

乳癌療法與分子指標之臨床實用性

侯明鋒（高雄醫學大學外科教授、癌症中心主任）

從上個世紀至30年前，乳房全部切除手術（mastectomy）仍為乳癌的標準治療方式，隨後在Dr. Fisher¹的NSABP²（National Surgical Adjuvant Project for Breast and Bowel Cancers）大型研究指出，乳癌是全身性疾病（systemic disease）而改變乳癌的治療，除了手術之外，仍需後續的全身性輔助治療，尤其在分子生物醫學的發展後，我們瞭解乳癌是一種多形性（heterogeneous）疾病，治療方式並非制式的，隨著化學藥物及標靶藥物的開發，讓乳癌的治療越來越複雜，也越來越個人化。如何針對每個病人利用現代分子醫學知識提供個別的治療就相當重要。然而，即使進入後基因體時代，各種治療的依據仍未達到完善，尤其在手術後乳癌的輔助性治療—選擇藥物治療、化學治療（chemotherapy）或標靶治療（targeted therapy）—對臨床醫師仍是一種挑戰。

如何選擇適當的輔助性治療可依據乳癌的預測因子及病理特性，評估其危險機率，提供病患最佳的治療，目前以NCCN guideline（National Comprehensive Cancer Network）、Adjuvant! online、NIH（National Institutes of Health）consensus statement、the St. Gallen conference consensus、Nottingham Prognostic Index等為主要根據，這些指導方針是依靠臨床病理因子（如年齡、腫瘤大小、腫瘤程級、淋巴轉移與否、停經狀況、血管侵犯）及有限的分子標記，如荷爾蒙受體—雌激素受體（estrogen receptor; ER）、黃體素受體（progesterone receptor; PR）、Her2/neu受體，並提供相當有價值之預後資訊。但因屬於較廣泛性的因子，其精準度仍嫌不足，對個別病患治療方式難免不足或過頭。本文作者引用最新文獻探討乳癌治療的選擇，以分子指標（molecular marker）現階段的實用性，及未來之大型臨床研究

之方向，相當深入淺出，實用價值極高，值得推薦深讀。利用Oncotype Dx™，MammaPrint®研究均以西方乳癌病患為主，其實用性在台灣的乳癌病患如何不得而知？目前Oncotype在台大張金堅教授及高醫已有初步計劃進行中，結果如何在未來將提供大家參考。

當然除了本文所探討的較成熟及實用性的指標外，最近乳癌治療的分子醫學，仍有下述之發展可供參考，基於微陣列（microarray）的發展，在術前先切取乳癌組織，檢驗基因表現分析（gene expression profile），藉以提供臨床治療反應及乳癌之變化，亦可預測對何種化療配方（regimen）的效果，如Chang等人³確認92基因與Docetaxel反應有關，而Ayers等人⁴亦報告74基因可預測化療配方在術前是否可達到病理完全反應率（pathological complete response; PCR）。未來在選擇何種藥物時，可在術前依據基因表現分析對藥物之敏感性而決定個別的治療計畫，此將使治療達到個人化治療。

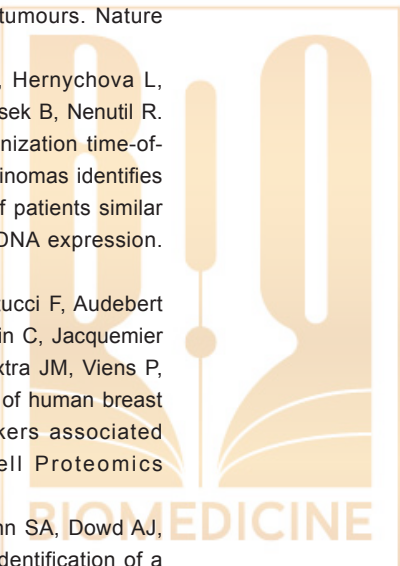
此外，目前在蛋白質體學上亦有一些進展，蛋白質體（proteome）可以正確地反應細胞內在基因的變化與及時性內在環境之衝擊，亦即蛋白質體的分析可以提供基因序列和細胞生理學之變化，依此變化評估乳癌之預後及治療的反應⁵。過去偵測方法是利用二維電泳（two-dimensional gel electrophoresis）⁶來尋找異常蛋白質生物標記，其缺點是無法快速並大量地分析，以致較少用來作為治療之指標。利用質譜儀（mass spectrometry; MS），如Matrix-assisted Laser desorption/ionization time-of flight mass spectrometry、MALDI-TOF MS及Surface-enhanced laser/desorption/ionization、SELDI-TOF-MS，我

們可以快速且大量的分析乳癌之蛋白質體，亦即蛋白質分析（protein profile），許多蛋白質高峰有其診斷、預測或提供預後之價值。近年利用蛋白質體於乳癌組織、乳頭分泌物、血清、唾液等已有一些特別之蛋白質分析的發現，如ubiquitin、S100A8在乳癌組織較少，但S100-A6則增加；而ubiquitin及S100-A6則在化療細胞凋亡（apoptosis）時減少^{7,8}，血清中8.9kDa C3a desArg在乳癌病患亦會減少，另外C3a desArg減少者則容易出現乳癌轉移（metastasis）^{9,10}。在乳癌預後方面，特殊的蛋白質分析較有限，如血紅素結合蛋白（heptoglobin）表型與無病存活率有關，若乳癌組織中含較高的ubiquitin及較低的含鐵蛋白輕鏈（ferritin light chain）則有較佳的預後¹¹。若依乳癌microarray-bases gene表現分類，乳癌共有五大分子分類，包含：luminal A、B、ErbB2、basal-like、normal-like^{12,13}，其相對性蛋白質分析為Heat Shock Protein (HSP27) 和Annexin V在luminal A之乳癌組織有異常表現¹⁴。S100-A9和C-terminal truncated form of ubiquitin在類基底型（basal-like type）與類管腔型（luminal-like type）不同，在類基底型¹⁵有S100-A9之過度表現，且亦呈現較差的預後。7.6kPa bovine transferrin fragment與paclitaxal-resistant有相關¹⁶。Apolipoprotein A-II的減少與paclitaxel有關¹⁷。根據上述的蛋白質體研究，未來顯然在預測或應用於個人治療指標上有其臨床實用價值，但目前也只是少數研究報告，尚待大型有效度的研究，才能轉至臨床上使用。依現代分子醫學基礎研究上的進展，未來臨床上實用的乳癌治療之分子指標將是可以預期的。

引用文獻

1. Fisher B, Redmond C, Wolmark N, Wieand HS. Disease-free survival at intervals during and following completion of adjuvant chemotherapy: the NSABP experience from three breast cancer protocols. *Cancer* 1981;48:1273-1280.
2. Fisher B, Fisher ER, Redmond C. Ten-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4: 929-941.
3. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, Mohsin S, Osborne CK, Chamness GC, Allred DC, O'Connell P. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;362:362-369.
4. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, Lecoche M, Metivier J, Booser D, Ibrahim N, Valero V, Royce M, Arun B, Whitman G, Ross J, Sneige N, Hortobagyi GN, Pusztai L. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2284-2293.
5. Gast MC, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical proteomics in breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2008 (in press).
6. Hondermarck H, Vercoutter-Edouard AS, Révillion F, Lemoine J, el-Yazidi-Belkoura I, Nurcombe V, Peyrat JP. Proteomics of breast cancer for marker discovery and signal pathway profiling. *Proteomics* 2001;1:1216-1232.
7. Sanders ME, Dias EC, Xu BJ, Mobley JA, Billheimer D, Roder H, Grigorieva J, Dowsett M, Arteaga CL, Caprioli RM. Differentiating proteomic biomarkers in breast cancer by laser capture microdissection and MALDI MS. *J Proteome Res* 2008;7:1500-1507.
8. Leong S, Christopherson RI, Baxter RC. Profiling of apoptotic changes in human breast cancer cells using SELDITOF mass spectrometry. *Cell Physiol Biochem* 2007;20:579-590.
9. van Winden AW, Gast MC, Beijnen JH, Rutgers EJ, Grobbee DE, Peeters PH, van Gils CH. Validation of previously identified serum biomarkers for breast cancer with SELDI-TOF MS: a case control study. *BMC Med Genomics* 2009;2:4.
10. Gonçalves A, Esterni B, Bertucci F, Sauvan R, Chabannon C, Cubizolles M, Bardou VJ, Houvenaegel G, Jacquemier J, Granjeaud S, Meng XY, Fung ET, Birnbaum D, Maraninchi D, Viens P, Borg JP. Postoperative serum proteomic profiles may predict metastatic relapse in high risk primary breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Oncogene* 2006;25:981-989.
11. Ricolleau G, Charbonnel C, Lodé L, Loussouarn D, Joalland MP, Bogumil R, Jourdain S, Minvielle S, Campone M, Déporte-Fety R, Campion L, Jézéquel P. Surface enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry protein profiling identifies ubiquitin and ferritin light chain as prognostic biomarkers

- in node-negative breast cancer tumors. *Proteomics* 2006;6:1963-1975.
12. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lønning P, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
 13. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
 14. Brozkova K, Budinska E, Bouchal P, Hernychova L, Knoflickova D, Valik D, Vyzula R, Vojtesek B, Nenutil R. Surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight proteomic profiling of breast carcinomas identifies clinicopathologically relevant groups of patients similar to previously defined clusters from cDNA expression. *Breast Cancer Res* 2008;10:R48.
 15. Gonçalves A, Charafe-Jauffret E, Bertucci F, Audebert S, Toiron Y, Esterni B, Monville F, Tarpin C, Jacquemier J, Houvenaeghel G, Chabannon C, Extra JM, Viens P, Borg JP, Birnbaum D. Protein profiling of human breast tumor cells identifies novel biomarkers associated with molecular subtypes. *Mol Cell Proteomics* 2008;7:1420-1433.
 16. Dowling P, Maurya P, Meleady P, Glynn SA, Dowd AJ, Henry M, Clynes M. Purification and identification of a 7.6-kDa protein in media conditioned by superinvasive cancer cells. *Anticancer Res* 2007;27:1309-1317.
 17. Heike Y, Hosokawa M, Osumi S, Fujii D, Aogi K, Takigawa N, Ida M, Tajiri H, Eguchi K, Shiwa M, Wakatabe R, Arikuni H, Takaue Y, Takashima S. Identification of serum proteins related to adverse effects induced by docetaxel infusion from protein expression profiles of serum using SELDI ProteinChip system. *Anticancer Res* 2005;25:1197-1203.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL