生物醫學 2010年第三卷第一期：291-292

專家評論

*KRAS*突變的臨床意義與分子檢測

梁金銅（台大醫院大腸直腸外科主任）

積極尋找生物標記（biomarkers）以達到個人化醫療（individualized medicine）是目前癌症醫療的目標。在本篇文章，作者張寧琄對*K-ras*基因突變的臨床意義做了廣泛的文獻回顧，並比較幾種DNA定序方法的利弊得失，內容巨細靡遺，足為臨床醫師的參考。然而，在細讀本篇文章之後，本人亦有下列幾點補充，以使本文更為完美。

一、有關西妥昔單抗（Cetuximab; 商品名Erbitux®爾必得舒）使用有效的預測因子，最初臨床上是以腫瘤EGFR的染色為主，然而後來又發現如作者所陳述，腫瘤EGFR的表現與病患對Cetuximab的反應率（response rate）無關，接著臨床上又觀察到病患使用Cetuximab皮疹（acne reaction）的出現與否與腫瘤對Cetuximab的反應率成正相關，而*K-ras*基因的突變狀態與Cetuximab的關係主要是來自比利時van Cutsem教授所主導的晶體（CRYSTAL）臨床試驗，當Cetuximab與FOLFIRI併用時，*K-ras*基因若屬野生型（wild type）能有效減低疾病進展的危險性（risk reduction for disease progression）達32%，後來的OPUS研究（Oxaliplatin and Cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer）亦發現*K-ras*基因若屬野生型則可降低疾病進展風險達43%。至此，*K-ras*基因可充當Cetuximab使用的生物標記於焉確定。

二、若從基因學角度而言，正如作者所言，*K-ras*基因突變率約佔所有病患的40%，本人十年前在台大醫院所作的大腸直腸癌*K-ras*基因突變率約為42%[1]。然而，值得注意的是，即使*K-ras*基因屬野生型，可是其下游基因BRAF發生原發性突變（有學者以為BRAF的突變與*K-ras*基因的突變在大腸直腸癌的致癌過程互不相容〔mutually exclusive〕）或P13K發生原發性突變，使用Cetuximab亦無效（如前文圖一）。反之，若*K-ras*基因屬突變型，使用Cetuximab亦有少數的病人可以產生反應，其理由可以由Cetuximab的免疫作用機轉得到解釋，事實上，當然EGFR受到阻斷時，細胞中由*K-ras*傳導的MAP kinase pathway會受到阻斷而使得細胞發生凋亡（apoptosis），且癌細胞的增殖（proliferation）、移位（migration）、與血管新生（angiogenesis）受阻，可是，即使此細胞傳導路徑無效，Cetuximab亦有另外一個免疫學的作用機轉，即利用抗原抗體的結合，誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC）此免疫反應，使癌細胞遭到免疫細胞毒殺。這亦可能是使用Cetuximab若有效會合併出現過敏性的皮疹的原因。

三、作者陳述幾種*K-ras*基因的檢測，包括桑格定序（Sanger sequencing）、焦磷酸測序（pyrosquencing）、對偶基因聚合酶連鎖反應（allele-specific PCR）或是modified smart amplification process version 2（SMAP-2）的檢測方法。很可惜的是目前在台灣臨床上並不使用這幾種方法。目前台灣健保局開放有條件的Cetuximab給付，即病患的腫瘤*K-ras*必須是野生型，EGFR免疫染色陽性，且已用過Oxaliplatin與Irinotecan者。臨床上由石蠟標本回收腫瘤DNA以測定*K-ras*

突變狀態，病患必須自費4000元，而其使用的方法是先將包含密碼子（codon）12與13的DNA片斷先經PCR放大，再直接定序（purified DNA was cycle-sequenced「ABI BigDye V3.1」and electrophoresed「ABI 3730 genetic analyzer」；PCR machines「ABI 2700 & 9700」；primer sequences according to Christos S et al.[2-3]）。當然，*K-ras*基因突變的熱點（hot spot）是在密碼子12與13。然而，密碼子61與其他地方的突變亦佔少數，另外，當腫瘤組織取樣不純時，例如純化DNA的組織中，正常組織與腫瘤組織若比例在1:1000以上則會出現野生型的結果，因此嚴格而言，目前的檢驗方式有點低估*K-ras*的突變狀態。然而，每一種檢驗都有其投資報酬率（cost effectiveness）的考量，因而也會影響偵測的敏感度（sensitivity）。

四、*K-ras*基因充當Cetuximab治療的biomarker，為腫瘤的轉譯型研究（translational research）樹立一個良好的研究典範，本文也深具教育價值，然作者在結論中陳述「標靶治療的副作用較傳統化學治療低」則必須做若干澄清，即標靶治療藥物很少單獨使用，通常必須與FOLFIRI或FOLFOX合用，此種合併用藥治療（combination therapy）亦是腫瘤化學治療的基本原理，而且，每種藥物都有其特殊的副作用，只是標靶藥物作用的專一性較高罷了。

引用文獻

1. Liang JT, Cheng YM, Chang KJ, Chien CT, Hsu HC. Reappraisal of K-ras and p53 gene mutations in the recurrence of Dukes' B2 rectal cancer after curative resection. Hepatogastroenterology 1999;46:830-837.
2. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359:1757-1765.
3. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA, Murray S. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 2008;9:962-972.

BIOMEDICINE
生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL