

藥理基因學對於大腸直腸癌 個人化醫療之衝擊

高雄醫學大學附設醫院 胃腸及一般外科 王照元醫師

大腸直腸癌是目前全球一個相當重要的公共衛生問題，全世界每年約有一百萬人罹病，並且約五十萬人因為此疾病的再發而死亡。根據行政院衛生署公布的國內96年癌症統計報告顯示當年度大腸直腸癌罹患人數高達10,511人，隨著高齡化和生活飲食型態的改變，國人罹患大腸直腸癌症的人口已經連續兩年擊敗肝癌，成為國人第一號的癌症殺手，而且每年新增病例亦持續成長中。由於約半數之大腸直腸癌患者最終因為遠端轉移或局部再發而死亡，這些復發之大腸直腸癌病患之中位數存活時間約介於4到22個月之間。為了改善這些病患之臨床結果，因此必須積極來辨識出哪些病患對於何種治療會有較佳之結果：例如對於哪些化學治療藥劑反應較好或是哪些化學治療藥劑毒性較低將有助於化學治療藥劑之選擇。

5-fluorouracil (5-FU)是已經開發至今超過四十年的藥物，也是目前

大腸直腸癌化學治療藥物之主幹之一，單獨使用在轉移性大腸直腸癌患者只有約10-20%之反應率。在過去十年來5-FU加上oxaliplatin 或是CPT-11 (Irinotecan)已經將轉移性大腸直腸癌之中位數存活時間從10個月延長到18-24個月不等，反應率也提高至40-50%。標靶治療 (targeted therapies) 新藥的問世－單株抗體包括cetuximab 針對抗表皮生長因子接受器(Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR)作用而抑制癌細胞的增生、侵犯與轉移或是bevacizumab作用在血管內皮細胞生長因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)更是將轉移性大腸直腸癌患者之中位數存活時間延長至超過兩年。藥理基因學主要是分析藥物之代謝、運送與作用標之相關基因多型性的研究以增加治療效用及降低毒性為目標，許多藥理基因生物標記最近也已經被證實具有預測或預後價值存在。在本篇文章中吾人將針對目前治療大

腸直腸癌相關化學治療藥物與標靶藥物相關基因最新之研究做一系統性之回顧，以提供讀者相關藥理基因學對於大腸直腸癌治療最佳化之影響。

截至目前為止5-FU仍是大腸直腸癌或是人類惡性腫瘤治療之主要藥物，而且也是在合併許多較新的化學治療藥物之主幹。5-FU會轉化成具有活性之5-fluoro-2-deoxyuridylic acid (FdUMP) 而作用在胸苷酸合成酶(Thymidylate Synthase, TS)上以抑制dUMP轉化成 dTMP而最終導致DNA的合成受到抑制。由於抑制胸苷酸合成酶是5-FU的主要作用，因此胸苷酸合成酶的表現量就成為決定5-FU效用的主要決定因子；胸苷酸合成酶的過度表現被發現在人類許多惡性腫瘤上存在的，而無論是使用在輔助性或轉移性化學治療皆發現胸苷酸合成酶的過度表現會造成5-FU的藥效反應下降。決定胸苷酸合成酶表現量有兩種主要基因決定因子：包括胸苷酸合成酶促進子(promoter)區域一段28個鹼基序列之2R或3R重複性序列(tandem repeat)，以及3'端未轉譯區域(untranslated region) 6個鹼基序列插入(insertion)或缺失(deletion)。胸苷酸合成酶促進子(promoter)區域一段28個鹼基序列之3R重複性序列比2R重複性序列有較高的胸苷酸合成酶的基因與蛋白質表現。我們研究團隊最近的研究成果顯示台灣大腸直腸癌病患之同合子

(homozygous) 3R重複性序列的比率約是歐美國家病患的兩倍。此外，最近之研究報告也顯示3R重複性序列中第二個重複性序列之核苷酸由G轉變成C(transversion)也會導致胸苷酸合成酶轉錄能力之改變。

超過80%以上的5-FU會在肝臟中被二氫嘧啶脫氫酶(dihydropyrimidine dehydrogenase)代謝成無活性的Dihydro-5-FU，但個體間的差異約有3 - 5%的人會有二氫嘧啶脫氫酶部分缺失，而有0.2%的人則會完全缺乏。由於二氫嘧啶脫氫酶是5-FU代謝之速率決定步驟，因此其缺乏將導致5-FU藥物毒性產生包括黏膜發炎、白血球下降、神經毒性甚至病患死亡。二氫嘧啶脫氫酶最常發生突變位置是在exon 14處核苷酸由G轉變成A(transition)而導致代謝活性下降而產生5-FU毒性。然而我們研究結果卻未發現台灣大腸直腸癌病患有此突變現象發生。相反地，若是腫瘤組織中有二氫嘧啶脫氫酶過度表現情形將產生5-FU藥物抗藥性情形，因此檢測二氫嘧啶脫氫酶可以作為預測5-FU藥物療性之潛在性預測因子。

Irinotecan (CPT-11) 目前已經廣泛與5-FU/folinic acid合併一同使用在轉移性大腸直腸癌的治療上。Irinotecan是一種前驅藥物(prodrug)，在人體組織內會經carboxylesterase代謝成它的活性代謝物7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)，Irinotecan

主要是透過它的活性代謝物SN-38來呈現抗腫瘤細胞的作用。SN-38代謝主要經由肝臟中的尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素(Uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT)之葡萄糖醛酸反應(glucuronidation)而解毒。由於葡萄糖醛酸反應是SN-38代謝與排除之主要機制，因此尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素之活性高低將直接影響的Irinotecan之毒性。UGT1A1是肝臟中SN-38主要之代謝酵素，因此UGT1A1基因之多型性將會產生酵素活性之差異。UGT1A1基因之多型性主要來自於其促進子區域TA雙核苷酸重複序列數目之不同，由5個至8個不等。6個TA雙核苷酸重複序列是最常見的基因型也被歸為野生型(wild type)；而7個TA雙核苷酸重複序列則是最常見之突變型，此種基因型會使酵素之活性下降高達70%，進而導致嚴重毒性發生如腹瀉與嗜中性球偏低。因此美國食品與藥物管理局於2004年在Irinotecan的藥物仿單中建議使用藥物前建議病患先行作基因檢測，若檢測出病人有基因突變時藥物應給於減量使用，而後續於2005年8月也批准診斷型UGT1A1基因檢測組之使用。我們先前研究結果發現台灣大腸直腸癌病患UGT1A1基因變異情形與歐美國家病患有顯著性的差異。台灣大腸直腸癌病患UGT1A1基因6個TA雙核苷酸重複序列(野生型)分布情形

明顯高於歐美國家病患，而與日本及其他亞洲國家相似，因此發生嚴重藥物毒性的機會明顯低於歐美國家。而在台灣另一個團隊之研究結果也顯示UGT1A1基因多型性主要是影響毒性之產生卻不會改變治療結果。

自從1990年代起，FOLFOX(oxaliplatin/5-FU/folinic acid)已經成為轉移性大腸直腸癌最常使用之複合配方，而在後續的大型MOSAIC研究報告中更顯示此處方有助於第三期大腸直腸癌病患根治性手術後之輔助性化學治療。鉑金類藥物主要之細胞毒殺效用在於形成之DNA adducts 而影響DNA的複製，而腫瘤細胞則需要DNA修補酵素來避免死亡。Oxaliplatin屬於第三代鉑金類藥物，對於此藥物之抗藥性產生主要源自於核苷酸切除修復路徑(nucleotide excision repair pathway)之修復腫瘤細胞DNA損壞作用，而核苷酸切除修復路徑中最重要之成員即是切除後切除修復交叉互補1 (excision repair cross-complementing 1; ERCC1)。先前有研究學者提出腫瘤組織中ERCC1 和TS mRNA表現量可以作為FOLFOX處方之病人存活預測因子；而另有學者提出應用ERCC1 和TS免疫組織化學染色法可以預測進行期大腸直腸癌病患接受oxaliplatin/5-FU/folinic acid臨床結果。國內台北榮總醫院曾提出亞洲國家病患ERCC1 codon 118有較高比率之C/C基因型，因而臨床使用

上對於oxaliplatin-based化學藥物有較佳的治療成果。

KRAS基因突變主要發生在大腸直腸癌發生機制：腺瘤－腺癌(adenoma-adenocarcinoma)的早期，發生率約是30-40%。標靶治療藥物Cetuximab屬於一種人鼠嵌合之抗表皮生長因子接受器之IgG單株抗體，然而表皮生長因子接受器表現量之多寡並不影響cetuximab作用。之前發表在新英格蘭醫學雜誌之研究顯示，cetuximab加上FOLFIRI 複合配方對轉移性大腸直腸癌病患比單獨使用FOLFIRI 複合配方不僅能增加額外的五成腫瘤反應率，更能有效地延長一年無疾病進展存活機率由25%提升至43%，然而此項成效卻僅限於KRAS基因為野生型的轉移性大腸直腸癌病患，對於KRAS基因為突變型的轉移性大腸直腸癌病患則無此好處。另外一項第二期大型臨床試驗OPUS的研究結果也顯示出，cetuximab加上FOLFOX 複合配方對KRAS基因為野生型的轉移性大腸直腸癌病患比單獨使用FOLFOX複合配方來得佳。因此，2009年NCCN (National Comprehensive Cancer Network)已經在治療準則中正式建議，在使用抗表皮生長因子接受器之標靶治療藥物前應該先檢測原發性大腸直腸癌組織或是轉移性病灶組織之KRAS基因 codon 12 和codon 13突變狀態，對於KRAS基因為突變型之

轉移性大腸直腸癌病患則不建議使用cetuximab或panitumumab之抗表皮生長因子接受器之標靶治療藥物。另外，吾人之研究顯示，台灣之轉移性大腸直腸癌病患除了codon 12 和codon 13突變狀態外，尚有ccodon 15和 18突變可能會影響cetuximab作用。

由於癌症之個人化治療已經逐漸成為治療策略之主軸，因此針對相關治療藥物代謝、運送、標的物相關藥理基因學研究將逐漸展露頭角。對於大腸直腸癌病患在治療前檢測相關基因如TS, DPD, UGT1A1, ERCC1 與KRAS將有助於增進療效與降低毒性，因此從事於癌症治療之臨床醫師也必須融入新的治療概念以面對此衝擊，並期待能改進患者治療成果。

參考文獻

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:1 - 25.
2. Tsai HL, Chen CF, Lu CY, Fang WF, Wu DC, Wu IC, Wang HM, Sheen MC, Lin SR, Wang JY. Significant correlation between polymorphisms of UGT1A1 gene and low irinotecan toxicity in colorectal cancer patients with FOLFIRI. *Open Colorectal Cancer J* 2009;2:21-6.
3. Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK,

- Wang HS, Wang WS. UGT1A1*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2008;112:1932-40.
4. Chang PM, Tzeng CH, Chen PM et al: ERCC1 codon 118 C-->T polymorphism associated with ERCC1 expression and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2008 Epub ahead of print.
5. Yen LC, Uen YH, Wu DC, Lu CY, Yu FJ, Wu IC, Lin SR, Wang JY. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg* 2010;251:254-60.



▲「冠狀動脈疾病照顧新趨勢」學術演講