

出國報告（出國類別：進修）

## 三陰性乳癌抗藥性之轉譯醫學研究

服務機關：台中榮總內科部血液腫瘤科

姓名職稱：曾慧恩醫師

派赴國家：美國

出國期間：自 102 年 09 月 01 日至

103 年 08 月 26 日

報告日期：103 年 09 月 18 日

## 摘要:

癌症是目前台灣死亡率的一。根據 WHO 統計目前乳癌約占所有癌症的 10-17%，在台灣三陰性乳癌約佔 9%；但乳癌的平均發病年紀為 45-49 歲，平均死亡年紀為 57 歲。所以乳癌的致病機轉與藥物研究一直是現在研究的重點之一。三陰性乳癌臨床上預後極差，容易早期轉移，且治療的選擇很少，目前藥物治療仍為化學治療為主。City of Hope 為全美排名第 12 的癌症治療醫院，藥物的研發是 COH 轉譯醫學的重點項目，所以我的學習重點為藥物測試在三陰性乳癌。

GDC-0941 是 pan-PI3K 抑制劑，臨床上已有第一期、第二期和第三期的臨床試驗在乳癌上，所以配合其他藥物，包括 COH 研發的藥物、Wnt 抑制劑、血管新生的抑制劑等。但在實驗過程中發現 GDC-0941 會激活 WNT signaling。所以我的研究成果包含證明 PI3K/mTOR 和 Wnt/beta-catenine 的 crosstalk，用各種證據證明 WNT signaling 被激活，而且動物實驗中還有腫瘤增大的趨向，加 Wnt 抑制劑有增強效果；這可能是以後治療需要注意的事，治療中會造成 signaling 的改變，若腫瘤已是高 WNT 表現，就不適合此種藥物。PI3K 抑制劑和 Wnt 抑制劑組合可能對三陰性乳癌是治療的選擇。附錄中還包含以內科為主的”住院醫學訓練訪談”。

## 目錄

摘要:.....	1
目的:.....	3
過程:.....	4
結果與心得: .....	6
建議事項:.....	12
附錄: 第一年住院醫學訓練訪談: .....	14
附件: 訓練證明 .....	18

## 目的:

癌症在目前世界各國都是醫學上研究的重要課題。根據 WHO 統計目前乳癌約占所有癌症的 10-17%，根據台灣衛服部資料顯示，在 2009 年乳癌的發生率為每 10 萬人口 59.91 人，相較於 1995 年已增加 110%。乳癌的發病年齡平均為 45-49 歲，小於 40 歲的佔 16%；其中三陰性乳癌約佔 9%。大多數的成人癌症死亡年紀約為 6、70 歲，但乳癌的平均死亡年紀，根據 2011 年衛服部報告為 57 歲。所以乳癌的致病機轉與藥物研究一直是現在研究的重點之一。三陰性乳癌，為荷爾蒙受體 (ER、PR) 和 HER-2 受體為陰性，臨床上預後極差，容易早期轉移，轉移至內臟高達 74% (相較於荷爾蒙受體陽性病人為 54%)；轉移至中樞神經系統為 46%。轉移的病人中平均壽命只約為 13.3 個月。三陰性的乳癌目前的藥物治療仍為化學治療為主，不像荷爾蒙受體陽性的乳癌還有荷爾蒙治療和一些標靶治療，HER-2 受體為陽性的乳癌有針對 HER2/neu 的標靶治療。所以，末學的進修目的為研究乳癌的致病與藥物治療，輔以臨床上觀察癌症中心的運行。

## 過程:

City of Hope 為全美排名第 12 的癌症治療醫院；治療與研究並重的醫院，發展出四種目前全球熱銷的重要癌症治療藥物，Herceptin、Rituximab、Erbbitux 和 Avastin。所以藥物的發展是 COH 轉譯醫學的重點項目。所以我主要的學習場所為 Dr. Yen 所領導的 Molecular Pharmacology Department，隸屬於 Beckman Research Institute 之下。除此之外，還有參加臨床門診、聯合討論會和美國醫師的繼續教育課程。研習的時間總共為一年。

在實驗室的工作，主要由 Dr. Yang 指導，她的主要研究領域為三陰性乳癌。她發表過 Wnt pathway 和 FZD7 在三陰性乳癌佔有重要致病機轉的多篇文章。一開始研究 PI3K/AKT/Mtor 和 Wnt pathway 的交互作用。接著做很多藥物的測試，包括 PI3K 抑制劑、AKT 抑制劑、mTOR 抑制劑、Wnt 抑制劑、血管新生的抑制劑、還有多種 COH 研發的藥物。期間還有研究三陰性乳癌的 stemness。但因研習時間有限，所以主要研究 PI3K 抑制劑在三陰性乳癌。PI3K 抑制劑，已經在乳癌包括三陰性乳癌做第一期、第二期和第三期的臨床試驗。但在做藥物測試時，發現 PI3K 抑制劑會激活三陰性乳癌細胞的 Wnt signaling，詳細內容在結果與心得再敘述。每周一早上會和 Dr. Ann 的實驗室一起開雜

誌研討與專題研討；各個研究人員會提出意見互相交流，十分熱絡。

每個星期五下午為研究進度報告，資深的研究人員會針對內容給予中肯的建議。

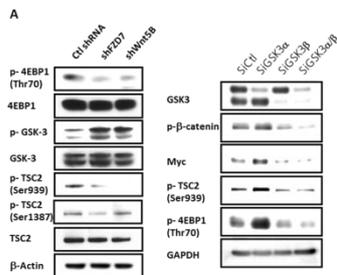
關於門診，主要是跟 Dr. Yen 的門診，觀察癌症門診的流程，。參與癌症的聯合討論會，觀察團隊的運行。

許副院長希望能看美國住院醫師的訓練，因為 COH 為專科醫院，裡面的住院醫師皆為 fellow，所以我只能藉由訪談了解一二。

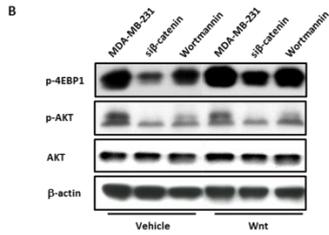
## 結果與心得:

三陰性乳癌根據目前可能的致病機轉，發展現在及未來的治療方向；包括針對 homologous recombination repair mechanism deficiency 的 platinum、alkylators、PARP inhibitors、Chk1/2 inhibitors，針對 p53 family signaling 的 PI3K/ Akt/mTOR inhibitors、Chk1/2 inhibitors、Wee1 inhibitors，針對 androgen receptor 的 PI3K/Akt/mTOR inhibitors、androgen receptor antagonists，針對 MAPK/MEK pathway 的 MEK inhibitors。因為時間有限，所以後來主要做 PI3K inhibitor。在做藥物測試時，發現 PI3K 抑制劑會激活三陰性乳癌細胞的 Wnt signaling，所以做了一個假說: 被激活不正常表現的 WNT signaling 是否會造成 PI3K inhibitors 的效果不如預期(抗藥性)? 在實驗室中做了不少的實驗，總結如下: (選擇的細胞為 MDA-MB 231(三陰性)、MCF-7(荷爾蒙受體陽性)、SK-BR3(HER2 陽性)，GDC-0941 為 PI3K 抑制劑。

Wnt activity affects PI3K signal in MDA-MB 231 cells

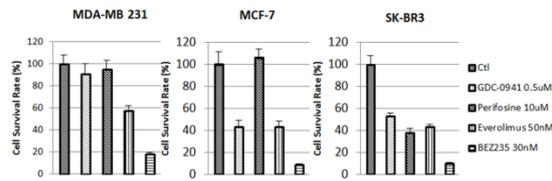


Wnt 3A rescues attenuated mTOR signal caused by Wortmannin

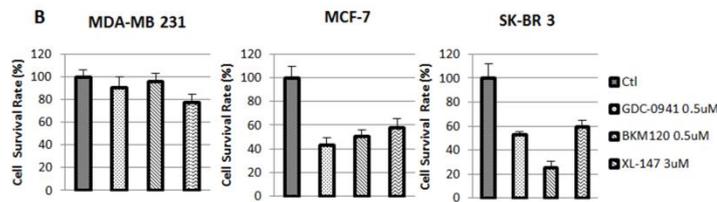


結論 1. In vitro crosstalk between Wnt and mTOR in MDA-MB 231 cells by TSC2/GSK3

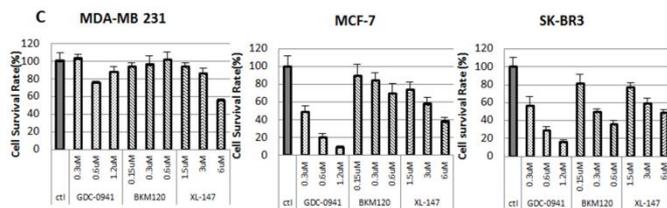
PI3K/mTOR drugs in breast cancer cells



Resistance of PI3K inhibitors in MDA-MB 231 cell



MDA-MB-231 cells are resistant to PI3K inhibitors



D

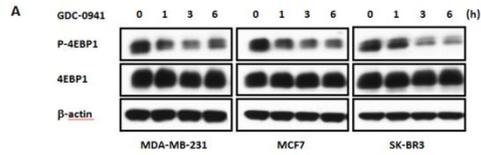
IC50 of pan-PI3K inhibitors in breast cancer cell lines

	GDC-0941	BKM120	XL-147
MDA-MB-231	>1.2uM	>1.6uM	>6uM
MCF7	0.42uM	1.35uM	4uM
SK-BR3	0.35uM	0.28uM	5.5uM

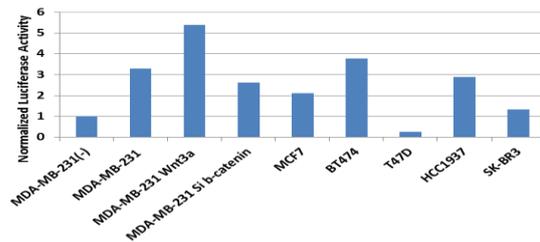
結論 2. MDA-MB 231, triple negative breast cancer cell, is resistant to PI3K

## inhibitors

GDC-0941 induced mTOR signaling alteration in breast cancer cells

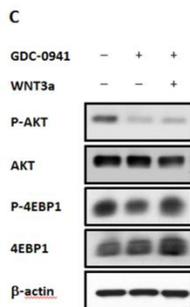


WNT/b-Catenin activity in breast cancer cell lines



WNT3a partially rescued mTOR activity in GDC-0941-treated MDA-MB-231

cells

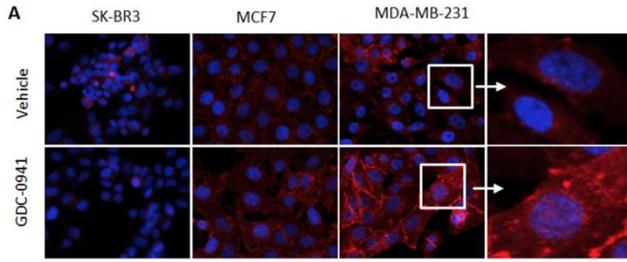


結論 3. Aberrant Wnt signal induces the resistance of pan-PI3K inhibitors in

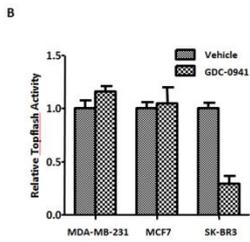
MDA-MB 231 cell

Beta-catenin nuclear translocation occurred after GDC-0941 treatment in

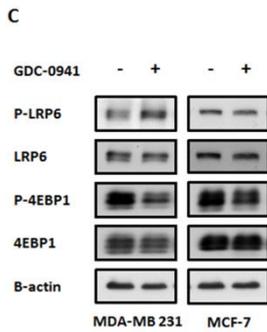
MDA-MB-231 cells



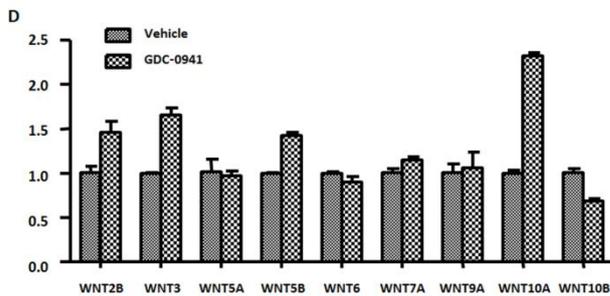
GDC-0941 enhances WNT/beta-catenin signaling in MDA-MB-231 cells



GDC-0941 enhance p-LRP 6 expression

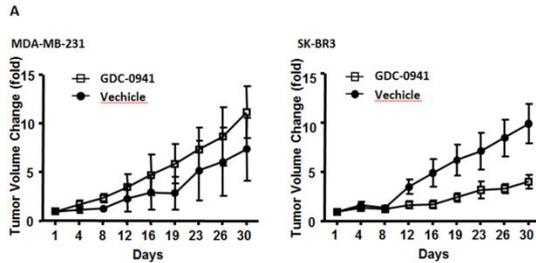


WNT ligands expression in MDA-MB-231 cell with GDC-0941 treatment



結論 4.GDC-0941 activates Wnt signal in MDA-MB 231 cell

結論 5. GDC-0941 exerts distinct effect in different cell line-derived tumor in vivo

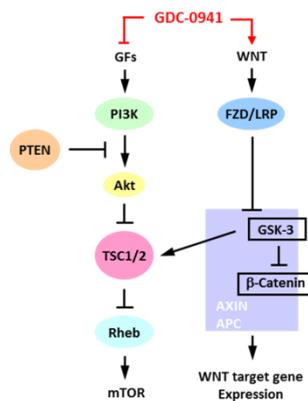


結論 6. WNT inhibitor may enhances inhibition of GDC-0941 in MDA-MB 231

**A**

**Combination index of GDC-0941 and LGK794**

Cell Lines	ED50	ED75	ED90
MDA-MB-231	0.854	3.115	14.056
MCF7	1.889	2.891	4.535



PI3K signaling does not activate the Wnt cascade are mentioned in other studies<sup>1</sup>. But in our study, we can find when using pan-PI3Ki ,like GDC-0941, the Wnt signaling enhance ; In animal study the tumors grew up day by day and the it has the tendency that GDC0941-treated tumor grew more quickly than DMSO-treated tumor.

Watch out the Wnt status in TNBC before treatment. Prevent using

GDC-0941 in high Wnt - expressed breast cancer or consider prescribing downstream blockade , like everolimus1 or BEZ235.

Side effect of drug, maybe the turn point of treatment. TNBC cells that PI3K inhibition(BKM120) leads to DNA damage, downregulation of BRCA1/2, gain in poly-ADP-ribosylation, and subsequent sensitization to PARP inhibition2. So, combination of PI3K inhibitor and Wnt blockade maybe one of further therapeutic option. But need more clinical trials to support it.

專心一意做實驗室研究，不論在技能上或想法上都能進步很多，但只有一年的時間覺得很不足夠，無法更深入的做，至少兩年應是適當的時間。

在癌症的臨床照護上，藥物的使用其實沒有什麼差別，但因為有足夠的人員，病患可以得到更好的照護，如有個管師、醫師助理協助安排治療的流程，使流程順暢，病患不用等待太久，規律的治療，充分的衛教；安靜有隱私的門診治療室，安全的針具…。聯合討論會確實的舉行與討論，每周會舉行一次，討論新病人和復發病人。有較多的第一期、第二期、第三期臨床試驗，但此次無法至第一期臨床試驗病房學習。

## 建議事項:

1. 院方給予一年出國研究的時間與經費已是難能可貴，但要深入研究，浸淫其中至少要兩年才夠。末學在長庚和成大的同學，若是研究大都是給兩年的時間與補助。
2. 藥物的研究(開發)是近來的趨勢，在今年 AACR(美國癌症研究年會)的方向一改往常，較少基礎研究，如機轉的發表，而是更多的藥物研究。發展藥物是可以為機構帶來可能的收入。COH 就是靠賣藥物的權利金獲得大部分的獲利，而非醫療服務。北醫目前也積極地朝此方向前進，成大也派教授來 COH 取經，或許這是我們醫院之後可以邁向的目標。
3. 臨床上的照護要能像國外像書上寫的那樣好的照護，在台灣現在的健保制度下是不可能的；沒有足夠的錢和人是做不到的。但本院的門診治療室環境十分惡劣，待新大樓啟用後，應給予病患安靜、能休息有隱私的空間；也盼院方給予足夠的人力，醫師和護理人力，才能確保病患的安全和治療不中斷，確實的做癌症治療團隊的整合，促進員工的健康與持續進步的能量。
4. 院方若希望發展第一期、第二期臨床試驗，需要派專人學習 1-2 年才夠。

5. COH 的 bone marrow/stem cell transplantation 成果和數量相當驚人的醫院，若移植是醫院願意發展的方向，末學還有認識的管道下可以派即將升主治醫師的 fellow 學習，短期進修 3 個月。
6. (先看附錄) 減少 PGY 的作業量，只留下真正必須的。(這可能需要逐步進行，必須台灣醫學教育學會先更改必須的審查作業)

## 附錄： 第一年住院醫學訓練訪談：

因為 COH 為癌症專科醫院，裡面的住院醫師皆為 fellow，所以我只能藉由訪談了解一二。

美國住院醫師的第一年，稱 PGY1 或 intern，但 PGY1 並不同於我們的 PGY，以內科或家醫科為例：第一年住院醫師就稱 intern 或 PGY1，第二年稱 PGY2，第三年稱 PGY3，之後就進入次專科訓練。

台灣的 PGY 是不分科，需要去很多科別，如內、外、婦、兒、社區等，PGY 的這一年才再申請專科。在美國只有我們俗稱的二線科或小科(如麻醉、放射、眼科、皮膚科、神經內科、放射腫瘤科等)才需要多 1 年(transitional year)的訓練，這一年的訓練只在內科；在申請住院醫師時，是同時申請 transitional year 和自己的專科。當他們聽到台灣的 PGY 需要去這麼多科時，覺得不可思議，這不是和 UGY 一樣嗎？

那對於 transitional-year residency 和是內科的醫師，對待是否有所不同？答案是有的一樣，有的可能會輕鬆一點。但還是要一樣去加護病房照顧，值一樣的班和班數。 會不會打混摸魚呢，因為我以後又不走內科？” 會打混的人和科別應該沒關係，但不敢太過，該做還是會做，好不好而已，因為醫院(主治醫師)會打電話去他的專科

訓練醫院說明，是有可能喪失專科訓練的機會。在台灣總提 ACGME 的訓練核心項目、核心技能、評估方式…，在美國是如何看待與檢核執行成效？他們大致都說，美國是相信你所說的，誠信原則，大家都是成人了…，所以當知道我們需要寫病歷號(+寫心得…)代表學得了此項核心項目，覺得不可思議。核心技能是不會要求在短短的三個月完成這麼多項目。有類似 case-based discussion，需要報給主治醫師聽，但不需要自己再寫出來或打字，只要對著聽筒念完，會有專人打字；對於每個月的醫倫案例或醫療品質案例或 EBM。醫倫案例、EBM 只要一年報告過一次即可(需要上台和做 powerpoint，不需再做紙本報告)。醫療品質改善是三年完成一個專案。” 大家都是成人了，該做的事應該都知道了吧!該學的東西，自己就應該學” 對於台灣在這麼短的時間做這些作業，覺得不可能，因為還有臨床工作要做，作業需要有人一直督促，也覺得…。內科醫師每年的晉級會需要考醫學知識和主治醫師考核。科內的會議上課時間和安排，是否會和臨床工作衝突? 在台灣，不論是 UGY、PGY 或住院醫師都會抱怨沒有時間參加。在美國有些醫院會把晨會的活動改到中午舉行，因為在美國若超過中午 12 點出院，可能會多加一天住院費，而且保險公司不付(若已不是必須住院)。所以大家一早需先查房和辦出院。時間選在中午吃飯時

間或下午，教學的內容項目其實和台灣大同小異，專題教學和案例討論為主，由主治醫師和總醫師輪流舉行，有些醫院是整個內科部各科一起輪流辦，可以節省人力；每一個 group(科別或護理站)會有一個 on-call team 負責接新病人，減少在教學中被叫出去的機會。在未來的醫院評鑑中據說可能會被加上的一點：住院醫師的工時保障，在美國也有住院醫師工時保障(如值班隔日下午休息)，而且 intern(PGY1)是上班 16 小時一定要休息，是如何達成呢？人力足夠是最大的關鍵。每一個 team 除了 VS 和 CR(資深住院醫師外)還有兩個資淺的住院醫師，所以可以互相支援，不用擔心照護的中斷。此外，還有 night-floating 的資深住院醫師或主治醫師指導(此時是不上白班的)。所以若台灣要評鑑增加此項，若沒有精算增加人力(醫師或專科護理師)的成本，反應至健保保費的增加，真正增加人力，結果就只剩假象：讓 VS 或 fellow 過度工時，無法真正保證病人的安全。

當然美國的住院醫師(PGY)制度或醫院制度也不是全部優於台灣，病歷/醫囑系統的電子化的使用開始即推展速度是慢於台灣的，但我個人覺得在美國若要真的做件事，他們是確實評估可行性，若是需要而且可行的，是會確實做到的。台灣醫學教育是有很多願景、目標、執行…，但實際情況往往難以配合，而徒留形式，沒

有達到真正想要的結果。思考事情的本質，真正想要的結果，合理的目標，制定實際的實施辦法，對自己台灣的醫學教育更有信心。

# 附件: 訓練證明

