

出國報告〔出國類別：進修〕

# 放射治療增敏劑於胰臟癌之應用-從基礎到臨床

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院 / 腫瘤醫學部

姓名職稱：蔡巧琳 / 主治醫師

派赴國家：美國 / 加州史丹佛大學癌症醫學中心

出國期間：102年8月15日至103年8月14日止

報告日期：103年10月14日

單位主管核章：

# 目 次

摘要.....	1
目的.....	3
過程.....	5
心得.....	8
建議事項.....	9
參考文獻.....	10

## 摘要

胰臟癌為一預後不佳之腫瘤。近年來，胰臟癌已躍居十大死亡癌症之一，而且有逐漸上升的傾向。胰臟癌所採取的治療方法，有外科手術、化學標靶藥物治療及放射治療。以外科手術而言，最著名為 **Whipple resection**，但手術困難度極高，五年存活率僅 **5 - 7%**。化學標靶藥物治療及放射治療之配合方法，可依臨床分期不同，選擇單一或多種組合藥物方式治療，而整體治療效果卻很低，估計 **5%**以下。針對局部發展腫瘤，需接受放射治療之病人，若能配合化學標靶藥物治療，應可提昇治療成效，目前相關之基礎及臨床研究仍相當缺乏，史丹佛大學腫瘤中心為此領域之翹楚，故本人此次出國進修，乃以美國史丹佛大學癌症醫學中心為進修機構。

本次進修地點為 **Albert Koong** 教授之實驗室，其胰臟癌之放射治療研究不論於基礎抑或是臨床部分，皆處於國際之翹楚地位。**Koong** 教授實驗室之主要研究重點為腫瘤在不同之環境壓力下，例如缺氧以及內質網壓力下，未折疊蛋白(UPR)的 **IRE1-XBP1** 訊息傳導通路，在不同種腫瘤模式下，對於癌細胞促進生長效應，以期找出相對應之抑癌治療方法。**Koong** 教授實驗室之另一研究方向為使用多元趨近連結式分析法，尋找可預測腫瘤發生，以及預測腫瘤治療效果之血清生物標記。因此，本次除了原先預定之胰臟癌放射治療增敏劑之研究外，本人亦參與此二項基礎研究。臨床研修部分，主要為門診參訪及參與每週舉行之多專科腸胃道腫瘤聯合會議，與史丹佛大學癌症醫學中心之各科別腫瘤專家共同討論腸胃道腫瘤病人之治療方式。

最後，感謝醫院提供本人出國進修的機會，也期勉自己能將這些所學實際應用於癌症治療。

## 目的

根據世界衛生組織估計，胰臟癌在全世界發生率排名第十三，在所有癌症死亡率排名第八，是一個高度惡性的疾病，約 90% 的病人無法以手術根除治療，整體而言，五年的存活率低於 5% [1]。大部份診斷出胰臟癌的病人被發現時都已經是進行性疾病來呈現，統計發現只有 10% 的病人能進行手術，絕大多數的病人發現時已經是局部侵襲性疾病或已發生轉移。無法手術之局部侵襲性疾病可考慮之治療選項有合併放射線化學治療 (CRT) 或是單獨使用化學治療。CRT 之效果通常只有造成腫瘤穩定，極少數 (10% ~15%) 之病人可達到顯著之效果 [2]。因此急需新穎之治療方法提升目前之治療效果。我們從小鼠之胰臟癌腫瘤模式開始，希望以此動物腫瘤模式做各種臨床前試驗，找出合宜之放射治療增敏劑。

腫瘤壞死因子- $\alpha$  是一種潛在性、可用於抑制癌症活性之系統性炎症的細胞因子。有許多動物實驗及臨床試驗顯示腫瘤壞死因子- $\alpha$  可用於治療實質性腫瘤，由於此腫瘤壞死因子- $\alpha$ ，同時也是屬於引起急相反應的眾多細胞因子中的一員，因此腫瘤壞死因子- $\alpha$  之應用常由於其造成之急性副作用，例如低血壓及類休克症狀，而受到侷限。TNFerade 基因療法，使用腺病毒載體，將帶有腫瘤壞死因子- $\alpha$  之基因載體局部注射於腫瘤組織內，並在放射線治療下使腫瘤壞死因子- $\alpha$  之基因活化，使得腫瘤壞死因子- $\alpha$  得以大量製造，達到殺死癌細胞的效果，且使其效果作用於經注射之局部腫瘤組織 [3]。此一新技術已被用於第三期臨床試驗於局部無法手術之胰臟癌病人，分別比較 TNFerade 合併放射線化學治療，以及單純合併放射線化學治療，對於局部無法手術的胰臟癌治療差異 [4]。本人很榮幸可以得到經此一新技術治療後之病人血清，包含治療前、治

療結束及治療結束之血清檢體，使用多元趨近連結式分析法[5]，尋找可預測腫瘤治療效果之血清生物標記。另外，本人也很幸運得到本院成佳憲教授與史丹佛大學技術合作，由本院運送到史丹佛大學之肝癌病人血清檢體，同樣使用多元趨近連結式分析法進行檢測。

史丹佛大學之高效能生物技術中心提供全面性地基因檢測於干擾核酸在乳癌之未折疊蛋白(UPR)的 IRE1-XBP1 通路調控機制[6]。本人亦參與檢測這些基因與 XBP-1 訊息通路之相關性，被選擇的基因分別與細胞週期、腫瘤增生、癌細胞分化以及/或是與細胞凋亡有關。

臨床研修部分，本人除觀察門診流程、看診方式差異外，亦留心硬體設備之擺設方式，如何使臨床流程更加順暢。每週舉行之多專科腸胃道腫瘤聯合會議，如果病人剛好在醫院中，還可與史丹佛大學癌症醫學中心之各科別腫瘤專家共同參與訪視病人，同時討論病人之治療方式。

## 過程

於 Koong 教授實驗室完成報到程序後，Koong 教授堅持每個人必需確實史丹佛大學規範之相關之所有教育訓練課程後，才可以真正開始實驗室工作。因此頭幾天，本人進入實驗室後的第一件工作就是打開電腦，開始這些訓練課程，並且接受相關測驗，同時也於實驗動物中心接受實地訓練課程。完成訓練課程後，便開始異種移植胰臟腫瘤小鼠模式之建立。史丹佛大學之非侵入式活體分子影像系統位於地下一樓，進入實驗中心後，放眼望去，共有八臺影像設備任君使用，幾乎不會有為了預約影像設備而需延遲實驗進度的情況發生。我們所使用之細胞株可以成功地於小鼠胰臟中顯影，無奈腫瘤之生長不如預期，必需調整實驗內容，史丹佛大學之動物實驗審查流程亦是相當繁複，每一修改之公文往返皆需耗時一個月以上，幾經審查數月之後，當動物實驗修改至可執行之流程時，本人已身負多個實驗，便暫停此動物實驗之參與。

本人於等待動物實驗審查流程之空檔，先參與全面性地基因檢測於干擾核酸在乳癌之未折疊蛋白(UPR)的 IRE1-XBP1 通路調控機制，篩選後之基因檢測，本人選擇的基因分別與細胞週期、腫瘤增生、癌細胞分化以及/或是與細胞凋亡有關，探究其於乳癌細胞中與 XBP-1 訊息通路之相關性，再以西方墨點法及反轉錄聚合酶鏈鎖反應，檢測 XBP-1 之變化。

接下來，本人很榮幸可以得到一批由約翰霍普金斯大學醫院運送至史丹佛大學之病人血清，包含治療前、治療結束及治療結束之血清檢體。這些病人血清檢體來自第三期臨床試驗於局部無法手術之胰臟癌病人，分別比較 TNFerade 合併放射線化學治療，以及單純合併放射線化學治療，對於局部無法手術的胰臟癌治療差異[2]。其 TNFerade 基因療法，是將帶有腫瘤壞死因子-

$\alpha$ -基因的腺病毒載體，於超音波或電腦斷層導引下，直接局部注射於腫瘤組織內，並在放射線治療下使腫瘤壞死因子- $\alpha$ 之基因活化，腫瘤壞死因子- $\alpha$ 得以大量製造，達到殺死癌細胞的效果，且使其效果局部作用於經注射之腫瘤組織，減少腫瘤壞死因子- $\alpha$ 所造成之全身性不良反應。本人使用多元趨近連結式分析法，分別檢測 16 種血清蛋白，與癌症中心特約之專門統計人員討論後，使用適合之統計方法，透過 SAS 軟體分析，尋找可預測腫瘤治療效果之血清生物標記，將撰寫論文，投稿於國際期刊中。另外，本人很幸運得到本院成佳憲教授與史丹佛大學技術合作，由本院運送到史丹佛大學之肝癌病人血清檢體，同樣使用多元趨近連結式分析法進行檢測多達 30 種之血清蛋白。病人相關之臨床資料刻正收集中，將依循史丹佛大學之統計人員建議方式進行分析。

臨床研修部分，史丹佛大學之放射腫瘤治療與本院相同，主要是經由門診安排。因此本人主要參與門診區流程，看診方式與本院之最大差異是病人先至診間，接受護理師初步訪視，做基本體溫、血壓及心跳量測，接下來是住院醫師看診，由住院醫師向主治醫師報告病情後，再協同主治醫師、住院醫師、護理師及偶有之實習及訪問學者共同至診間診查病人。

硬體設備部分，每個診間皆設置電動式診察臺，便於進行理學檢查。於放射治療區，亦配置有完整診察臺之診療室，便於治療中病人之門診追蹤。放射治療之病人等候區相當寬敞，鮮少有門庭若市之擁擠情況。每週舉行之多專科腸胃道腫瘤聯合會議中，除了本院已配置之病歷系統、影像系統外，還有一臺連接於投影機之顯微鏡，病理科醫師會將會議中需要討論病人的病理切片帶至會場，於討論會中投影並說明切片中之發現。如果討論病人剛好在醫院中，

且經病人同意接受討論會醫師訪視，各科別腫瘤專家還會一起至病房或是門診區共同參與訪視病人，同時討論及解釋病人之最適宜治療方式。

## 心得

本次奉派出國進修，於基礎及臨床研究的收穫皆十分豐富。國外研究者的工作內容相對單純許多，行政業務通常有專人處理，可利用資源也較具多樣性，要在這麼多種頂尖方法中選擇出適用的一項，也需要充足的知識去做出最好的判斷，來應用於自己所進行的實驗中。而在實驗進行中，遇有需要臨床病人之血清檢體作為轉譯醫學之用時，其取得也相當迅速，不同科部間於基礎研究合作無間，使實驗資料更臻完整。

## 建議事項

本院在儀器設備方面的精進及多樣性，與史丹佛大學並無太大差異，唯數量上有時稍嫌不足，反觀筆者曾進入之實驗中心，雖然有八臺影像設備可供使用，實際上滿載的情況並不多見，反而有過多之慮。

此次出國期間，很幸運地能得到由本院運送至史丹佛大學之血清檢體進行實驗，但人在國外時，才發現原本可連回本院之網路權限已遭關閉，導致有了檢測結果後，卻無法進入本院病歷系統查詢臨床資料，是唯一缺憾。

最後，再次感謝醫院提供本人出國進修的機會，也期勉自己能將這些所學實際應用於癌症治療。

## 參考文獻

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2012*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 10-29.
2. Rudra, S., et al., *Evaluation of predictive variables in locally advanced pancreatic adenocarcinoma patients receiving definitive chemoradiation*. Pract Radiat Oncol, 2012. **2**(2): p. 77-85.
3. Senzer, N., et al., *TNFrade biologic, an adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human tumor necrosis factor alpha gene: a phase I study in patients with solid tumors*. J Clin Oncol, 2004. **22**(4): p. 592-601.
4. Herman, J.M., et al., *Randomized phase III multi-institutional study of TNFrade biologic with fluorouracil and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: final results*. J Clin Oncol, 2013. **31**(7): p. 886-94.
5. Fredriksson, S., et al., *Multiplexed protein detection by proximity ligation for cancer biomarker validation*. Nat Methods, 2007. **4**(4): p. 327-9.
6. Koumenis, C., et al., *Hypoxia and the unfolded protein response*. Methods Enzymol, 2007. **435**: p. 275-93.