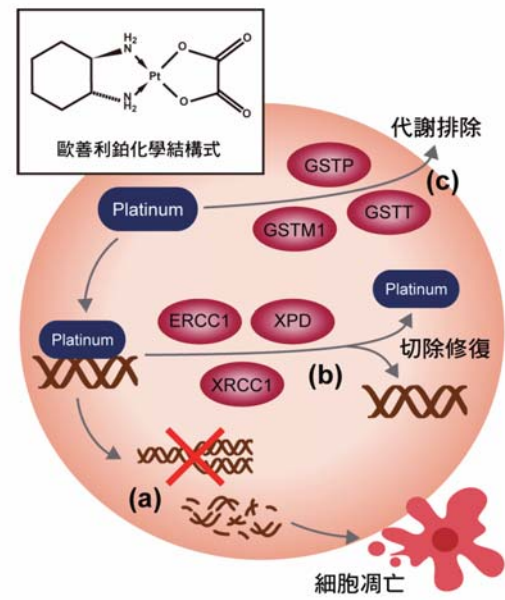


預測 Oxaliplatin 之療效

EGFR SSR1 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 結合形成複合物而影響其複製，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；此外，腫瘤組織的 EGFR 表現量亦可影響其對放射線的敏感度。

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。目前已經發現一位於 EGFR intron 1 的 CA 重複 (simple sequence repeat 1-CA repeats) (以下簡稱 EGFR SSR1-CA 重複) 與其表現量有關。一般人的 EGFR SSR1-CA 重複多為 14 到 21 個，而重複的數量越多，EGFR 的表現量就越低。一份 2005 年的研究中發現，在轉移性大腸癌病患，其 EGFR SSR1-CA 重複小於 20 個的病患在接受 oxaliplatin 的治療後，比 CA 重複大於或等於 20 個的病患更容易出現

轉移性大腸癌病患，其 EGFR SSR1-CA 重複小於 20 個的病患在接受 oxaliplatin 的治療後，比 CA 重複大於或等於 20 個的病患更容易出現

EGFR 基因多型性與治療反應之關連			
治療方式/癌症	基因多型性	臨床反應	參考資料
化學放射治療/ 直腸癌	EGFR R497K Lys/Lys	0% 5 年-骨盆部位復發率	3
	EGFR R497K Arg/Lys 或 Arg/Arg	27% 5 年-骨盆部位復發率	
	且 1. EGFR SSR1-CA ≥ 20 2. EGFR SSR1-CA < 20	37% 5 年-骨盆部位復發率	
5-FU + oxaliplatin 治療/ 轉移性大腸直腸癌	1. EGFR SSR1-CA ≥ 20	45% 5 年-骨盆部位復發率	2
	2. EGFR SSR1-CA < 20	60% 5 年-骨盆部位復發率	

Clin Cancer Res 2006;12(24) 7252-7260

癌症復發；而類似的結果也在直腸癌的病患中被發現。

應用藥物基因體學選擇適當的藥物與劑量

雖然 EGFR 沒有直接參與 oxaliplatin 的藥物作用機制，但 EGFR 表現量較高可能會釋放較多的生長訊息，刺激細胞持續生長，故以同樣劑量的 oxaliplatin 治療時，EGFR 表現量較高的病患在抑制癌細胞生長的效果上，就不如 EGFR 表現量正常的病患。因此，對於準備接受 oxaliplatin 治療的病患分析其 *EGFR* SSR1-CA 重複，可以協助醫師預測病患的治療效果，或是決定是否合併使用其他化療藥物。

參考資料

1. Zhang W, Stoehmacher J, Park DJ, Yang D, Borchard E, Gil J, Tsao-Wei DD, Yun J, Gordon M, Press OA, Rhodes K, Groshen S, Lenz HJ. Clin Colorectal Cancer. 2005;5:124-131.
2. 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.
3. D. J. Park, J. Gil, B. Lu, W. Zhang, W. Ye, S. Groshen, A. Sherrod, J. Yun, N. Mallik, H.-J. Lenz. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstr 1458).
4. 鄭文軒. 生物醫學 2008 年第 1 卷第 1 期 : 80-95.