合作(translational)兩大類的研究。此外，基礎實驗並非一條易走的捷徑，沒有找到有力的假說或證據之前，大多數狀況下實驗都不會找到合於希望的結果，沒有經過許多的失敗嘗試及文

獻研究，也不可能找到合理的假說來進行實驗。因此，無論是基礎或是與臨床合作的研究，都必須投下持之以恆的時間及精神，才能產生令人振奮的成果。

五、腫瘤研究包含的範圍十分廣泛，因此參與此類研究的臨床醫師應努力自我充實，才能透過研究解決目前臨床所面臨的許多腫瘤治療瓶頸。腫瘤標記 (tumor marker) 的尋找及應用是相當重要的一環，有助於腫瘤病因的了解，進而改善治療方式，並可以當做腫瘤預防研究基礎。頭頸腫瘤的腫瘤標記目前仍然有待努力尋找發展，以便將病患做有效分類。

建議

- 一、安德森癌症醫學中心是美國排名第一的癌症治療醫院，但是除了臨床治療之外，還有強大的實驗研究作後盾，每年更有大量的床試驗進行及文獻發表，造就了世界級的知名度，許多世界各地不幸生病的富商名流不計花費，不遠千里越洋前往治療，在醫療團隊盡力照顧後，不論結果如何，病人往往心存感謝而且體認到唯有更多的研究努力，才能提供癌症病患更有效的醫治，所以願意捐款幫助研究的進行。如此的良性循環，使安德森癌症醫學中心更能持續保持前進領先。由於慕名而來的病患及研究人員源源不絕，帶動其週邊各種商業行為，造就大量的工作機會，包括醫療器材相關、生物科技、飯店旅館等等。雖然我們的醫療保險制度與美國不同，但是這個臨床與研究共同創造出來的成功案例，仍然值得我們思考學習，如何透過臨床服務及醫學研究的配合，提高知名度甚至達到國際化的理想。
- 二、此次出國期間幸賴國科會生物處計劃補助，透過與國科會簽約的單位與教授，及駐外辦事處科學組人員，在他國給予多方的關照與協助。此計畫鼓勵及幫助有臨床經驗的醫師至國外一流的醫學中心接觸研究工作，對我們未來投入研究幫助甚多，應該多加宣傳使計畫能持續運作。出國期間，也接觸了休士頓當地定居的許多醫學領域台灣人士，他們從二十幾年前的留學生努力到今日成為出類拔萃的中堅後，都很願意幫助從故鄉來的人，開拓視野汲取國外知識經驗，但也有感慨台灣近年經濟生活的提昇，反使願意出國進修的人衰減，台灣年輕一輩的人在國外變成少數。因此，鼓勵有志進修的醫師出國，另一方面也有提高台灣國際知名度的意義。
- 三、美國是資訊科技的大國，由安德森癌症醫學中心即可看出。其電腦資訊系統由專門人才負責，作業系統不論門診住院或醫療影像，都在單一的作業平台之上，任何院區內不論是醫療單位或實驗室的電腦，都有相同的功能，而以員工之身分密碼管控各類功能的使用。電腦終端機於門診、病房、手術室、實驗室、會議室，配置方式都以員工使用方便為考量，避免不必要的奔波或時間上的浪費。資訊部門除了院內電腦系統外，並有大量的電腦課程及網路交教學，此外也負責所有部門的網頁設計，使醫院網頁格式一致，瀏覽方便不流於雜亂。所有員工至資訊部門的電話，都有後續追蹤問題解決狀況的報告至提問人信箱中。另外各科至少有一名員工專職於電腦維護，避免電腦病毒侵犯及作業系統未及時更新等問題。雖然這一些方便是靠著金錢所創造出來，但是如何在我們現有的資源上，讓電腦系統為臨床醫師及研究人員甚至病患帶來最大的方便，節省最多的時間並創造最大的工作效率，仍然是我們應該努力的方向。