

# 乳癌的生物標記表現與預後及治療之 相關性與應用

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院/外科部

姓名職稱：王明暘/主治醫師

派赴國家：美國/德州大學安德森癌症中心

出國期間：100年12月26日至102年8月1日

報告日期：102年10月11日

## 摘要

乳癌在臺灣是造成國內女性癌症死亡原因的第四位，術後的輔助性化學治療，已經成為在有淋巴節轉移或是復發高危險群病人中的標準治療。臨床上時常會遇到對於化學治療無效復發，或遠處轉移的病人。如何能夠藉由更多的生物學指標或是發現新的標靶治療標的，才能更進一步促進乳癌治療的成效。本人到達 MD Anderson 洪院士實驗室中，進行 BIKDD 自殺基因，對於不同乳癌細胞的組合治療。乳癌細胞雌激素受體(ER)，黃體激素受體(PR)，第二型表皮生長因子受體(HER2)的表現，結合基因治療與其標靶治療或是化學治療。此外自現有的微陣列資料庫，交集三陰性乳癌，乳癌幹細胞等資料庫，著重於活化酶的表現，運用生物資訊(bioinformatics)的方式，找到可以做為治療三陰性乳癌的標的。在篩檢標的的過程中，我們發現其中有個活化酶的抑制劑能夠壓抑 hedgehog 訊號傳導途徑的活化，是一個新發現的訊號傳導途徑的交互作用。在這進修期間深深感受到，當今的研究都相當的深入，只靠單一實驗室或是個人很難將其完整的呈現。必須結合各方的專才，與其他實驗室人員的合作、院際間的合作，才能有效率的完成研究的主題。

目次:

1. 目的.....	4
2. 過程.....	5
3. 心得.....	7
4. 建議事項.....	8

## 目的

乳癌在臺灣是造成國內女性癌症死亡原因的第四位，術後的輔助性化學治療，已經成為在有淋巴節轉移或是復發高危險群病人中的標準治療。但是從臨床資料中我們可以知道，在現有的生物指標中，並不能很好的將乳癌分類，讓我們能找出預後較差的病人，而給予化學治療同時避免在預後較好的病人中給予化學治療。也有一部分的病人，即使接受完整的化學治療後，仍然產生復發或是轉移性乳癌。即使使用標靶治療後，也無法完全根除復發的機會。臨床上時常會遇到對於化學治療無效復發，或遠處轉移的病人。如何能夠藉由更多的生物學指標或是發現新的標靶治療標的，才能更進一步促進乳癌治療的成效。

本人申請至 MD Anderson Cancer Center，洪明奇院士實驗室中進行”乳癌的生物標記表現與預後及治療之相關性與應用”，可以學習如何利用病理檢查，tumor bank 的成立與管理運作，將平日的臨床工作做一個統合。尋找適當的生物標記，以期將來能運用在臨床工作中，分辨出預後良好與不良的族群，給予病人個人化的治療模式。

## 過程

本人獲得醫院計畫支持後，藉由博士班指導教授郭明良教授推薦，申請到了德州 MD ANDERSON CANCER CENTER 的洪明奇教授實驗室，進行進修。洪教授也是中央研究院院士，以乳癌的基礎研究著稱，也與國內的學術界有緊密的合作。本人於 2011 年底到達 MD Anderson 像洪院士報到後，便開始了實驗室的研究。一開始先進行洪院士所發展出來的基因治療，BIKDD 自殺基因，對於不同乳癌細胞的組合治療。乳癌細胞雌激素受體(ER)，黃體激素受體(PR)，第二型表皮生長因子受體(HER2)的表現，可以給予不同的藥物治療，我們試驗在不同的表現型乳癌種，結合基因治療與其標靶治療或是化學治療，看看是否有協同作用，尤其是針對乳癌幹細胞的毒殺作用。這個部分有獲得初步的結果，同時本人也獲得偵測乳癌幹細胞的研究方法及基礎醫學研究的基本實驗技巧。接著 MD Anderson president Ronald DePinho M.D.宣布了他任內最大的研究計畫，希望能在五年之內，對於五種癌症能夠有顯著提升存活率的研究成果。本人正好於這時間點，參與 MD Anderson Cancer Center 的準備，先由各癌症團隊將專門的癌症，從基礎醫學的研究到當今臨床治療的困境，提出應當切入的問題，而能將研究與實際運用結合。尤其是 DePinho 導入商業界專業管理的思考模式，與傳統研究學者設計計畫時有相當不同的看法。能夠觀察到一個龐大機構想創新改造，也是很難得的機會。在乳癌治療的領域中，雌激素、黃體素受體陽性及第二型表皮生長因子受體陽性的病患，已經發展出相當成熟的標靶治療，可以降低一半乳癌復發的機率。然而在這些受體皆為陰性的病患，也就是所謂的三陰性乳癌，目前仍沒有有效的標靶治療標的。從以往治療乳癌的經驗，標靶治療所獲得的成效，往往大於傳統化學治療的成果，因此如能發現有效的三陰性乳癌標靶治療，將能為此族群病人大幅增進治療成效。首先我們自現有的微陣列資料庫，交集三陰性乳癌，乳癌幹細胞等資料庫，著重於活化酶的表現，運用生物資訊(bioinformatics)的方式，找到可以做為治療標的。再將所發現二十幾個標的，以其表現量與存活率作為篩選，最後選出三個標的，作為組合治療的配方。將這些標的，於三陰性乳癌細胞中驗

證，確認相對其他乳癌細胞，此組合有較顯著的細胞毒性，同時有合同作用。在利用這找到的標的進行細胞實驗，探討對於乳癌幹細胞，動物實驗上的影響。由於在選擇標的時，同時也有考量是否有當今臨床用藥，因此如果在此計畫中獲得初步成果，將能夠很迅速地在人體中進行臨床實驗，使得研究成果能夠運用在臨床治療原則中，達到改善病人癒後的可能性。在篩檢標的的過程中，我們發現其中有個活化酶的抑制劑能夠壓抑 hedgehog 訊號傳導途徑的活化，是一個新發現的訊號傳導途徑的交互作用。針對這個發現，我們也有探索發展成組合治療的可能性。在洪院士實驗中，可以研究新穎的主題及實驗方法，非常的豐富。然而時間在這過程中很快就到了，因此在初步整理研究結果後，帶回到臺灣，希望能夠繼續完成剩下的研究工作。

## 心得

在這一年半的進修其間，MD Anderson Cancer Center 為美國排名第一的癌症中心，正好遇上新總裁上任，為整個醫院提出了一個願景，要顯著的降低癌症的死亡率。我們看到了如何在一個大機構中，提出一個龐大的願景之後，如何將其分成小步驟，可以達到的目的，並要定期檢視是否由達到預期的目標。如何達到理想與現實共存，還有人事間的協調，如何在大場合中清楚簡潔的展示自己的計畫，著實獲益不少。此外對於如何運用現有的資料庫，獲取我們需要的資訊，作為本身研究的佐證或是理論的形成，也有初步的認識。這在於尋找三陰性乳癌的治療標的時，占有許多重要的腳色。對於當今資訊爆炸，如何使用這些資訊化成有效的研究標的，如何學習其技巧有許多的成長。還有當今的研究都相當的深入，只靠單一實驗室或是個人很難將其完整的呈現。必須結合各方的專才，與其他實驗室人員的合作、院際間的合作，才能有效率的完成研究的主題。要能讓其他團體跟你合作，必須強化自己本身的專業能力，這樣才能吸引其他人員和你合作，達成互補共利的目標。除了本身專業能力外，對於其他領域的發展也需要持續的保持更新，如此才知道自己專業能力在其他領域可能的作用，以及其他領域的發展，如何能運用在加強自己的專業能力上。

## 建議事項

本次進修，過程上由於洪院士實驗室成員的幫助，一切都相當順利。研究上也因為洪院士鼎力支持，也無研究經費上的問題。感謝院方能給予這次進修的機會。