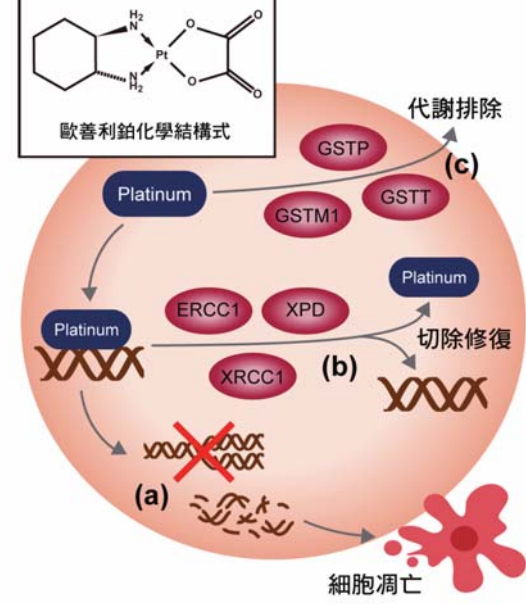


預測 Oxaliplatin 之療效

ERCC1 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)。目前已經應用在治療頭頸部、卵巢、子宮頸、肺和大腸直腸等癌症的病患。

ERCC1的作用機制與Oxaliplatin的關係

ERCC1 在所有細胞中均會表現，為一高度保留的蛋白質，缺乏 ERCC1 的細胞將無法存活。在細胞內，切除修復交叉互補 1 (excision repair cross-complementing 1; ERCC1) 負責修復鉑原子衍生化療藥物所形成的 DNA 複合物(b)，因此 ERCC1 的活性或表現量，都可能與 oxaliplatin 這類藥物的抗藥性有關。

基因多型性與 Oxaliplatin 的療效

ERCC1 mRNA 的表現量與其基因中的多型性有關，目前已知在 ERCC1 第 118 個氨基酸 (codon 118) 的 C/T SNP，會導致 ERCC1 表現量與活性降低。臨床上，在不同癌症病患的臨床試驗均發現，腫瘤組織中的 ERCC1 mRNA 表現量與 oxaliplatin 的治療效果有關。

化療法	ERCC1 第 18 個氨基酸之基因多型性與化學治療反應之相關性								P 值
	總和		T/T 基因型		C/T 基因型		C/C 基因型		
	治療人數 n	客觀腫瘤 反應*n (%)	治療人數 n	客觀腫瘤 反應 n (%)	治療人數 n	客觀腫瘤 反應 n (%)	治療人數 n	客觀腫瘤 反應 n (%)	
5-FU	53	19 (35.8)	20	9 (45.0)	24	7 (29.2)	9	3 (33.3)	0.407
Oxaliplatin + 5-FU	61	27 (44.3)	21	13 (61.9)	26	11 (42.3)	14	3 (21.4)	0.018
Irinotecan + 5-FU	40	13 (32.5)	13	6 (46.1)	16	4 (25.0)	11	3 (27.3)	0.305
總和	154	59 (38.3)	54	28 (51.8)	66	22 (33.3)	34	9 (26.5)	

*客觀腫瘤反應-指達到完全緩解 (病灶消失) 或部分緩解 (病灶部位腫瘤大小減少量超過 50%)

Clin Cancer Res 2005;11:6212-6217

2005 年 Viguier 等人實際分析癌症病患與 ERCC1 基因多型性之相關性後發現，在 91 個轉移性大腸癌病患中分析其 ERCC1 codon 118 基因型，有高達 61.9% T/T 基因型的病患對 oxaliplatin 治療有顯著反應，而 C/C 基因型的病患只有 21.4% 有反應，C/T 基因型的病患則介於兩者之間，有 42.3% 對治療有反應；而稍早的 Stoehlmacher 等人的研究也發現類似的結果。因此，ERCC1 基因多型性造成 ERCC1 表現量的差異，連帶著也影響著病人本身對於 oxaliplatin 的治療反應。

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，ERCC1 基因多型性的檢測可以協助篩選出對 oxaliplatin 治療比較有效的病患，分析 ERCC1 基因多型性，能夠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. Viguier J, Boige V, Miquel C, Pocard M, Giraudeau B, Sabourin JC, Ducreux M, Sarasin A, Praz F. Clin Cancer Res 2005;11:6212-6217.
2. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, Lenz HJ. Br J Cancer 2004;91:344-354.
3. 鄭文軒. 生物醫學 2008 年第 1 卷第 1 期 : 80-95.