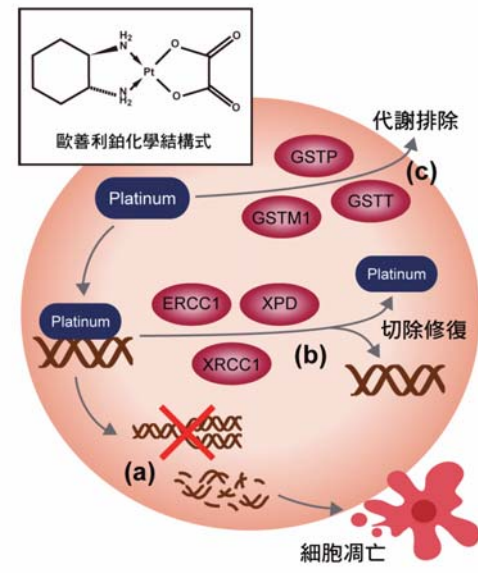


預測 Oxaliplatin 之療效

EGFR exon 17 SNP 鑑定



Oxaliplatin的作用機制

Oxaliplatin 為第三代鉑原子衍生的化療藥物，是由草酸根 (oxalate) 和 1,2 - 雙胺環己烷 (1,2-diaminocyclohexane; 1,2-DACH) 與鉑原子所組成。這類藥物藉由與 DNA 結合形成複合物影響其複製，導致 DNA 斷裂，引發細胞內的訊息傳導，使癌細胞進入凋亡程序以殺死癌細胞 (a)。目前 oxaliplatin 已經廣泛應用在治療頭頸部、卵巢、子宮頸、肺和大腸直腸等癌症的病患。

EGFR的作用機制與腫瘤的關係

表皮生長因子受體蛋白質 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是表皮生長因子受體酪氨酸激酶家族 (epithelial receptor tyrosine kinase family) 的一員，受到活化之後，會刺激下游的基因表現，促進細胞增生及抑制細胞凋亡。EGFR 過量表現或活性增加將導致腫瘤組織的侵犯性增加，而造成病患的預後較差。

基因多型性與 Oxaliplatin 的療效

許多研究已經證實 EGFR 表現量與活性受到其基因中的 SNP 影響，這些 SNP 也與病患使用 oxaliplatin 的化療效果呈現顯著相關。最近的研究發現，除了 EGFR intron 1 的 CA 重複會影響其蛋白質表現量，進而影響病患接受化療的效果之外，EGFR exon 17 的 Arg497Lys (R497K) SNP 會影響 EGFR 的活性，其中，Lys(K)基因型的 EGFR 與其 ligand 的結合能力較差，因此，活化下游基因的能力也較差，因而造成細胞生長

能力不佳，故此類病患接受化療的效果可能會比較好。2005 年一研究團隊即證實，在直腸癌病患

治療反應	R/R N (%)	R/K 或 K/K N (%)	P 值
總病人數	38 (100)	71 (100)	-
總反應(CR+PR)	13 (34.2)	44 (62.0)	0.02
完全緩解 CR	2 (5.5)	6 (8.5)	-
部分緩解 PR	11 (28.9)	38 (53.5)	-
病情穩定 SD	18 (47.4)	19 (26.8)	-
病情惡化 PD	7 (18.4)	8 (11.3)	-

Clin Cancer Res. 2007;13:3597-3604

中，K/K 基因型的病患在接受 5-FU 的治療之後，5 年內都沒有腫瘤復發，但是 R/K 與 R/R 基因型的病患則有 27–37%出現腫瘤復發。2007 年更有大腸癌病患的 R497K SNP 與 oxaliplatin 的治療效果之研究，發現具有 K/K 或 R/K 基因型的病患存活時間比 R/R 基因型的病患長。

應用藥物基因體學選擇適當的藥物與劑量

綜合多項研究結果可瞭解，分析 EGFR R497K 基因多型性，可協助醫師預測病患使用 oxaliplatin 治療的效果，以選擇更佳適當的藥物、劑量與療程。

參考資料

1. Zhang W, Park DJ, Lu B, Yang DY, Gordon M, Groshen S, Yun J, Press OA, Vallböhmer D, Rhodes K, Lenz HJ. Clin Cancer Res. 2005;11:600-605.
2. Wang WS, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Lin JK, Lin TC, Wang HS, Su Y. Clin Cancer Res. 2007;13:3597-3604.
3. 鄭文軒. 生物醫學 2008 年第 1 卷第 1 期：80-95.