

出國報告（出國類別：進修）

肺癌之臨床試驗與預後分子標記

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院/內科部

姓名職稱：蔡子修/主治醫師

派赴國家：美國/科羅拉多大學癌症中心

出國期間：104 年 02 月 01 日至 105 年 01 月 31 日

報告日期：105 年 03 月 22 日

摘要

在過去的一年中，非常感謝教育部、臺大醫院及內科部的支持，讓我能前往美國科羅拉多大學丹佛分校安舒茨醫學校區（Anschutz Medical Campus, University of Colorado Denver）的醫學院內科腫瘤部（Department of Medical Oncology）與癌症中心（Cancer Center），在 Fred R. Hirsch 教授的實驗室進行為期一年的進修。在這一年中，我有機會觀摩並學習肺癌病理分子標記的相關技術，以及這些技術在轉譯研究的應用。同時，也利用此機會學習細胞與分子生物學基本實驗技術的操作，相信將對未來的研究生涯有一定的幫助。於臨床醫療上，定期參加該大學附設醫院癌症中心的胸腔腫瘤專家會議，與跟隨 Paul A. Bunn, Jr. 教授門診的診療經歷，讓我能體驗不同國家與制度下的臨床診療模式，並對其臨床醫療與轉譯研究的結合留下深刻的印象。而在這一年中，對美國文化、生活、與研究人員學術態度的體驗，以及與來自其他國家訪問研究員的友誼與交流，都豐富了我這一年進修的內涵與回憶。

目次

| | |
|-------------------------|----|
| 目的 | P1 |
| 過程 | P2 |
| 壹、科羅拉多大學丹佛分校安舒茨醫學校區 | P2 |
| 貳、Hirsch 教授的肺癌分子標記分析實驗室 | P3 |
| 參、於 Hirsch 教授實驗室的進修 | P4 |
| 肆、臨床醫療的觀摩 | P6 |
| 伍、參與的其他學術活動 | P7 |
| 心得與建議 | P9 |

目的

肺癌是全世界盛行率最高的癌症之一，也是癌症患者死亡的首要原因。由於肺癌早期常無症狀或其症狀不具有特異性，因此多數肺癌患者於診斷時已進入疾病的晚期。近十多年來，標靶藥物的發展開啓了晚期肺癌患者的個人化醫療時代。如何發現與藥物治療效果相關的預測性腫瘤分子生物標記，並以此篩選合適的病人予以特定藥物的治療，已成為標靶藥物時代的重要課題。對許多正進行臨床試驗的新興治療模式（如免疫治療藥物）而言，預測性分子生物標記的發展，也將明顯影響藥物的應用與成效。因此，學習腫瘤分子生物標記的分析技術，將是現在與未來肺癌轉譯研究中非常重要的一環。

我本人為胸腔內科主治醫師，起初於本院的工作範疇主要著重於一般胸腔醫學與重症醫學的臨床診療。由於本院肺癌患者日漸增多，因此我於此次前往美國進修前二、三年起，亦加入本院的肺癌治療團隊，開始肺癌患者的實際診療工作。由於醫療與研究工作的參與，讓我更加體會肺癌腫瘤分子生物標記對臨床醫療與轉譯研究的重要性。美國科羅拉多大學（University of Colorado）Fred R. Hirsch 教授的實驗室於此領域進行了很多重要的研究，對肺癌腫瘤分子生物標記的發展有著很大的貢獻。承蒙師長的引介，Hirsch 教授願意接納我進入其實驗室，進行為期一年的學習與研究。此次進修，即希望能觀摩與學習 Hirsch 教授實驗室相關技術的進行與應用，並體驗 Hirsch 教授與其他相關人員對肺癌轉譯研究的想法與執行過程。

過程

壹、科羅拉多大學丹佛分校安舒茨醫學校區

此次進修的目的地為位於美國科羅拉多州（Colorado State）的科羅拉多大學丹佛分校（University of Colorado Denver）。科羅拉多州位於美國中西部洛磯山脈的東側，地勢較高，地理景觀十分壯麗。除了景致優美之外，科羅拉多州的氣候也相對宜人，尤其一年之中超過三百六十天都是豔陽高照的晴天，因此當地居民普遍熱愛戶外活動。科羅拉多州的首府為丹佛（Denver）市，由於其地理高度距離海平面約為一英里左右，因此常被暱稱為哩高市（mile high city）。科羅拉多州的人口約只有五百萬人，因此生活空間相對寬闊，而且居民大體上非常溫和有禮貌。整體而言，科羅拉多州是一個非常宜人，且適合居住與生活的地方。

科羅拉多大學是美國中西部著名的公立大學。該大學在科羅拉多州有波德（Boulder）、丹佛、與科羅拉多斯普林司（Colorado Springs）三個分校。此次進修的所在地安舒茨醫學校區（Anschutz Medical Campus）屬於丹佛分校。該校區含括了該校與醫學有關的科系與研究所。除了各系所各自的大樓外，值得一提的是該校區將許多基礎科學核心技術與醫學功能分科的實驗室，以及相關教授與人員的研究辦公室，均集中於稱為研究大樓（Research Complex）的鄰近幾棟建築物，而且不同的研究大樓間也有室內的步道連結，其相互間的可近性非常高。研究大樓的個別樓層，則歸屬於某一特定基礎科學核心技術或醫學功能分科。而在各核心實驗室或醫學功能分科的樓層中，實驗室為大面積而開放式的設計。以我在此校區一年的體驗，這樣的空間安排將許多研究人員聚集在一起，因此非常有助於不同研究領域人員彼此的交流、學習與合作；而且許多的會議與研討活動，也多能吸引不同領域的研究人員共同參與與討論。安舒茨醫學校區另外也包括該大學的主要附設醫院（University of Colorado Hospital）與一所兒童醫院；以我所進修的肺癌領域為例，可以發現其臨床醫療的進行與相關研究彼此間有著非常緊



科羅拉多大學丹佛分校安舒茨醫學校區的研究大樓 I (Research Complex I)。

密的連結。

貳、Hirsch 教授的肺癌分子標記分析實驗室

我這一年進修的主要單位為 Fred R. Hirsch 教授的實驗室，Hirsch 教授隸屬於科羅拉多大學醫學院的內科腫瘤部 (Department of Medical Oncology) 與癌症中心 (Cancer Center)，為內科學與病理學的教授，其實驗室的研究重點為與肺癌有關的腫瘤診斷與預後分子標記分析。Hirsch 教授與其他研究伙伴在過去將近二十年的研究生涯中，發表了許多此一領域重要的研究論文，而 Hirsch 教授本人目前亦為世界上肺癌研究的重要學會 International Association for the Study of Lung Cancer (WCLC) 的執行長 (chief executive officer)。Hirsch 教授實驗室的成員除 Hirsch 教授本人外，還包括一位實驗室管理人 Christopher Rivard 博士、一位病理科專科醫師、一位資深組織病理學技術人員、一位臨床研究專責人員、與一位實驗技術助理。由於 Hirsch 教授日常極為忙碌，實驗室管理人 Rivard 博士是我這一年進修

過程中，最常直接指導與協助我研究工作與學習的人。

Hirsch 教授實驗室的主要技術包括免疫組織染色（immunohistochemistry）、silver in-situ hybridization (ISH)、chromogenic ISH、mRNA ISH、與 proximity ligation assay 等。換言之，即利用病人的肺癌病理切片，進行腫瘤細胞相關基因的基因 copy number，以及 mRNA 與蛋白質表現的分析，並探索這些腫瘤基因表現能否作為預後或藥物治療效果的預測性分子生物標記。尤其在近十多年來，晚期肺癌的治療已進入以標靶藥物治療的年代，這樣的分析有助於找出能對特定標靶藥物產生治療效果的患者，進而能予以患者個人化的醫療，增加藥物治療的反應與效果，從而延長患者的生命。Hirsch 教授的實驗室對肺癌生物標記的發展與轉譯研究非常專精，也與許多藥廠與生技公司合作，協助這些診斷性生物標記的發展與應用。

除了腫瘤病理學的生物標記研究外，近年來 Hirsch 教授的實驗室也正進行以肺癌發生高危險族群（如重度吸煙者）的血液、痰液與呼出氣體等較非侵襲性的檢體中，尋找特定生物標記的研究計畫，希望能以這些新發現的生物標記，協助肺癌的早期診斷。

參、於 Hirsch 教授實驗室的進修

在到達美國並向實驗室報到後的前二、三週，我的工作主要在於處理日常生活事物、熟悉實驗室與學校環境，並接受實驗室安全的教育訓練。在我對實驗室較為熟悉之後，即開始觀摩 Hirsch 教授實驗室的病理生物標記診斷技術，包括病理組織微陣列（tissue microarray）檢體的製備，以及免疫組織染色、silver ISH、chromogenic ISH、mRNA ISH、與 proximity ligation assay 等技術的進行，並且也跟著病理科醫師觀摩如何判讀這些檢驗的結果。然而，由於我本人並非病理科醫師，對這類病理技術的專業判讀僅能止於概念性的瞭解層面；但即使如此，能夠長時間實際的觀摩與學習這些臨床研究重要技術的進行與應用，對我而言仍是極大的收穫。除此之外，我也觀摩如何從血液、痰液與呼出氣體等較非侵襲性的檢

體中，尋找肺癌診斷性分子生物標記等研究計畫的進行。

Hirsch 教授的實驗室原則上每週皆會舉行實驗室會議，討論實驗室的問題與研究的方向。Hirsch 教授是一位學養非常豐富，且對研究非常有熱情的學者。在例行的實驗室會議中，Hirsch 教授總會告訴我們許多胸腔腫瘤相關研究的新發現，以及未來研究的可能方向與重點。

由於我在台大醫院平日的主要工作為臨床患者的診療與照顧，雖然也參加科內實驗室例行的研究討論，但對於基礎的細胞與分子生物學實驗技術仍少有時間學習與實際執行。Hirsch 教授與實驗室管理人 Rivard 博士在初期與我討論之後的進修內容與計畫時，也認為我若能把握在美國不需要照顧病人的這段時間，積極學習並親自操作這些實驗技術，或是增加對這些技術的了解，對我日後的研究生涯可能有相當的幫助。Rivard 博士本人並非臨床醫師，而是基礎生命科學領域的專家，在其指導下，我有機會逐步學習細胞培養、從細胞萃取核糖核酸（RNA）與蛋白質、quantitative real-time polymerase chain reaction（qPCR）、西方點墨法（Western blot）、細胞轉染（transfection）、與測試肺癌細胞株對藥物的感受性等許多基本實驗技術。Rivard 博士是一位非常和善且充滿教學熱忱的人，總是很有耐心的和我討論實驗的步驟與結果。

肺癌的免疫治療（immunotherapy）在近幾年來正快速的發展，許多與免疫治療有關的分子如 program death-ligand 1（PD-L1）的研究也受到高度的關注與討論。Hirsch 教授也認為這是一個重要的研究領域，因而鼓勵實驗室人員能在此方面多加探討與研究。在 Rivard 博士的引介下，我們去和一位生物資訊學的專家討論，希望能由肺癌細胞株基因表現的生物資訊學資料庫中，尋找與 PD-L1 共同表現的基因。若在肺癌細胞中某些基因真的和 PD-L1 共同表現，則可能暗示著這些基因和 PD-L1 有著共同的調控機制，或彼此間在細胞癌化功能上有所關連。透過這樣的探討，我們的確發現了一些在肺癌細胞中可能和 PD-L1 共同表現的基因，也進行了一些非常初步的細胞實驗，這也將是之後我希望能進一步進行研究的主題與方向。

值得一提的是，由於 Hirsch 教授自己原本是歐洲人，年輕時也曾經至美國擔任訪問研究員，之後才又來到美國長期工作與生活。Hirsch 教授覺得年輕時至美國訪問學習的經驗改變了他的生涯，因此非常鼓勵我們多方體驗不同國家的文化、制度、生活與學術發展等不同面向。Hirsch 教授也非常樂於接納來自不同國家的訪問研究員至其實驗室進修。在我在其實驗室進修的一年中，即有包含來自義大利、日本、與中國的其他四位訪問研究員，而其專業背景則包括了病理科醫師、內科腫瘤醫師、與胸腔外科醫師等不同醫療領域。在我們日常的相處中，除了可以與不同國家與文化背景的人建立友誼外，也可以探討彼此間的異同，對於原本生活與工作都只侷限在台灣的我而言，真是難得的經驗與體驗。

肆、臨床醫療的觀摩

由於自己身為臨床醫師，當然也希望能利用這一年於美國進修的機會，觀摩與瞭解不同國家臨床醫療的情況。然而，受限於不能接觸患者與進行醫療行為的規定，我在這一年中並無法深入的去體驗該附設醫院臨床醫療的進行。不過，感謝實驗室明瞭我的希求，仍然設法與附設醫院癌症中心聯絡安排，讓我能參與觀摩部分的臨床活動。這些活動包括參加癌症中心胸腔腫瘤每週一次的腫瘤專家會議（tumor boards meeting）。此會議參加的人員來自附設醫院與科羅拉多州的合作醫院，包括腫瘤科醫師、胸腔內外科醫師、放射治療科醫師、與相關臨床研究人員等。討論的病例包括新診斷胸腔腫瘤的個案，以及照顧醫師覺得有問題或困難，而需與其他醫師討論的個案。而很多需要跨科討論或協助的個案，也在此會議討論解決或給予建議。同時，此會議也有助於討論某些個案是否合適於納入一些臨床試驗。值得一提的是，該會議皆有輪派的影像科與病理科醫師，直接判讀討論個案的相關影像學檢查與病理切片。對我而言，每週參加此會議，當然多少能增加臨床的經驗，並體會他們的病患照顧模式，同時更重要的是觀摩別人如何積極且有效率的進行跨科的團隊討論與合作，以協助病患的照顧工作。

另外，在這一年的進修期間，我也有幸能有機會跟著 Paul A. Bunn, Jr.教授看

門診。Bunn 教授開創了科羅拉多大學的癌症中心，過去曾擔任 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 與 International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 的主席，是一位世界知名的學者與醫師。這裡的患者門診都是採用約診，Bunn 教授對每一位患者都至少花二十分鐘以上的時間進行診療，或與病患及其家屬討論病情與治療計畫，相較於國內診療時間的匆忙，真是無法類比。Bunn 教授是一位非常和善且學養豐富的長者，對病患或我們都極有耐心，也非常願意分享他對病人病情或目前胸腔腫瘤醫學發展的看法，或是回答我們的疑問。從跟隨 Bunn 教授門診的體驗與平常討論的過程，可以充份感受到他對工作的熱情與專業，這段經驗真是一段美好的回憶。

伍、參與的其他學術活動

在這一年的進修過程中，除了 Hirsch 教授實驗室本身每週一次的實驗室會議外，我也有機會參與許多學術演講、會議與活動。這些活動之一為由安舒茨醫學校區癌症中心於每週二所舉辦約一小時的專題演講，其演講主題涵蓋從基礎生物學至腫瘤臨床研究的各個層面，且演講者並不侷限於來自自己學校或醫院。事實上，此專題演講的演講者常為來至美國許多地方的學者與專家，且演講主題常為其相關研究的最新進展，因此內容非常豐富，參加聆聽者也非常踴躍，且在演講結束後也會有許多廣泛而深入的討論。此一專題演講的主題有時涉及基礎生物學的艱澀技術與主題，對我而言並不容易瞭解，但仍能充分感受其學術交流的活力。另外，大學的內科腫瘤部也會於每個月舉辦稱為 Research in Progress 的研討會，其主要由內科腫瘤部的各個實驗室報告該實驗室研究的最新發現與進展。此一會議能讓我體驗除了自己所處的實驗室外，內科腫瘤部其他研究人員與實驗室對癌症研究的不同想法與面向。

另外，安舒茨醫學校區與附設醫院的不同學科與單位也經常會舉行許多的專題演講與學術討論會，而且其演講者與討論主題的資料都會在研究大樓的主走道看板上公布，因此我們常常前去尋找自己有興趣的主題前往參加聆聽。甚至包括

學校的圖書館也會按時舉辦一些如 Ensembl 等資料庫的講習研討活動，教導大家如何有效的使用這些生物學資料庫。

我在進修的這一年，適逢 International Association for the Study of Lung Cancer (WCLC) 所舉辦的 World Conference for Lung Cancer (WCLC) 於九月在丹佛市舉行，此為肺癌與胸腔腫瘤研究領域非常重要的國際會議，很感謝實驗室的經費支持，讓我有機會參加此一年度盛會。



研究大樓 I (Research Complex I) 的主要走道看板總是公告著許多的演講與研討活動。

心得與建議

在這為期一年的進修中，除了如前述的觀摩與學習結果外，在當地工作與日常生活的過程也讓我眼界大開，充分感受到不同文化與制度所帶來的衝擊與洗禮。而對於美國人思考與待人處事開放性態度的體驗，相信也將無形的影響我未來的工作與生活。

首先要提的是我從 Hirsch 教授身上所獲得的典範體驗。Hirsch 教授本人並不從事臨床診療工作，但是其多年來的研究成果明顯對肺癌的臨床領域有著相當的影響力。從與 Hirsch 教授的日常接觸經驗中，Hirsch 教授對肺癌臨床與研究領域學養的豐富、對研究工作的積極熱情、對許多相關課題的精闢與開創性見解、待人的開放與溫暖、對日常生活的調適態度、以及予以年輕人員進修資源與經驗分享的無私，都讓我印象非常深刻。這些從 Hirsch 教授身上所獲得的體驗，也啟發我將來若能將臨床與研究工作相結合，應該更可以讓自己在醫療此種高壓力性的工作情境中，維持更多的研究動力與熱情。

事實上，Hirsch 教授實驗室的人員規模並不大，但是其研究成果卻相當卓越。我認為這樣的結果一部份來自他們對自身專業研究技術的要求與嚴謹，因此其研究結果常常得到的相當的尊崇與重視。另外，對合適研究主題的選擇與探索，以及與其他研究人員或機構的交流與密切合作，都讓我對 Hirsch 教授實驗室的運作留下非常深刻的印象。

另外，從我這一年的經驗中，也發現美國的研究人員非常勇於提出自己的想法，同時非常喜歡與他人交流與討論，分享彼此間的觀點或研究結果，而這樣的激盪過程往往可以使彼此的思考更加開放與豐富，或有效的解決所面對的問題。在研究過程方面，也可發現其非常講究分工與尊重專業，尤其對於本身不熟悉或剛在摸索的領域，遇到問題或瓶頸時並不會繼續閉門造車，反而是尋找其他有經驗或專門的研究室與人員進行討論與協助。這些開放、積極、與實事求是的研究

態度與精神，我想也是非常值得我學習的地方。

這一年的出國進修過程，也讓我更深深體會英語此一國際語言的重要性。雖然我對英語的閱讀並沒有太大的障礙，但由於我的聽與說能力，並無法達到與當地人流利交談的程度，因此相當程度影響了與其他人交流的可能性，同時也可能限制了工作與學習的結果，這是這一年中最令我感到扼腕不已與美中不足的地方。