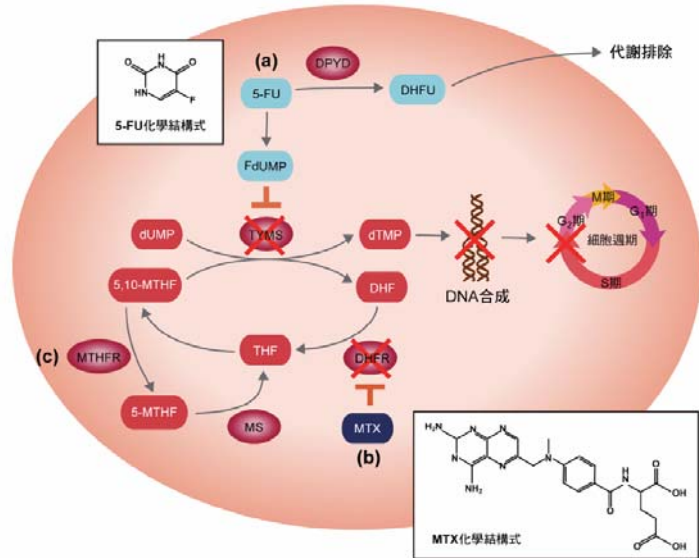


預測 5-FU 療效

TS 3'UTR SNP 鑑定



5-FU的作用機制

5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 是尿嘧啶 (uracil) 的類似物，在人體內代謝成 5-氟去氧尿嘧啶 (fluorodeoxyuridylate, FdUMP) 後，會與胸腺嘧啶合成酶 (thymidylate synthase, TYMS, TS) 形成穩定的化合物，抑制 TS 的功能。由於 TS 負責將細胞內的去氧單磷酸尿苷 (dUMP) 轉化成去氧單磷酸胸腺苷 (dTTP)，一旦它的功能被抑制，將使細胞中唯一的 dTTP 生合成路徑被截斷，導致 dTTP 量不足，影響細胞複製時 DNA 的合成，進而將細胞生長抑制在細胞週期中的 DNA 合成前期，亦即 G1 期及 DNA 合成期 (S phase, S 期) 之間，以達成殺死癌細胞的目標。

基因多型性與 5-FU 的療效

5-FU 是臨床上治療癌症病患最常使用的化療藥物。由於 TS 為 5-FU 的作用目標 (target)，因此理論上，細胞內 TS 的表現量會影響 5-FU 的治療效果。許多研究已經發現 TS 基因的 3 端不轉譯區域 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 有一個 6 鹼基對刪除 (6-bp deletion) 的基因多型性，位於互補 DNA (complementary DNA; cDNA) 的核苷酸位置 (nts) 1494-1499 處。在細胞實驗中發現，6-bp 刪除的對偶基因會導致 TS 表現量只有正常對偶基因的 25%。故依邏輯推論，具有 6-bp 刪除對偶基因的病患應該會因為其 TS 的表現量較低，而在接受 5-FU 治療時預後較好。然而在多數臨床上治療的結果亦發現，具野生型 (wild type) 6-bp 同型合子的病患，在接受 5-FU 治療後，其無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 較帶有 6-bp 刪除基因型之病患短暫許多，亦即具野生型 (wild type) 6-bp 同型合子的病患，其使用 5-FU 治療後的治療效果較差。

基因型	-6 bp/-6 bp	+6 bp/-6 bp	+6 bp/+6 bp
FUOX 治療後病患之中位無進展存活率 (月)	10	14	6.4
Reference 建議之替代療法*	FUOX & XELOX	FUOX [§]	XELOX [§]

[§]FUOX=5-FU + oxaliplatin 治療; XELOX=capecitabine + oxaliplatin

*Reference: Eur J Cancer 2008;44:1229-37

應用藥物基因體學選擇適當的藥物與劑量

多數臨床研究顯示，分析病患的 TS 3'-UTR 可協助預測 5-FU 的治療效果，並指出若檢測出病患帶有 TS3'-UTR 野生型 (wild type) 6-bp 同型合子基因，則建議應考慮以其它藥物替代 5-FU 或合併治療。倘若可在化學治療之前得知病患的 TS 3'-UTR 基因型，即可協助臨床醫師選擇最適當的藥物與劑量，以使化療的效果達到最佳，並使病患因藥物副作用而產生的痛苦降至最低。

參考資料

1. Martinez-Balibrea E, Abad A, Aranda E, Sastre J, Manzano JL, Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Aparicio J, García T, Maestu I, Martínez-Cardús A, Ginés A, Guino E; Spanish Group for the Treatment of Digestive Tumours. Eur J Cancer. 2008 Jun;44(9):1229-37.
2. 鄭文軒. 生物醫學 2008 年第 1 卷第 1 期 : 80-95.