

105 年度自行研究成果報告

題目：鼻咽癌病患血清 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)濃
度同步化試驗

年度：105

編號：V105A-013

單位：腫瘤醫學部放射腫瘤科

研究人員：吳元宏，蕭正英，許志宏

(臺北榮總) 105 年度自行研究成果報告摘要表

研 究 題 目	鼻咽癌病患血清 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)濃度同步化試驗
研 究 單 位 及 人 員	腫瘤醫學部放射腫瘤科：吳元宏、蕭正英 耳鼻喉部鼻科：許志宏
研 究 期 程	105 年 1 月至 105 年 12 月

內 容 摘 要

一、研究緣起與目的

血清中的 EB 病毒 DNA(EBV-DNA)已經發現與鼻咽癌的期別、預後，以及治療效果有關。甚至，目前有證據顯示，對於治療後病人，假如血清當中 EBV-DNA 沒有歸零的病人，持續進行化療，可能可以增加病人的存活機率。本院開始有這項檢察只有大約三年，而且是採用商用組套。中榮很早就發展這個技術，也有 NEJM、JCO 等很好的學術成果。本研究希望將本院病人的檢體，同步送交中榮做檢測，以確定結果可靠性。

二、研究方法與過程

對有病理診斷為鼻咽癌的病人，放射治療前後各抽一次血。將血清冷凍在-80 度 C 下，送交中榮做檢驗。比對兩院 EBV-DNA 數目的結果。本研究預計收案 40 位病人，共檢測放療前後值共 80 對結果。

三、研究發現與建議

即使已經在多專科團隊會議當中懇請也已經多次拜託，而且鼻科主任也是共同主持人，受限於鼻科醫師仍然只有兩位願意轉介病人給我們，在化療之前簽署同意書，本試驗無法在年終前，完成預定 40 位病人的收案。分析已經完成檢測的 20 位病人，共 28 對的檢測值，病毒數的讀值，有很大的差距。相關係數只有 0.014。若只看是否為零檢出的部分，在本院檢測為零的 12 組採樣中，有 4 組，在中榮仍有檢出。目前本試驗已經向 IRB 申請展延，而其餘 52 組檢測的費用，也已經預付給中榮。尚等更多的結果分析。預計在做完 40 組病人後，跟本院病毒科討論是否可以在 common calibrators 跟 PCR master mix 技術部分做改進，以求結果一致。

目次

第一章 緒論

第一節 研究緣起

隨著放化療技術的進步，CCRT 治療 NPC 目前在腫瘤局部控制上，已經達到很好的結果。然而，對於 stage III 以上的疾病，病人有三成左右的機會，仍然會發生遠端轉移。增加 adjuvant chemotherapy 的次數，可能是一種解決方法。然而有許多病人，無法耐受完成 adjuvant chemotherapy。假如能有檢測區分哪些病人，做額外的化療有幫助，就能更準確得做個人化醫療。血清當中的 EBV-DNA，已經被發現與鼻咽癌的期別、預後，以及治療效果有關。有證據顯示，假如病人在 CCRT 後，血清中仍能偵測到 EBV-DNA，持續給予化療，將可改善預後。[1] 在 EBV-DNA 已經影響治療決策的情況下，這項檢查的正確性，就需要更謹慎評估。

第二節 研究目的

本院開始有 EBV-DNA 這項檢察，只有大約三年，而且是採用商用組套。中榮很早就發展這個技術，也有 NEJM、JCO 等很好的學術成果。本研究希望將本院病人的檢體，同步送交中榮做檢測，以確定結果可靠性。

原本構想申請這個計畫時，EBV-DNA 在本院還沒有納入健保碼。但因此申請院內計畫，也有一部分，希望能用這筆經費，補助弱勢病人，也能負擔做 EBV-DNA 檢察的錢。不過在 2015-11-13，健保納入這項檢察，因此我們可以再做更多的病人，驗證檢察的準確性。

第二章 材料與方法

第一節 試驗步驟

同意參與研究的病患，在按照目前醫療常規，放療前後各一次，抽血使用本院組套檢驗 EB 病毒-DNA 數量時，多抽 3cc 的血，匿名代碼標示分裝後離心處理，冷凍放置於本院檢驗醫學部。每月批次寄送台中榮總進行同步檢驗 EB 病毒-DNA 數量，請對方依照匿名代碼，回報檢驗結果，與本院結果進行比對。

第二節 分析組套

本院 EBV-DNA 檢測組套為商用組套 ALTONA RealStar EBV PCR KIT 1.0。中榮則為林進清主任發展的 real-time PCR 技術。

第三節 收案條件

選擇標準：20 歲以上鼻咽癌病人

排除標準：無病理切片診斷者

受試者數目：依照本院院內計畫經費限制，約 40 位。

第四節 統計方法

統計本院與中榮，檢測值為零相符合的比例，使用 contingency table

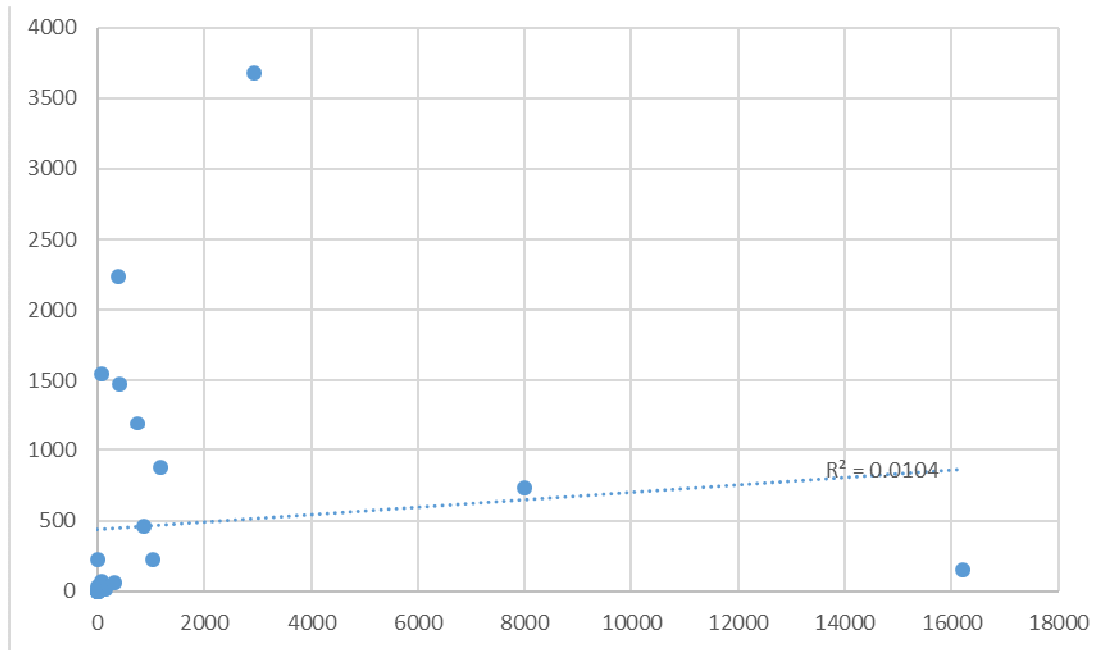
two-tailed Fisher's test 比較，是否有達到顯著不同。另採用回歸分析，比較相關係數。

第三章 結果

即使已經在多專科團隊會議當中懇請也已經多次拜託，而且鼻科主任也是共同主持人，受限於鼻科醫師仍然只有兩位願意轉介病人給我們，在化療之前簽署同意書，本試驗無法在年終前，完成預定 40 位病人的收案。分析已經完成檢測的 20 位病人，共 28 對的檢測值，表列如下。

代碼	Age	Sex	TNM	Stage	本院數值	中榮數值	本院數值	中榮數值
					RT 前		RT 後	
1	52	M	cT4N2M0	D2	1167	879	102	35
2	62	M	cT4N2M0	D2	2935	3678	104	29
3	51	M	cT1N2M0	D1	0	36	0	0
4	74	M	cT4N1M0	C	409	1479	0	0
5	37	F	cT4N1M0	C	0	220	0	0
6	56	M	cT4N2M0	D2	746	1198	0	0
7	54	F	cT1N2M0	D1	391	2239	0	0
8	56	M	cT4N3M0	E	64	1552	0	0
9	45	M	cT2N2M1	E	8000	731		
10	54	M	cT3N2M0	D1	16209	150		
11	74	M	rT0N2M0	recurrence	865	461		
12	46	F	cT2N3M0	D2	0	4		
13	57	M	cT4N2M0	D1	66	68		
14	44	M	cT1N1M0	B	0	0		
15	46	F	cT3N1M0	B	322	58		
16	50	M	cT3N1M0	B	92	49		
17	72	M	cT4N1M0	C	1032	228		
18	76	M	cT2N1M0	B	0	20		
19	61	M	cT1N1M0	B	144	20		
20	66	M	rT4N0M0	recurrence	0	0		

使用回歸分析，相關係數只有 0.0104。



若以 contingency table 分析， $p=0.4032$ ，並沒有達到顯著不同。

	非 0	0	Total
北榮	16	12	28
中榮	20	8	28
Total	36	20	56

若只看是否為零檢出的部分，在本院檢測為零的 12 組採樣中，有 4 組，在中榮仍有檢出。雖然中榮也未必標準，但在[1]中，中榮的臨床試驗，採用中榮的 EBV-DNA 檢測結果。假如北榮要 reproduce 中榮臨床試驗的結果，應該以中榮的結果為標準。若如此，則北榮偽陰性比率達到 33.3%。

第四章 結論與建議

血清 EBV-DNA 本院結果，與中榮有很大差距。在文獻中，已經有報告，假如 real-time PCR 得步驟，沒有經過好的 calibration，很容易出現大幅落差。[2] 假如這項檢察，將影響到治療決策，我們應該更慎重去做好校正的工作。目前本試驗已經向 IRB 申請展延，而其餘 52 組檢測的費用，也已經預付給中榮。尚等更多的結果分析。預計在做完 40 組病人後，跟本院病毒科討論是否可以在 common calibrators 跟 PCR master mix 技術部分做改進，以求結果一致。

參考文獻.

1. Twu, C.-W., et al., *Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2014. **89**(1): p. 21-29.
2. Le, Q.-T., et al., *An international collaboration to harmonize the quantitative plasma Epstein-Barr virus DNA assay for future biomarker-guided trials in nasopharyngeal carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2013. **19**(8): p. 2208-2215.