

## 荷蘭自由大學一年心得

等了兩個多月的荷蘭短期居留簽證一拿到後，便匆匆於1990年9月22日上路，經過17小時的飛行，終於來到西歐門戶----荷蘭阿姆斯特丹Schiphol機場，順利住進自由大學宿舍。荷蘭緯度相當於中國東北，九月底的天氣便有寒意。隔天上午和P. Snow見面後，表明來意，希望能多花些時間在實驗室上，經拜見該科tumor biology laboratory負責人Dr. Braakhuis後，建議我先研讀“The Basic Science of Oncology”，再到實驗室工作。

阿姆斯特丹是個很漂亮的都市，整座城市就像一個大公園，人口只有70萬，花卉、綠地及樹木非常多，少有空氣污染，除了市區中央因保留舊式建築，而顯得狹窄外，外圍地區很是寬敞，多為獨棟獨院及方便的停車空間，17條電車及一條地下鐵，配合腳踏車專用道，交通非常便利。自由大學位於該市南部邊緣地帶，成立於1880年，是由一位神學家及政治家Abraham kuyper，為免於受到教會的監督，募款成立基金會而建校，故名自由大學。1950年接受政府補助後，才得以設立醫學院，目前醫學院學生有兩千多名，其附設醫院開幕於1966年10月，目前有754床，以fertility方面的研究及新生兒、小兒外科最著名，醫院附設的nurses training college也是荷蘭最有成就的學院之一，另外各科的腫瘤學，如內科、耳鼻喉科、胸腔、泌尿、婦科等，也是其發展的重點。每年門診的人數約為 25 萬。

該院耳鼻喉科在歐洲頗有盛名，其主任Prof. G.B. Snow著作豐富，常受邀主持美國及歐洲有關頭頸部腫瘤之大型會議，並發表多篇論文，在歐美頭頸部腫瘤學方面居重要領導地位，尤以裸鼠模式從事體內(in vivo)抗癌藥物之試驗與開發，及發現頭頸部腫瘤相關抗原 E48，並以其單株抗體的各項研究，更是居於世界佼佼之地位，目前正主持一項以維他命 A 及 N-acetylcysteine 作為預防第二個癌症發生之歐洲大型臨床計劃-----EUROSCAN。

鑑於飼養裸鼠及單株抗體實驗室之設立不易，便結合該大學細胞遺傳學實驗室，學習Bleomycin對人體淋巴球的基因毒性效應，比較頭頸部癌症病人和正常人染色單體(chromatid)斷裂數，以間接得知其DNA修復能力，以期建立對Bleomycin之基因毒性的敏感性和環境

致癌過程的關係。最近癌症遺傳學的研究顯示，特異的遺傳基因變化可造成特異的癌症，Knudson (1975)的two-step mutation hypothesis of carcinogenesis可用以解釋腫瘤發生上的遺傳因素。突變的比率越高，某特異基因的變化可能性越高，癌症的比率也越高，在一些chromosome genetic instability syndrome，如Ataxia telangiectasia，Bloom's syndrome，Fanconi anemia都易於發生癌症，其自發性染色體變化的頻率比正常人高出很多，更易導致某特異基因的變化。另一種遺傳基因不穩定的疾病----Xeroderma pigmentosa雖然其細胞自發性染色體變化的頻率不高，但對於紫外線、放射線及Bleomycin很敏感，而出現高頻率的基因突變及染色體變化，Setlow等人發現是因其DNA修復機能的缺失所致。因大部分的環境致癌物都是基因突變劑，如果DNA的修復能力不好，便會累積更多的突變基因，致癌的可能性也會增加，因此對基因突變劑的敏感性，可間接作為DNA修復能力的指標。Bleomycin和放射線一樣，可造成鹼基的游離而破壞DNA，Kuo和Hsu發現Bleomycin可使染色體的linker部位斷裂。所以The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center的T.C. Hsu (徐道覺)等人，便發展以Bleomycin作用於正常人與癌症病人周邊血液淋巴球，計算50個細胞染色單體的斷裂數，比較兩者的平均染色單體斷裂數。結果大腸癌、頭頸部癌及肺癌的平均斷裂數遠比正常人高，且有統計學上意義，而乳癌病人者和正常人相近，顯示對突變劑之敏感性在與外界環境有直接接觸之器官和組織的致癌過程，扮演重要角色，而與外在環境沒直接交通之組織者(如乳腺、大腦)無關。

根據Hsu等人之報告及參考有關caffeine之基因遺傳效應(可抑制細胞DNA修復能力)，我便著手進行Bleomycin的基因毒性實驗，觀察不同濃度的Bleomycin及加入caffeine後的染色單體斷裂情形。共蒐集75名，目前統計23名正常人，比較13名單一癌症及4名有第二個頭頸部癌症病人，發現後兩者的每個細胞平均斷裂數，均比前者高，但未達統計學上意義，加有 caffeine和Bleomycin者遠比只加Bleomycin的斷裂數高，希望等所有資料都整理好後，再著文發表。

另外，該科在臨床上對第二個原發頭頸部腫瘤的檢查，非常重視，每個住院癌症病人一定要作panendoscopy (laryngoscopy，bronchoscopy，esophagoscopy)。在全麻之下仔細尋找simultaneous tumor，門診病人在接受追蹤檢查時，醫師也很注意synchronous(6個月內發現的)或metachronous(超過6個月的)腫瘤的出現。一般頭頸部腫瘤病人如果出現第二個原發癌症，大部分在上呼吸消化道，食道及

肺部。如果腫瘤出現於肺部，必須仔細區分是轉移，或是原發，因為若屬前者，有可能其他重要器官也已有轉移，預後較不好；若屬後者，積極治療，考慮手術切除，則病人仍有痊癒的可能。肺部出現單一腫瘤是較難區分的，如果位置較中心，位於氣管內；和第一個腫瘤(index tumor)相隔時間越久；及index tumor較早期、沒有頸部轉移，則屬於第二個原發腫瘤的可能較大。如果是多個肺部腫瘤；或單一腫瘤位置較邊緣、位於實質；和 index tumor相隔時間較短(Boysen 等人於1985報告，93% 的遠隔轉移發生於兩年內)；或index tumor較晚期併有頸部轉移，則屬於轉移的可能性較大。綜合文獻的報告，下咽癌發生第二個原發腫瘤的可能性是15-35%，口腔癌10-30%，口咽癌10-25%，喉癌 5-20%，值得臨床醫師注意。

在自由大學耳鼻喉科一年，發現他們有許多優點值得我們學習，也有一些缺點可為警惕：其科內圖書室期刊叢書豐富，採開架式、榮譽制度借閱，很是方便。顱骨研究室之儀器常備，一有骨頭，隨時可研磨。每星期各一天集會報告及討論非癌症(W2)及癌症(W4)病例，固定邀請放射線治療科及口腔外科醫師參與，視需要請腦神經外科、整型外科、病理科醫師共同討論，合作處理病例，科際合作密切，由 P. Snow 或其他頭頸外科醫師主持，台大最近也成立了「腫瘤討論會」(Tumor Board)，相信對頭頸部腫瘤病人的處理會更得心應手。住院醫師表達能力不錯，可能教育制度使然，即使所知有限，個個頗有自信心。4名秘書人員負責文書工作，舉凡聯絡、打字、蒐集資料、手術記錄，皆可由錄音帶中完成。兩名 Ph. D.主持腫瘤生物研究室，利用裸鼠模式，持續研究頭頸部腫瘤的各種相關抗原性質，可向荷蘭的國科會申請研究經費，有三名編制的助理研究人員，及一攻讀Ph.D.的住院醫師，有將有兵，利於研究。計畫執行者每星期要與臨床人員集會，做進度報告，平均每一項研究一個月要報告一次，邀請其他科有經驗的人員列席指導，可提供研究的正確方向，及做為一種督促力量。大學圖書館藏書豐富，查不到的期刊，皆可填表送國立資料中心尋求，由科內付費。另外，一些值得警惕的缺點有：各25床的癌症、非癌症病房，各只由一名住院醫師負責照顧半年，該醫師並未參與手術工作，以致對病情掌握不易，醫療品質不好。住院醫師的訓練不夠紮實，看到的病例都是已確定診斷的轉介病例，對手術的參與不夠踴躍，大手術往往只有一、兩名主治醫師及一名住院醫師合作，手術草率，太注重法治，而忽略人治的重要性。臨床醫師太注重論文的撰寫以求名，而忽略全民保險的臨床

工作，有點本末倒置。

將近一年自力更生的異國生涯，苦多於樂，濃濃的鄉愁，只能藉著昂貴的電話費來化解，還好暑假兩個月有內人相伴，減輕的體重才得以逐漸恢復。看看別人，檢討我們自己，可以更加強自己的自信心，荷蘭的花卉是比我們的漂亮，但月亮不見得比我們的圓。出國一年，使我更加珍惜台灣的成就，要不是地理環境的限制，我們一定可以生活得更好，更有國際地位。只要每位出國進修者，能貢獻所學，吸取別人的優點，實際嘉惠國人身上，同時加強語文表達能力，相信以我們的聰明才智和勤奮，一定可以揚威國際學識舞台的。