

◆ 病例討論

利用UGT1A1的基因型來當作治療轉移性大腸直腸癌中，調整regorafenib合併FOLFIRI中irinotecan劑量的依據

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 胃腸及一般外科 王照元
市立小港醫院 外科 葉永松

簡介:

在大腸直腸癌中，大約有20%~25%的病人在診斷的時候就已經有轉移性的病灶，而在一開始沒有轉移性病灶的病人後來大約也有40%在治療的過程中已變為轉移性的大腸直腸癌。這類轉移性大腸直腸癌的病人，大多都需要進一步的系統性治療，例如相關的化學以及標靶治療。目前針對轉移性大腸直腸癌的病人施行的第一線治療包括FOLFOX(合併5-fluorouracil/leucovorin以及oxaliplatin)以及FOLFIRI(合併5-fluorouracil/leucovorin以及irinotecan)，這些治療可以延長平均存活率到20個月，然而五年存活率卻無法超過10%。近年來，一些新的生物製劑，如 bevacizumab或cetuximab，合併化學治療使用，與之前單獨使用化學治療比較，可以延長存活的结果。然而對於一些對於第一線到第三線的治療都無效的轉移性大腸直

腸癌病人來說，仍然有需要發展出更進一步的治療製劑。在這邊，我們提出一個復發型轉移性大腸直腸癌的病人，在經過大腸直腸癌手術，肝轉移切除術，第三線化學治療以及兩種相關生物製劑的標靶治療之後仍然發生肝臟以及肺部的轉移的狀況。因此，我們對這病人使用了一種經過2012年美國FDA以及2013年台灣衛福部通過的用於復發轉移性大腸直腸癌的新的生物性製劑regorafenib。

病例報告:

一個66歲男性病人，因為幾個月的餐後腹脹，排便習慣改變到院求診。後經一系列檢查，包含大腸鏡以及腹部電腦斷層顯示遠端降結腸腫瘤，病理報告為腺癌(adenocarcinoma)，初步分期為IIIB，腫瘤胚胎抗原指數(CEA)為36.6 ng/mL。之後施行降結腸根治性腸切除手術，術後檢體最後分

期為IIIB (T3N1aM0)。然而在一段時間的追蹤之後，發生了肝臟的轉移，CEA的指數也一直持續上昇。病人的術後檢體顯示為KRAS wild-type，於是我們安排了兩個星期打一次的化療FOLFIRI (180 mg/m² dose of irinotecan) 加上 cetuximab 500 mg/m²。可是在這樣的治療經過了四個療程之後，疾病本身仍然持續進展。

最後，我們使用了FOLFIRI合併新的生物製劑regorafenib (160 mg daily for the first 21 days of each 28-day cycle)來當做第四線的治療，如此對遠端的轉移病灶得到了部分控制的反應(partial response)。其中肝臟轉移相對穩定，而肺部轉移有相對進步(圖1A和1B)。另外CEA的指數也從 708.09 ng/mL下降到97.42 ng/mL。

其中為了調整FOLFIRI regimen之中的irinotecan劑量，我們檢驗了病人血液中UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase)的相關基因型。這病人為6/6 TA 重複((TA)_n repeat)的基因型。根據我們之前對於UGT1A1 genotyping相關的研究，這病人以每兩個星期為一療程，開始使irinotecan的劑量為 180 mg/m²，合併加上

leucovorin以及 5-fluorouracil。這其中在病人可以容忍的副作用之下，irinotecan的計量以每兩個療程調整20 - 30 mg/m² 的速度，逐步的調昇為290 mg/m² (180, 210, 240, 260, 290 mg/m²)。

這樣子的利用UGT1A1的相關基因型來調整FOLFIRI regimen之中的irinotecan劑量合併新的生物製劑regorafenib的治療方法，對於病人的遠端肝臟以及肺臟轉移有顯著的幫助，progression-free survival可以延長至6個月。這病人利用FOLFIRI合併加上regorafenib治療之下，發生主要的副作用為第二級手足皮膚症狀(hand-foot skin reaction) 以及第一級倦怠。

討論:

Irinotecan在對抗癌細胞時會轉換成為活性型7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38)，這會在對抗癌細胞時造成相關的生物毒性。SN-38會再經由肝臟裡面的UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 酵素代謝成沒有活性的SN-38G。這其中的SN-38轉換成SN-38G的醛糖酸化(glucuronidation)過程是irinotecan代謝與去毒性的決定性步驟。而 UGT1A1 gene的基因多型性(TATA box sequences)能

影響SN-38的醛糖酸化，包含6TA repeat(UGT1A1*1 allele, wild-type)以及7TA repeats(UGT1A1*28 allele, mutant)，這也是irinotecan的藥物動力學以及毒性方面主要的決定因素。FOLFIRI中irinotecan的建議劑量是每兩週180 mg/m²。根據我們之前對於UGT1A1 genotyping 相關的研究，在UGT1A1*1 allele的病人身上，這樣的劑量是應該需要調整的。在亞

洲人身上UGT1A1*28 allele相對於高加索人也是比較少的。

2012年美國FDA以及2013年台灣衛福部通過了對FOLFOX，FOLFIRI化學治療以及對anti-vascular endothelial growth factor, anti-epidermal growth factor receptor pathway等標靶治療，治療無效的復發轉移性大腸直腸癌的病人，新的生物性製劑regorafenib (multikinase

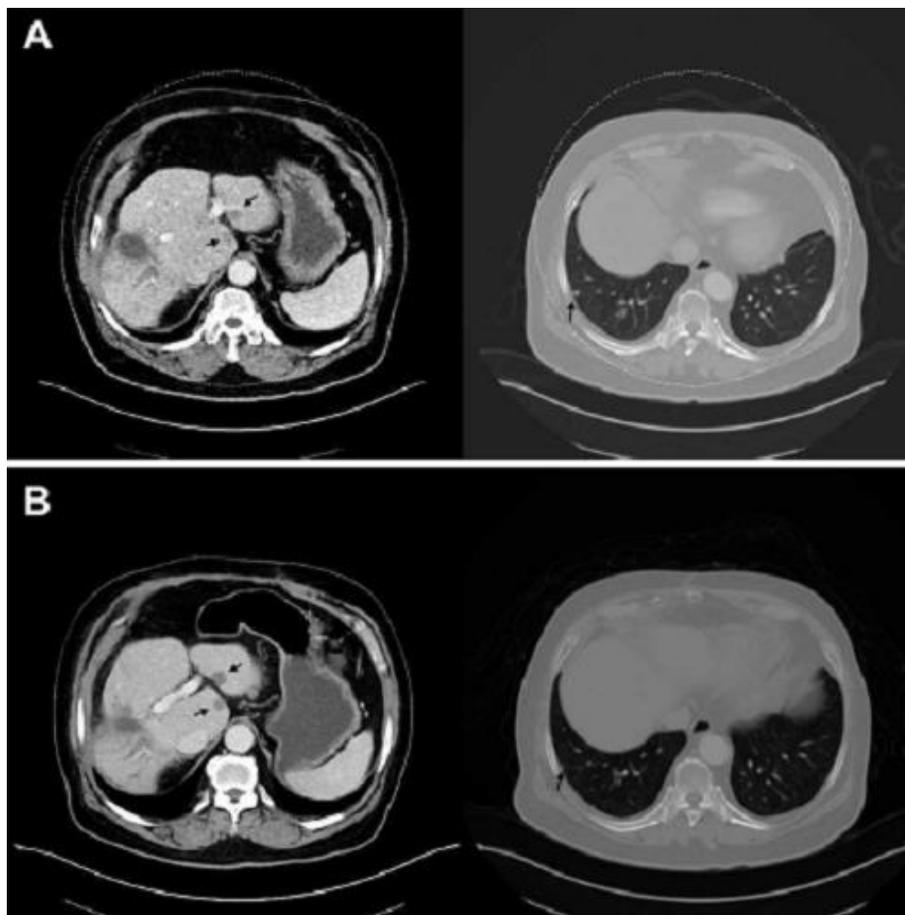


圖1. 腹部電腦斷層：使用FOLFIRI(逐步調昇irinotecan的治療劑量) 加上regorafenib的治療前(A)後(B)穩定的肝臟轉移病灶(圖中黑色箭頭)以及有明顯治療效果的肺部轉移病灶(圖中黑色箭頭)。

inhibitor targeting angiogenic, stromal, and oncogenic receptor tyrosine kinases)。Regorafenib 可以抑制細胞內以及細胞膜上的 receptor tyrosine kinases，進而影響相關的 angiogenesis，oncogenesis 和 tumor growth/proliferation signaling。根據國外相關的研究 (The Phase III Regorafenib Monotherapy for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Trial)，在相關的 disease control rate，progression-free survival time 以及 overall survival benefit 都有顯著的助益 (41% versus 15%, $P=0.001$; 1.9 versus 1.7 months, $P=0.001$; 6.4 versus 5.0 months; $P=0.0052$)。這其中常見的第三級副作用包括手足皮膚症狀，倦怠，高血壓，紅疹以及腹瀉。

Irinotecan 的活化型，SN-38 會再經由肝臟裡面的 UDP-glucuronosyltransferase 酵素代謝成沒有活性的 SN-38G。而 regorafenib 會抑制肝臟裡面相關酵素 (glucuronosyl transferase)，所以 irinotecan 以及 regorafenib 之間會有交互作用，甚至加深相關的治療副作用。因此利用 UGT1A1 的相關基因型來調整 FOLFIRI 中

irinotecan 的相關治療劑量，再合併 regorafenib 治療對於復發性轉移型大腸直腸癌，可以得到尋求最佳的治療效果。

參考文獻:

1. Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World J Gastroenterol.* 2010;16(25):3133–3143.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335–2342.
3. Yeh YS, Huang ML, Chang SF, Chen CF, Hu HM, Wang JY. FOLFIRI combined with bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients with hyperbilirubinemia after UGT1A1 Genotyping. *Med Princ Pract.* 2014;23(5):478–481.
4. Lu CY, Huang CW, Hu HM, et al. Prognostic advantage of irinotecan dose escalation according to uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) genotyping in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab combined with 5-fluorouracil/leucovorin with



- irinotecan in a first-line setting. Transl Res. 2014;164(2):169–176.
5. Crona DJ, Keisler MD, Walko CM. Regorafenib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor for colorectal cancer and gastrointestinal stromal tumors. Ann Pharmacother. 2013;47(12):1685–1696.
6. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303–312.

服務欄

「自售」適合牙醫等診所

售

「商五」內部新裝潢，近高雄市火車站商圈地下道，高雄輕軌近期建設完備。

請電(07)7807206周太太或0911-437371

租

原診所約20坪，可單租診所(20坪)或合併租用(60坪)

近九如大順路口，原診所口碑好，設備完善，可馬上開業，適合內、兒、家醫、耳鼻喉、復健科、骨科、聯合門診，無誠勿擾。

- 1、診間有診療床、洗手台設備、寬2坪。
- 2、有醫師休息室、診療台、點滴床數床、消毒鍋、化驗室。
- 3、藥局約5坪，有裝設洗手設備。
- 4、八坪大寬敞藥庫。
- 5、所有開業用品，如包藥機、電腦、印表機、電視、招牌...等一應俱全，適合要創業沒太多本錢的醫師或醫療團隊。

聯絡人:張小姐

聯絡電話:0975026772