生物醫學 2010年第三卷第一期：293-295

專家評論

*KRAS*突變的臨床意義與分子檢測

曾嶔元（國泰綜合醫院病檢部主任）

表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor; EGFR）單株抗體（anti-EGFR mAbs）—如西妥昔單抗（cetuximab）—可用於多種癌症之治療，如頭頸癌、肺癌、和大腸癌。其藥理機轉為阻斷EGFR的訊息傳遞、造成受體的內化（internalization）及瓦解（degradation）以及受體的長期調降（down-regulation）[1-3]。目前已知，EGFR單株抗體對腫瘤的療效受到下列因素的影響：（1）EGFR基因的擴增[4]、（2）EGFR的多型性[5]、（3）EGFR配體（如amphiregulin and heregulin）的濃度[6]、以及（4）EGFR訊息傳遞路徑之下游分子（如*K-RAS*原致癌基因）是否出現突變[6]。因此，*K-RAS*突變檢測的重要性在於替大腸直腸癌和肺癌這類腫瘤找到一個分子檢測的方法。這正如其他標靶療法一樣，可藉由基因分子的檢測做為用藥的評估。所不同的是*K-RAS*突變是負向指標，而其他標靶療法的檢測是找正向指標。

2008年The New England Journal of Medicine（NEJM）的編輯者指出，對西妥昔單抗治療有效的大腸直腸癌病人，此藥可小幅度的增加存活率，病人沒有*K-RAS*突變且接受西妥昔單抗治療可增加整體存活率（從4.8個月上升到9.5個月）。在2008年3月的National Comprehensive Cancer Network（NCCN）的會議中，*K-RAS*突變檢測的議題即成為熱烈討論的議題。聯合保險公司（United Heathcare）即是根據分子檢測報告*K-RAS*是否有突變來決定可否用藥：*K-RAS*沒有突變的病人可接受西妥昔單抗的治療，而有突變者則不能接受此藥物的治療。因此，*K-RAS*突變的基因檢測目前是越來越盛行，以Genzyme公司為例，2008年12月大腸直腸癌檢體檢測*K-RAS*突變的數目呈現雙倍的成長。顯然，治癌醫師該知道*K-RAS*及其相關的突變分析。即使臨床醫師不是自己從事此項檢測，也應知道如何選擇檢測的項目。

然而比起分析敏感度，更讓人困擾的是臨床敏感度。目前已知有七種突變與*K-RAS*密碼子（codon）12/13相關，對於是否應額外檢測其他五種較少見的*K-RAS*密碼子13的突變，以及密碼子61的突變仍是個問題。有些專家建議，加做*K-RAS*密碼子61的突變，一旦檢測到任何*K-RAS*突變時，則排除EGFR的治療。但是並非所有專家都認同這樣的看法，有些專家對於密碼子61突變是否具有臨床意義仍抱持否定態度，顯然我們對此需要更多的研究。幸好密碼子61的突變非常少見，僅約0.5%的發生率。另一個問題是：既然EGFR會受下游的*K-RAS*影響，那麼是不是也會受到更下游的*B-RAF*影響？然而我們不能因為實驗的研究結果顯示某基因突變與EGFR標靶治療藥物的有關，就理所當然地接受此結果，它們之間有無臨床關係最終還是必須靠臨床試驗才可下定論。那麼在臨床試驗未有定論前該以何種形式發檢測報告呢?或許可在報告上註明，這些較少見的突變並無特定結果，而由臨床醫師自行判斷。目前The American Society of Clinical Oncology（ASCO）僅將密碼子12/13突變列入清單，認為其具有足夠證據用於排除EGFR單株抗體療法。

我們必須注意一個事實，那就是即使已排除那些*K-RAS*密碼子12/13突變的病患，僅有40%的病患對於EGFR單株抗體藥物有療效。因此，我們需要了解更多能預測「治療有效或無效」的分子機制，如此才會有更多的生物指標來幫助我們挑選合適的病人。然而，壞處是癌症的分子檢測會

變得越來越多，分子檢測所需的昂貴的醫療費用也會使得問題更加複雜。不過，若EGFR單株抗體治療用於帶有*K-RAS*突變之大腸直腸癌和肺癌病人，會耗損更龐大的健保經費，而且還有潛在性的危險。這麼比起來，分子檢驗所增加的醫療費用，就少到不足一提了。然而，在還沒有其他證實可靠的生物指標（biomarker）出現之前，除了*K-RAS*檢測，我們還可以如何排除不適使用西妥昔單抗的病人呢?

EGFR 單株抗體，尤其是IgG1同型（isotype）者，可徵召宿主免疫功能來對抗癌細胞。此免疫功能主要為抗體依賴性細胞毒性（antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC），此與宿主免疫細胞Fc受體的多型性有關[7]。其次為補體依賴性細胞毒性（complement-dependent cytotoxicity）。由於正常上皮也會受到EGFR抑制劑影響，所以EGFR抑制劑的主要毒性是痤瘡皮疹（acneiform rash）。因此，痤瘡的嚴重性可多少反映出EGFR單株抗體在宿主所引起的免疫功能。因此，不管是非小細胞肺癌、胰臟癌、還是大腸直腸癌，使用EGFR單株抗體的病人，出現皮疹者比不出現皮疹者有較佳的存活[8-12]。顯然，此不良反應或可作為另一生物指標，以剔除不該使用而用了EGFR單株抗體的病人。

此外，原先有療效的西妥昔單抗，在使用一段時間後也有可能失效。這是因為，西妥昔單抗是混種（2/3為人類蛋白質，1/3為鼠類蛋白質）的IgG1單株抗體，因此有可能產生「人對鼠抗體（human anti-mouse antibodies）」，而抵銷了西妥昔單抗的效果。此混種蛋白質也有可能造成急性注射反應（acute infusion reactions），因此有必要事先使用抗組織胺。至於已獲准使用於末期的大腸直腸癌的Panitumumab，由於它是百分之百的人類IgG2單株抗體，因此比較不會引起這類的反應。

總之，標靶藥物必須針對極少數的癌細胞標靶。如果標靶治療只給予有適當生物指標（biomarker）的患者，那麼我們可增加療效但減少沒必要的使用者。我們之前在沒有篩選病人的情況下就使用EGFR單株抗體，是不符合經濟效益的。只有在精確的挑選系統下，醫療費用的評估才會變得較為樂觀。如此，我們才有能力考慮，EGFR單株抗體藥物是否可成功用於原發性癌症病人。

引用文獻

1. Prewett M, Rockwell P, Rockwell RF, Giorgio NA, Mendelsohn J, Scher HI, Goldstein NI. The biologic effects of C225, a chimeric monoclonal antibody to the EGFR, on human prostate carcinoma. J Immunother Emphasis Tumor Immunol 1996;19:419-427.
2. Mendelsohn J. Epidermal growth factor receptor inhibition by a monoclonal antibody as anticancer therapy. Clin Cancer Res 1997;3 (12 Pt 2):2703-2707.
3. Lilenbaum RC. The evolving role of cetuximab in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2006;12(14 Pt 2):4432s-4435s.
4. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Gambacorta M, Siena S, Bardelli A. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. Lancet Oncol 2005;6:279-286.
5. Zhang W, Gordon M, Press OA, Rhodes K, Vallböhmer D, Yang DY, Park D, Fazzone W, Schultheis A, Sherrod AE, Iqbal S, Groshen S, Lenz HJ. Cyclin D1 and epidermal growth factor polymorphisms associated with survival in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. Pharmacogenet Genomics 2006;16:475-483.
6. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA, Mauro DJ. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. J Clin Oncol 2007;25:3230-3237.
7. Zhang W, Gordon M, Schultheis AM, Yang DY, Nagashima F, Azuma M, Chang HM, Borucka E, Lurje G, Sherrod AE, Iqbal S, Groshen S, Lenz HJ. FCGR2A and FCGR3A polymorphisms associated with clinical outcome of epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. J Clin Oncol 2007;25:3712-3718.

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

8. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, Rigas J, Clark GM, Santabárbara P, Bonomi P. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2004;22:3238-3247.
9. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1960-1966.
10. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-1664.
11. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. Clin Cancer Res 2007;13:3913-3921.
12. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennecier BC, Pfeifer W, O'Byrne KJ, Welte T, Kolb R, Pirker R, Chemaissani A, Perol M, Ranson MR, Ellis PA, Pilz K, Reck M. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2008;19:362-369.

BIOMEDICINE
生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL