

의학 박사학위 논문

다제 병합요법이 시행된 전이성
대장암 환자에서 XRCC1 유전자 및
MTHFR 유전자 변이와
약물반응과의 관계

아주대학교 대학원

의학과

김주형

다제 병합요법이 시행된 전이성
대장암 환자에서 XRCC1 유전자 및
MTHFR 유전자 변이와
약물반응과의 관계

지도교수 서 광 욱

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2006년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

김 주 형

김주형의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 조 용 관 인

심사위원 서 광 욱 인

심사위원 이 기 범 인

심사위원 최 진 혁 인

심사위원 김 정 미 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2005년 12월 22일

다제 병합요법이 시행된 전이성 대장암 환자에서 XRCC1 유전자 및 MTHFR 유전자 변이와 약물반응과의 관계

현재 시행되고 있는 항암화학요법은 특정 암을 하나의 범주로 묶어 이에 해당되는 모든 환자들에게 획일적인 약제들을 투여하는 것이다. 3기 대장암 환자들에 있어서도 근치적 수술 후 재발을 줄이기 위한 목적으로 투여되는 보조화학요법의 경우 5-FU와 leucovorin의 병용요법을 획일적으로 투여함으로써 유의한 생존율의 향상을 가져오는 것이 사실이지만 아직도 상당수의 환자들은 항암화학요법에도 불구하고 궁극적으로 국소 재발이나 원격전이를 경험하게 된다. 재발에 미치는 요인이 항암제의 투여방법이나 약제의 선택만으로 결정되는 것이 아니고 많은 변수들이 있는 것이 사실이지만 항암화학요법의 효과를 극대화할 필요성은 이미 오래 전부터 제시되어온 사항이다. 따라서 향후 항암화학요법의 방향은 환자 개개인의 특성에 맞춰 약제를 개별화하는 ‘맞춤치료(tailored therapy)’로 전환될 전망이다. 본 연구는 수술적 치료가 불가능했던 전이성 대장암 환자들에 대해 5-FU 대사에 관여하는 대표적인 효소인 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)의 유전자와 DNA 교정에 관여함으로써 oxaliplatin의 작용에 영향을 주는 단백질로서 x-ray cross-complementing1 (XRCC1) 단백질의 유전자 다형성을 분석하였다. 또한 이들과 치료성적간의 상관관계를 분석함으로써 항암화학요법의 성적을 좌우하는 여러 가지 요인들 중 특히 환자 개개인의 요인의 중요성을 확인하였다. 2002년 1월부터 2003년 12월까지 아주대학교병원 외과에서 절제 불가능한 전이성 대장암으로 진단받고 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin (FOLFOX)의 3제 요법으로 전신 항암화학요법을 시행한 54예를 대상으로 원발암 조직 표본에서의 MTHFR 유전자와 XRCC1 유전자의 다형성을 fluorescence-based direct sequencing 방법으로 분석하였다. MTHFR 유전자 및 XRCC1

유전자의 다형성 종류와 항암화학요법에 대한 반응정도 그리고 생존율간의 상관관계를 측정하였다. 치료 반응정도에 따라 반응군과 비반응군으로 구분하였을 때 MTHFR 유전자의 경우 반응군 32예 중 12예(37.5%)가 Ala/Ala 형이었으며, 17예(53.1%)가 Ala/Val형, 그리고 3예(9.4%)가 Val/Val형으로, 변이가 있던 군에서 반응율이 높았으나 변수간의 상관관계를 분석하였을 때 통계학적인 의의는 관찰되지 않았다(P=0.234). XRCC1 유전자와 항암화학요법 반응간의 관계를 측정하였을 때, 반응군 33예 중 23예(69.7%)가 Arg/Arg의 정상 유전자를, 9예(27.3%)에서 Arg/Gln 이형접합성 변이를, 그리고 1예(3.0%)에서 Gln/Gln 동형접합성 변이소견을 관찰하여 Arg/Arg군에서 반응률이 높았으며, 변수간의 상관관계 분석에서도 XRCC1 유전자의 변이와 반응 여부 간에는 유의한 상관관계가 있음을 관찰할 수 있었다(P=0.038). 전체생존율을 비교하였을 때 MTHFR 유전자의 변이 여부는 생존율에 미치지 않았으나(P=0.418) XRCC1 유전자의 변이 여부는 유의한 생존율 예측인자로 분석되었다(P=0.022). 수술적 치료가 불가능했던 전이성 대장암 환자들에 대해 5-FU와 leucovorin 그리고 oxaliplatin 등의 다제 항암화학요법을 시행하는 동안 관찰된 약제 반응 정도와 궁극적으로 환자들의 생존율의 차이가 환자 개개인이 가지고 있었던 두 가지 약물 중 oxaliplatin의 작용에 관여하는 XRCC1 유전자의 다형성에 유의한 상관관계가 있음을 확인 할 수 있었다. 따라서 향후 전향적으로 5-FU 및 oxaliplatin 등의 다제 항암화학요법에 관여하는 유전자들의 변이 여부를 분석하여 최적의 항암화학요법 제재를 선택할 수 있는 방법을 모색할 수 있을 것으로 생각된다.

핵심어 : 대장암, 유전자변이, 예후인자, X-ray cross-complementing1 유전자,
Methylenetetrahydrofolate reductase 유전자

차 례

국문 요약 -----	i
차례 -----	iv
그림 차례 -----	v
표 차례-----	vi
I. 서론 -----	1
II. 연구대상 및 방법-----	4
A. 연구대상 -----	4
B. 항암화학요법 방법 및 치료효과의 판정 -----	4
C. 유전자 다형성 분석 -----	6
1. DNA preparation and amplification of MTHFR and XRCC1-----	6
2. Nucleotide sequencing-----	7
3. Fluorescence-based direct sequencing-----	7
D. 통계학적 분석 -----	11
III. 결과 -----	12
A. 대상 환자의 특성-----	12
B. 유전자 변이 양상-----	14
C. 항암화학요법에 대한 반응정도-----	17
D. 유전자 변이양상과 항암화학요법 반응 정도간의 상관관계-----	18
IV. 고찰 -----	22
V. 결론 -----	28
참고문헌 -----	29
ABSTRACT-----	34

그림 차례

Fig. 1. The abdominal CT shows stable disease after FOLFOX chemotherapy for the metastatic colorectal cancer -----	5
Fig. 2. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism in MTHFR gene -----	9
Fig. 3. X-ray cross-complementing1 (XRCC1) polymorphism in XRCC1 gene -----	10
Fig. 4. Overall survival according to MTHFR polymorphism -----	20
Fig. 5. Overall survival according to XRCC1 polymorphism -----	21

표 차례

Table 1. Comparison of response of FOLFOX chemotherapy according to clinical factors in metastatic colorectal cancer-----	13
Table 2. Comparison of MTHFR and XRCC1 gene polymorphism according to clinical factors in metastatic colorectal cancer-----	15
Table 3. Response of oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in metastatic colorectal cancer-----	17
Table 4. Relation between MTHFR polymorphism and chemotherapy response -----	18
Table 5. Relation between XRCC1 polymorphism and chemotherapy response -----	19

I. 서 론

현재 시행되고 있는 항암화학요법은 특정 암을 하나의 범주로 묶어 이에 해당되는 모든 환자들에게 획일적인 약제들을 투여하는 것이다. 대장암에서도 예외가 아니어서 지난 수십 년간의 임상시험을 통해 5-fluorouracil (5-FU) 과 leucovorin을 병용 투여(FL) 하는 것이 가장 효율적인 방법으로 인정되어 이 FL요법이 대장암의 항암화학요법의 중심이 되어 왔다(Poon 등, 1989; Petrelli 등, 1989; Advanced colorectal cancer meta-analysis project, 1992). 3기 대장암 환자들에 대해 근치적 수술 후 재발을 줄이기 위한 목적으로 투여되는 보조 화학요법의 경우 FL요법을 투여함으로써 유의한 생존율의 향상을 가져오는 것이 사실이지만 아직도 상당수의 환자들은 항암화학요법에도 불구하고 궁극적으로 국소 재발이나 원격전이를 경험하게 된다(Wendy와 Patrick, 2005).

재발에 미치는 요인이 항암제의 투여방법이나 약제의 선택만으로 결정되는 것이 아니고 많은 변수들이 있는 것이 사실이지만 항암화학요법의 효과를 극대화할 필요성은 이미 오래 전부터 제시되어온 사항이다. 따라서 향후 항암화학요법의 방향은 환자 개개인의 특성에 맞춰 약제를 개별화하는 ‘맞춤치료(tailored therapy)’로 전환될 전망이다. 맞춤치료가 이루어지기 위해서는 첫째로 개개의 암종이 가지는 항암제 감수성 검사가 이루어져야 할 것이며, 둘째로는 환자 개개인이 가지는 약물대사에 관여하는 여러 가지 효소 유전자의 변이(polymorphism) 여부가 중요한 인자가 된다.

5-FU가 치료의 근간이 되는 대장암에서는 무엇보다도 5-FU의 대사과정에 관여하는 효소들, 즉 thymidylate synthase (TS), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)과 같은 효소들의 활성도에 따라서 약물의 작용이 결정되기 때문에 이 효소들을 encoding하는 유전자들의 변이여부가 중요하며(류재현 등, 2005) 발암과정에 관여하는 유전자들, 특히 암 억제 유전자인 p53 유전자의 변이나 현미부수체 불안정 여부도 5-FU의 작용에 영향을 미친다는 연구결과들이 보고 되고 있다(Waterston과 Cassidy, 2005; Ribic 등, 2003).

대장암의 경우 원격전이가 되더라도 절제가 가능한 경우 생존율의 향상을 기대할 수 있으며, 특히 간이나 폐 등으로 전이되는 경우 전이 병변이 국소적으로 국한되어 있거나 병변의 개수가 3개 미만인 경우 전이성 병변을 절제함으로써 의미 있는 생존율의 향상이 보고 되고 있다(Scheele 등, 1995; Fong 등, 1999). 그러나 절제가 불가능한 대부분의 전이성 대장암 환자들은 전신적인 항암화학요법에 의존할 수밖에 없는데, 5-FU 단독으로 치료했을 경우 그 반응 정도는 극히 미미하여 생존율의 향상을 기대하기 어려웠다(Gramont 등, 1997). 그러나 최근 10여 년 동안 oxaliplatin이나 irinotecan 등의 새로운 항암화학요법 제제들이 개발되었고, FL요법과의 병용 치료로서 전이성 대장암 환자들에게서 생존율의 향상을 가져왔다(Gramont 등, 2000; Saltz 등, 2000). 특히 oxaliplatin은 제 3세대 백금화합물로서 diaminohexane을 함유하는 platinum의 일종으로 세포 핵 내에서 DNA의 결합, 내전(adduct), 혹은 나선분열을 시킴으로써 apoptosis를 일으키게 하여 분열이 왕성한 세포들에서 독성을 초래하는 것으로 알려져 있다(Raymond 등, 1998).

본 연구는 수술적 치료가 불가능했던 전이성 대장암 환자들에 대해 5-FU와 leucovorin 그리고 oxaliplatin 등의 다제 항암화학요법을 시행하는 동안 관찰된 약제 반응 정도와 궁극적으로 환자들의 생존율의 차이가 환자 개개인이 가지고 있었던 두 가지 약물, 즉 5-FU와 oxaliplatin의 작용에 관여하는 유전자들의 변이 여부와 관련이 있을 것이라는 가설 하에 5-FU 대사에 관여하는 대표적인 효소인 MTHFR의 유전자와 DNA 교정에 관여함으로써 oxaliplatin의 작용에 영향을 주는 단백질인 x-ray cross-complementing1 (XRCC1) 단백질(Siciliano 등, 1986)의 유전자 다형성을 분석하였다. 또한 이들과 치료성적간의 상관관계를 분석함으로써 항암화학요법의 성적을 좌우하는 여러 가지 요인들 중 특히 환자 개개인의 요인의 중요성을 확인하고자 하였고, 또한 두 가지 유전자들의 변이들 중 어느 것이 더 유의한 것인지를 분석하고자 하였다.

우리나라에서 대장암 환자에게 시행되어지고 있는 항암화학요법은 서양인들을 대상으로 연구되어온 방법을 그대로, 한국인에 대한 정확한 분석 없이 시행되고 있는 것이 현실이다. 서양인과 한국인과는 약물 유전체학적 요소가 다를 수 있으며, 따라서 본 연구는 한국인에서 MTHFR과 XRCC1 유전자 다형성의 분포가 서양인과의 분포와 차이가

있는가를 분석하고자 하였다. 그리하여 이 결과를 토대로 향후 한국인에서의 항암화학요법의 맞춤치료의 기초라 할 수 있는 항암제 약물 유전체학의 특성을 연구하는 발판이 되
고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 연구대상

2002년 1월부터 2003년 12월까지 아주대학교병원 외과에서 절제 불가능한 전이성 대장암으로 진단받고 oxaliplatin, 5-FU, leucovorin (FOLFOX)의 3제 요법으로 전신 항암화학요법을 시행한 54예를 대상으로 원발암 조직 표본에서의 MTHFR 유전자와 XRCC1 유전자의 다형성을 fluorescence-based direct sequencing 방법으로 분석하였다. MTHFR 유전자 및 XRCC1 유전자의 다형성 종류와 항암화학요법에 대한 반응정도 그리고 생존율간의 상관관계를 측정하였다. 대상 환자의 중앙추적관찰기간은 22.3 (7~34)개월이었다.

B. 항암화학요법 방법 및 치료효과의 판정

항암화학요법은 첫날 oxaliplatin 85 mg/m²을 2시간 동안 정주하고, leucovorin은 20 mg/m²을 첫째 날과 둘째 날에 다른 경로로 천천히 정주하였다. 이후 5-FU는 첫째 날, 둘째 날에 400 mg/m²을 급속정주 후 600 mg/m²을 22시간동안 지속 정주하는 FOLFOX 방법을 사용하였으며, 각 주기는 2주 간격으로 진행하였다(Goldberg 등, 2004).

치료효과의 판정은 총 4주기의 항암화학요법을 시행 후 복부나 흉부 전산화 단층촬영술을 시행하여 WHO 기준에 따라 전이성병변이 완전히 없어진 경우를 완전 관해 (complete remission, CR)로, 새로운 병변의 출현이 없으면서 치료 시작 당시에 비해 종양 면적의 합이 50% 이상 감소한 경우를 부분 관해(partial remission, PR)로 정의하였다. 또한 종양면적의 합이 50% 미만으로 감소하거나 새로운 병변 없이 25% 미만으로 종양면적의 합이 증가한 경우를 안정성 병변(stable disease, SD)으로, 종양면적의 합이 25% 이상 증가하거나 새로운 병변의 출현 등이 있는 경우를 진행성 병변(disease progression, PD)으로 정의하였다(Miller 등, 1981). 본 연구에서는 4주기 후의 병변의 상

태를 비교하여 CR, PR, SD를 반응군으로, PD를 비반응군으로 분류하여 분석하였다. 반응군의 경우 4주기의 화학요법을 추가하였다.

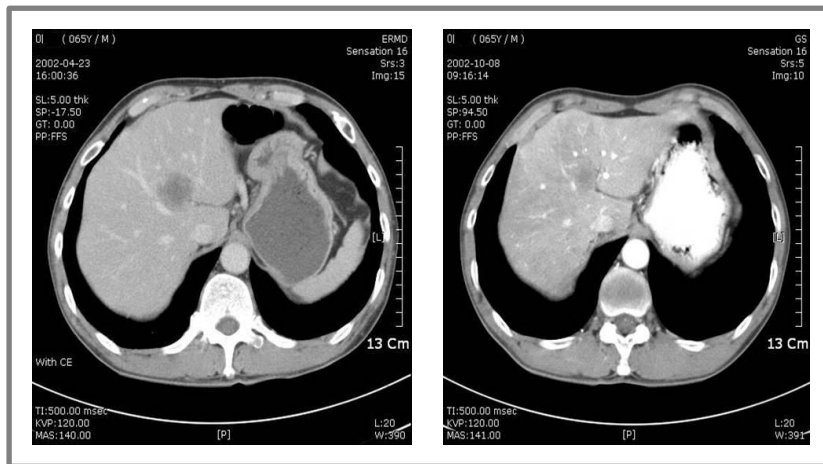


Fig. 1. The abdominal CT shows stable disease after FOLFOX chemotherapy for the metastatic colorectal cancer.

C. 유전자 다형성 분석

1. DNA preparation and amplication of MTHFR and XRCC1

아주대학교병원 병리과의 조직은행에서 대상 환자들의 원발 대장암에 대한 파라핀 포매조직으로부터 DNA를 추출하였다. 각각의 파라핀 블록으로부터 25개의 절편을 구하여 병리전문의를 의해 암 조직이 가장 많이 함유된 슬라이드를 골라 추출한 후 파라핀을 제거하고 QiaAmp 키트로 genomic DNA를 추출하였다(QIAGEN, Valencia, CA, USA).

MTHFR 유전자의 다형성 부위인 C677T를 분석하기 위해 제작된 primer는 다음과 같다.

MTHFR-F: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3'

MTHFR-R: 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-5'

XRCC1 유전자의 exon 10 (codon 399)에서의 Arg→Gln으로의 변이 여부를 측정하기 위하여 242 bp의 염기조각을 만들었다. 이때 사용된 primer 염기서열은 다음과 같다.

XRCC1-F: 5'-CCCCAAGTACAGCCAGGTC-3'

XRCC1-R: 5'-TGTCCCGCTCCTCTCAGTAG-3'

PCR 증폭은 purified genomic DNA 150 ng, 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂, 0.2 mM deoxynucleotide trisphosphate, 20 pmol sense와 antisense primer, 그리고 *Taq* DNA polymerase 2.5 단위가 함유된 반응액 20 μl으로 9

4°C에서 5분간 pre-denaturation 후, 35주기를 94°C에서 30초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초 반응시키고, 마지막 extension을 72°C에서 10분간을 시행하였다. GeneAmp 2700 thermocycler (Perkin-Elmer Corp., Foster City, CA, USA)로 반응시킨 후, DNA 산물을 2% agarose gel로 전기영동 후 정제하였다.

2. Nucleotide sequencing

PCR 최종 산물은 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 사용하여 직접 염기서열이 분석되었다. 분석에 사용된 primer는 위에서 기술한 바와 같았다. PCR 조건은 다음과 같았다; 총 25주기로서 96°C에서 10초, 50°C에서 5초, 그리고 60°C에서 4분간 시행하였다. 분해산물은 ethanol 침전으로 정제한 후 ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)로 분석하였다.

3. Fluorescence-based direct sequencing

ABI-PRISM BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)을 이용하여 DNA sequencing을 시행한 후, nucleotide sequence는 DNA Sequencing Analysis Software (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)로 분석하였다. MTHFR과 XRCC1 유전자 모두 야생형과 이형접합성 변이(heterozygous mutant) 및 동형 접합성 변이(homozygous mutant)로 구분하였는데, MTHFR 유전자는 Ala/Ala, Ala/Val, Val/Val로(Fig. 1) XRCC1유전자는 Arg/Arg, Arg/Gln, Gln/Gln로 구별할 수 있었다(Fig. 2).

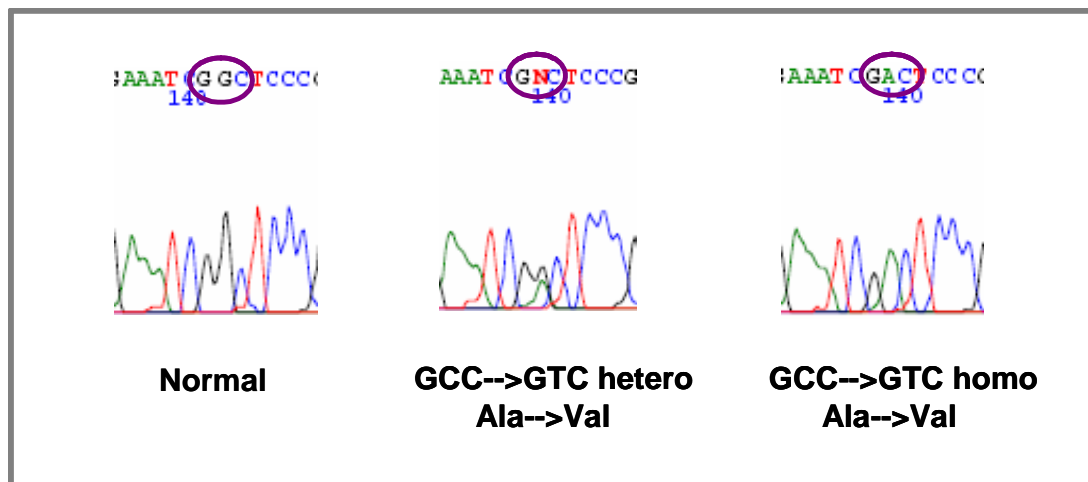


Fig. 2. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism in MTHFR gene (C677T alanine valine mutation).

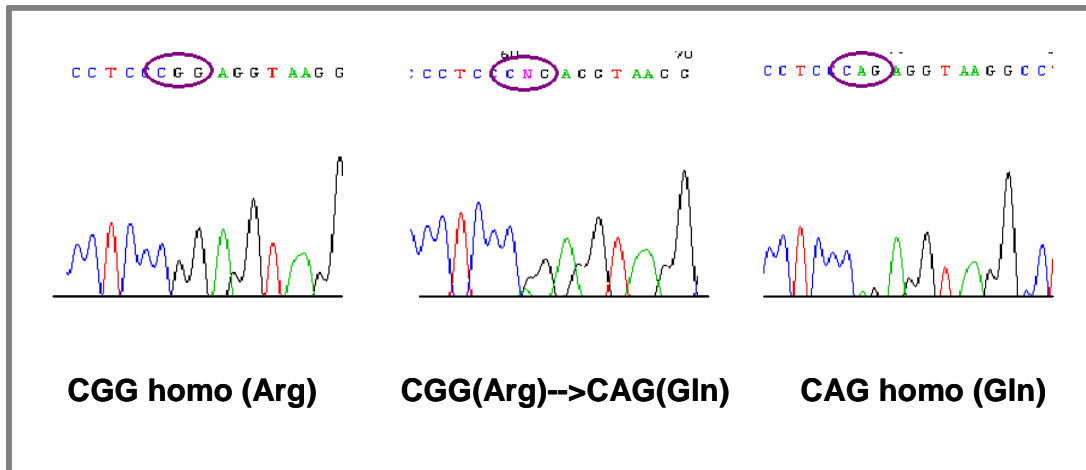


Fig. 3. X-ray cross-complementing1 (XRCC1) polymorphism in XRCC1 gene (ArgGln substitution in exon 10).

D. 통계 방법

통계분석은 SPSS 통계프로그램(version 11.0, SPSS Inc.)을 이용하여 시행하였다. 각 군 간의 비교는 Student t-test와 Chi-square test로 분석하였다. 생존기간은 FOLFOX 항암화학요법 시작일로부터 생존시에는 마지막 추적일까지로, 사망시는 사망일까지로 하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법으로 구하였고 Log rank test를 이용하여 생존율간의 차이를 검색하였다. P값은 0.05를 유의 수준으로 하여 0.05 미만인 경우를 의의가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

A. 대상 환자의 특성

대상 환자의 연령 분포는 35세부터 79세로 평균 57.8세였다. 남자가 30예(55.6%), 여자는 24예(44.4%)였다. 원발암의 분포는 결장암이 20예(37.0%), 직장암은 34예(63.0%)였다. 모든 예에서 원발암의 수술적 치료가 시행되었는데 원발암에 대한 수술은 우결장 절제술 10예, 좌결장 절제술 2예, S상결장 절제술 8예, 전방 절제술 29예, 복-회음 절제술 5예였다. 이시성 전이가 26예(48.1%), 동시성 전이가 28예(51.9%)였다. 이시성 전이 환자 중 원발암의 수술 후 25예에서 보조항암화학치료가 시행되었는데 Mayo regimen(5-FU 425 mg/m²와 leucovorin 20mg/m²를 연속하여 5일간 투여)을 사용한 경우가 14예(35.2%), FOLFOX regimen을 사용한 경우가 5예, FOLFIRI regimen(매주 CPT-11 80 mg/m²과 leucovolin 200 mg/m²을 2시간 주입 후 5-FU 400 mg/m²을 일시에 주입하고 다음 46시간 동안에 5-FU 2400 mg/m²을 지속 주입)을 사용한 경우가 6예(13.0%)였다. 추후 전이가 확인된 후 FOLFOX regimen이 시행되었다. 동시성 전이 환자의 경우 22예의 환자에서 원발암의 수술 후 FOLFOX regimen이 처음부터 시행되었고, 5예의 환자에서는 Mayo regimen이, 1예에서는 FOLFIRI regimen이 1차적으로 사용된 후 1차 요법에 반응이 없어 FOLFOX regimen이 시행되었다. 치료 반응정도에 따라 SD, PR, CR인 경우를 반응군으로, PD를 비반응군으로 구분하였을 때 두 군과 성별, 원발암의 위치, 분화도, 병기, 전이 양상, 수술 전 CEA 치, 수술 직후 시행한 항암화학요법의 종류 등은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Comparison of response of FOLFOX chemotherapy according to clinical factors in metastatic colorectal cancer.

Factor	Response group	Non-response	P value
--------	----------------	--------------	---------

		group	
Sex			0.851
Male	18	12	
Female	15	9	
Primary tumor			0.898
Colon	12	8	
Rectum	21	13	
Differentiation			0.377
Well	1		
Moderate	23	18	
Poor	6	3	
Data unavailable	3		
Stage of primary tumor			0.569
II	1	1	
III	13	11	
IV	19	9	
Metastasis			0.291
Metachronous	14	12	
Synchronous	19	9	
Preoperative serum CEA (ng/ml)			0.286
< 10	20	17	
10~100	9	3	
> 100	4	1	
Adjuvant chemotherapy			0.400
Mayo regimen	6	8	
FOLFOX	4	1	
FOLFIRI	3	3	
None	1		
1st line palliative chemotherapy			0.609
Mayo regimen	4	1	
FOLFOX	14	8	
FOLFIRI	1		

B. 유전자 변이 양상

MTHFR 유전자의 경우 50예에서 유전자 변이 분석이 가능하였는데, 파라핀 포매 조직에서 DNA를 추출하여 677C→T (alanine→valine)으로의 변이 여부를 측정한 결과 Ala/Ala의 정상 유전자를 보인 경우가 16예(32.0%), Ala/Val 변이가 28예(56.0%), Val/Val 변이가 6예(12.0%) 였다. XRCC1 유전자의 경우 51예에서 유전자 변이 분석이 가능하였으며 Arg/Arg의 정상 유전자를 보인 경우가 31예(60.8%), Arg/Gln 변이가 16예(31.4%), Gln/Gln 변이가 4예(7.8%) 였다.

MTHFR 유전자 및 XRCC1 유전자 변이에 따른 성별, 원발암의 위치, 분화도, 병기, 전이 양상, 수술 전 CEA 치, 수술 직후 시행한 항암화학요법의 종류 등을 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Comparison of MTHFR and XRCC1 gene polymorphism according to clinical factors in metastatic colorectal cancer.

Factor	MTHFR			P value	XRCC1			P value
	Ala/Ala	Ala/Val	Val/Val		Arg/Arg	Arg/Gln	Gln/Gln	
Sex				0.398				0.459
Male	7	18	3		15	10	3	
Female	9	10	3		16	6	1	
Primary tumor				0.547				0.427
Colon	5	11	1		10	8	1	
Rectum	11	17	5		21	8	3	
Differentiation				0.167				0.249
Well	1				1			
Moderate	10	22	6		25	10	3	
Poor	5	3			5	3	1	
Data unavailable		3				3		
Stage of primary tumor				0.329				0.293
II	2				1	1		
III	6	14	3		10	9	3	
IV	8	14	3		20	6	1	
Metastasis				1.000				0.108
Metachronous	8	14	3		11	10	3	
Synchronous	8	14	3		20	6	1	
Preoperative serum CEA (ng/ml)				0.518				0.810
< 10	10	18	6		20	12	3	
10~100	4	7			8	2	1	
> 100	2	3			3	2		
Adjuvant chemotherapy				0.273				0.812
Mayo regimen	2	8	3		6	6	1	
FOLFOX	3	2			2	2	1	
FOLFIRI	2	4			3	1	1	
None	1					1		

1st line palliative				0.826			0.817
chemotherapy							
Mayo regimen	1	3	1		3	2	
FOLFOX	7	10	2		16	4	1
FOLFIRI		1			1		

C. 항암화학요법에 대한 반응정도

전이성 대장암 환자에서 FOLFOX 항암화학요법 4주기 후 반응정도는 전이성병변이 완전 관해가 되었던 경우가 2예(3.7%), 부분 관해가 8예(14.8%), 안정성 병변의 경우가 23예(42.6%), 그리고 진행성 병변이 21예(38.9%) 였다 (Table 3).

Table 3. Response of oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin chemotherapy in metastatic colorectal cancer.

	No. of patients (%) (n=54)
Complete remission	2 (3.7%)
Partial response	8 (14.8%)
Stable disease	23 (42.6%)
Progressive disease	21 (38.9%)

D. 유전자 변이양상과 항암화학요법 반응 정도간의 상관관계

치료 반응정도에 따라 SD, PR, CR인 경우를 반응군으로, PD를 비반응군으로 구분하였을 때 MTHFR 유전자의 경우 반응군 32예 중 12예(37.5%)가 Ala/Ala 형이었으며, 17예(53.1%)가 Ala/Val형, 그리고 3예(9.4%)가 Val/Val형으로, 변이가 있던 군에서 반응율이 높았으나 변수간의 상관관계를 분석하였을 때 통계학적인 의의는 관찰되지 않았다(P=0.234, Table 4).

Table 4. Relation between MTHFR polymorphism and chemotherapy response (N=50).

mutation response	No mutation	Ala/Val	Val/Val	P value
Response group (n=32)	12 (37.5%)	17 (53.1%)	3 (9.4%)	0.234
Non-response group (n=18)	4 (22.2%)	11 (61.1%)	3 (16.7%)	

XRCC1 유전자와 화학요법 반응간의 관계를 측정하였을 때, 반응군 33예 중 23예 (69.7%)가 Arg/Arg의 정상 유전자를, 9예(27.3%)에서 Arg/Gln 이형접합성 변이를, 그리고 1예(3.0%)에서 Gln/Gln 동형접합성 변이소견을 관찰하여 Arg/Arg군에서 반응률이 높았으며, 변수간의 상관관계 분석에서도 XRCC1 유전자의 변이와 반응 여부 간에는 유의한 상관관계가 있음을 관찰할 수 있었다(P=0.038, Table 5).

Table 5. Relation between XRCC1 polymorphism and chemotherapy response (N=51).

mutation response	No mutation	Arg/Gln	Gln/Gln	P value
Response group (n=33)	23 (69.7%)	9 (27.3%)	1 (3.0%)	0.038
Non-response group (n=18)	8 (44.4%)	7 (38.9%)	3 (16.7%)	

전체 생존율을 비교하였을 때 MTHFR 유전자의 중앙생존기간은 Ala/Ala 30.0개월 이상, Ala/Val 28.4개월, Val/Val 12.8개월로 MTHFR 유전자 변이는 생존율에 영향을 미치지 않았으나($P=0.418$, Fig. 4), XRCC1 유전자의 중앙생존기간은 Arg/Arg 30.0개월 이상, Arg/Gln 16.5개월, Gln/Gln 12.8개월로 XRCC1 유전자 변이는 유의한 생존율 예측인자로 분석되었다($P=0.022$, Fig. 5-A). 또한 Arg/Arg를 정상 유전자군으로, Arg/Gln과 Gln/Gln을 변이 유전자군으로 나누어 분석해 보면 중앙생존기간이 정상 유전자군 30.0개월 이상, 변이 유전자군 16.4개월로 XRCC1 유전자 변이 여부는 더욱 유의한 생존율 예측인자로 분석되었다($P=0.011$, Fig. 5-B).

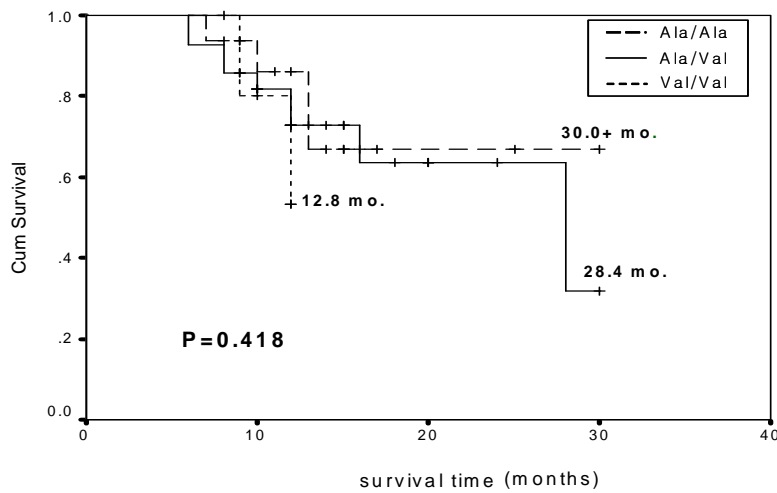


Fig. 4. Overall survival according to MTHFR polymorphism.

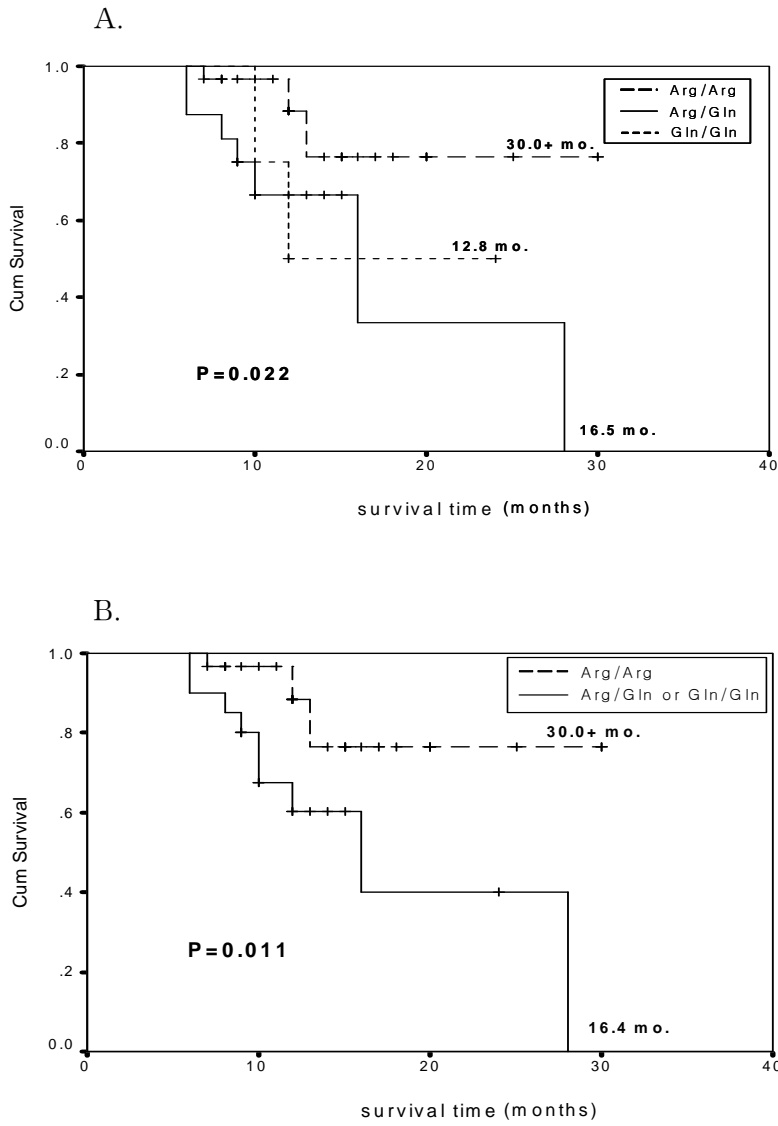


Fig. 5. Overall survival according to XRCC1 polymorphism.

IV. 고 찰

전이성 대장암은 절제술과 같은 적극적인 치료와 다제 항암화학요법에도 불구하고 아직도 전반적인 예후가 불량한 질환이다(Scheele 등, 1995; Fong 등, 1999). 전이성 병변에 대한 수술적 절제가 이루어지는 경우에 약 30% 내외의 3년 생존율이 보고 되고 있지만 수술적 절제가 불가능한 병변인 경우에는 항암화학요법에 의존할 수밖에 없게 되고 이 경우 3년 생존율을 기대하기 어려운 것이 보통이다(Gramont 등, 1997). 그러나 최근 화학요법제제의 발전으로 복합적인 항암화학요법이 시행되면서 절제 불능의 원격전이(unresectable metastasis) 환자들에게도 생존 기간의 향상이 보고 되는데(Grammont 등, 2000; Saltz 등, 2000) 전이성 대장암의 치료성적을 예측하는데 중요한 인자는 전이 병변의 개수나 조직형과 같은 종양요인도 있겠으나 시행되는 화학요법 제제들의 약물대사에 관여하는 환자 개인의 유전적 다형성 역시 중요한 치료인자로 밝혀진 바 있다(Yamayoshi 등, 2005).

유전적인 다형성은 돌연변이와는 다른 개념으로 형태학적으로 DNA 염기서열의 변화, 즉 단일 뉴클레오타이드의 치환, 뉴클레오타이드의 삽입이나 결실, 그리고 반복 서열 개수나 염색체의 구조변화 등의 변화에 있어서는 공통적이지만 빈도 면에서 일반 대조군의 1% 미만에서 관찰되는 경우를 돌연변이, 1% 이상에서 관찰될 경우 다형성으로 정의하고 있다(Balasubramanian 등, 2004). 특히 한 개의 뉴클레오타이드의 염기 변화로 인해 생기는 변화, 즉 SNP(single nucleotide polymorphism)는 인간의 유전자들 중 1,600만개 정도 있을 것으로 추정되어 그 다양성은 실로 엄청나다 할 수 있다(Liu와 Lin, 2005). 따라서 특정 유전자의 다형성이란 질환이라기보다는 인구 집단 내에서 관찰될 수 있는 유전자의 다양성이라고 이해되어야 하며 이런 점에서 인종 간에 유전자 다형성에서의 차이가 있을 것이라는 것은 약물 유전학과 개인별 맞춤치료의 시발점이 된다. 특히 암치료에서 수술적 치료는 해부 및 생리학적인 차이에 따라 치료 성적이 좌우되므로 인종 간에 치료 성적의 차이란 이론적으로 존재할 수 없지만 수많은 SNP 중의 하나가 약

물대사에, 경우에 따라서는 결정적인 역할을 하는 항암화학요법에서는 그 의의가 매우 크다고 생각된다.

5-FU가 약물 요법의 근간이 되는 대장암에서는 무엇보다도 5-FU의 대사과정에 관여하는 효소들, 특히 TS, DPD 그리고 MTHFR과 같은 물질들의 활성도에 따라서 약물 작용이 결정되기 때문에 이 효소들을 encoding하는 유전자들의 다형성을 측정하는 것이 기본이라 할 수 있다. MTHFR은 대장암과 관련된 유전자 다형성 중에서 가장 많이 연구되어온 유전자이다. MTHFR 유전자는 1번 염색체 단완 36.3 locus에 위치하고 있으며 5,10-MTHF를 5-methyltetrahydrofolate로 전환시키는 효소로서 이 과정에서 발생하는 메틸기가 homocysteine에 전달되어 methionine이 합성된다(Jong 등, 2002). MTHFR 유전자의 변이 중 가장 흔한 것으로 알려진 것은 677번 codon의 Cytosine이 Thymine으로 치환되어(677C→T) 그 결과 alanine 대신 valine이 생성되는 변이(A222V)이다(Sharp 와 Little, 2004). 정상적으로 두개의 대립 형질을 가지므로 유전자 형태는 alanine/alanine 동형 접합성 (정상) 이거나 alanine/valine 이형 접합성 변이, 그리고 valine/valine 동형 접합성 변이 등 3가지 형태가 존재하게 된다. 677C→T 변이는 MTHFR의 활성도를 40~80%까지 저하시킴으로서 이론적으로 상반된 현상들에 대한 예측이 가능한데(Little과 Sharp, 2003), 첫째로 5-FU의 핵심적인 약리작용에 관여하는 5,10-MTHF가 5-methyltetrahydrofolate로 대사되지 않고 많아짐으로서 결과적으로 5-FU의 작용이 항진된다는 것과 homocysteine이 체내에 축적되고 methionine의 합성이 저하되어 여러 종류의 암이 발생할 수 있다는 것 등이 그것이다(Curtin 등, 2004). 5-FU의 작용이 항진된다는 것은 치료의 측면에서 볼 때 바람직한 현상인 반면 homocysteine의 축적은 발암을 조장하는 상반된 현상이기 때문이다. MTHFR 유전자의 677C→T 변이는 미국과 서유럽에서 동형 접합성 변이의 경우 인구 중 약 10~15%에서 관찰되는 것으로 보고 되고 있고(Etienne 등, 2004) 국내 연구들에서도 박 등(박경숙 등, 1998)이 16.1%, 김 등(김남근 등, 2002)이 13.4%, 이(이령아, 2005)가 13.7%로 보고하여 서구와 크게 다르지 않았는데, 본 연구에서도 11.1%로 비슷한 범주였음을 알 수 있었다.

5-FU가 근간이던 대장암의 화학치료에 백금 화합물이 응용됨으로서 특히 4기 대

장암에서 괄목할만한 치료 성적이 보고 되고 있다. 특히 oxaliplatin은 제 3세대 백금화합물로서 diaminohexane을 함유하는 platinum의 일종으로 세포 핵 내에서 DNA의 결합, 내전, 혹은 나선분열을 시킴으로서 apoptosis를 일으키게 하여 분열이 왕성한 세포들에서 독성을 초래하는 것으로 알려져 있다(Raymond 등, 1998). 따라서 이론적으로 DNA 손상을 보수하는 기전이 저하된 세포가 정상적인 세포보다도 백금화합물을 이용한 화학요법에 더욱 민감할 것이라는 가설이 가능하게 되는 것이다. XRCC1 유전자는 이온화 방사선 조사에 대한 세포의 감수성에 영향을 주는 최초의 포유류 유전자로서 이 유전자로부터 합성되는 633개의 아미노산으로 구성된 단백질은 게놈 안정성을 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Mani 등, 2004). 즉 DNA의 염기 손상과 단일선 파열(single strand break)을 보수하는 역할을 담당하며, 알려진 기전으로는 손상된 염기를 제거하는 방법 (base excision repair)과 단일선 파열 보수(single strand break repair)가 그것이다. XRCC1 유전자 역시 다른 유전자들과 마찬가지로 여러 가지 변이가 있을 수 있는데 그 중 codon 399에서의 Arginine→Glutamine (A→G) SNP가 oxaliplatin 치료 성과와 관계가 있는 것이 보고 된 바 있다(Masson 등, 1998). 399A→G 변이는 DNA 보수의 여러 과정 중 초기단계, 즉 DNA 단일선 파괴를 인식하는 과정이 마비되어 손상된 DNA를 보수하지 못하게 된다. 따라서 변이가 없는 군(Arg/Arg)보다 변이가 있는 군(Arg/Glu 혹은 Glu/Glu)에서 손상된 DNA의 양이 증가하게 될 것이며, 손상된 DNA 보수과정을 방해함으로써 항암작용을 하는 oxaliplatin을 투여할 경우 상승작용으로 인해 더 강한 항암효과를 기대할 수 있는 것이다(Murcia 등, 1997). 399A→G 변이는 제한된 증례를 대상으로 시행된 몇몇 연구에서 백인과 아시아인들에서는 8~9%내외로 관찰되는데 비해 흑인에서는 20%로서 인종 간에 유의한 차이 여부에 대한 연구가 더 많은 집단을 대상으로 시행될 필요성을 제기한 바 있다(Stoehlmacher 등, 2001; Stoehlmacher 등, 2004). 본 연구에서는 7.8%로서 이미 보고 된 결과보다 더 낮은 변이율이 관찰되었다.

두 가지 이상의 다제 화학요법을 시행하는 경우, 치료 성적을 좌우하는 약물 반응도는 개개 약물의 반응도의 총화라고 할 수 있다. 5-FU와 oxaliplatin (FOLFOX)을 투여하는 경우 각각의 약물 활성화에 영향을 주는 유전자들의 변이가 복합적으로 작용할 것이

며, 따라서 어느 유전자의 변이가 더 중요한 인자로 작용하는지에 대한 의문이 본 연구의 시작이라 할 수 있다. 비록 oxaliplatin이 5-FU 보다 더 강력한 항암효과를 보이는 것으로 생각되지만 5-FU 단독요법이나 oxaliplatin 단독요법으로는 효과적인 항암작용이 관찰되지 않는 것으로 보아 두 가지 약물의 상승작용의 결과라 생각하는 것이 타당할 것이며, 따라서 각각의 약물에 관여하는 유전자 변이를 분석하는 것이 필요하리라 생각되었다. 본 연구에서 XRCC1 유전자 변이 여부만이 FOLFOX 치료 성적을 미치는 것으로 분석되었는데, 적은 증례 수에 대한 연구결과로서 향후 더 많은 증례를 대상으로 유전자 변이 여부를 분석하여야 할 것으로 생각된다.

비록 통계학적으로 유의한 인자로 측정되지는 않았지만 MTHFR 유전자 변이 양상에 따른 치료 성적이 이론적인 결과와 일치하였는데 예측대로 변이가 있는 환자군에서 정상군에서 보다 더 좋은 반응률이 관찰되었다. XRCC1 유전자 변이와 반응률 간의 관계는 이론적인 결과와 상이하게 변이가 없는 환자군에서 반응률이 좋았는데 이는 Stoehlmacher 등(Stoehlmacher 등, 2004)의 연구 결과와 일치하는 것으로서 그들 역시 oxaliplatin에 반응을 보인 환자들의 대부분(73%)이 정상 유전자(Arg/Arg)를 가지고 있었고 Gln 대립형질을 가진 경우 oxaliplatin 치료에 실패할 위험이 5.2배 높은 것으로 분석된 것이다. Stoehlmacher 등(Stoehlmacher 등, 2004)은 이 결과의 이유로서 Gln 형질이 oxaliplatin의 약물저항성을 유도하는 것이 아닌 가 추정하였다. 이미 여러 연구를 통해 DNA 복제실수 교정과정에서 결손이 있는 경우 DNA를 알킬화하는 약물과 cisplatin과 adriamycin의 약물저항성이 관찰된다는 사실이 보고된 바 있다. XRCC1 유전자와 oxaliplatin 반응률 간의 상관관계를 설명하는 또 다른 기전으로는 XRCC1 단백질의 작용 기전에 의한 설명이다. XRCC1 단백질은 특이적으로 염기제거경로(base excision repair, BER)를 통해 손상된 DNA를 보수하는 것으로 알려져 있는데 BER 과정은 두 가지 효소, 즉 DNA ligase III와 polymerase β 를 이용하여 손상된 염기를 제거한다. Oxaliplatin에 의해 형성된 거대한 DNA 내전물질 등은 BER과정으로는 제거가 안 되며 뉴클레오타이드 제거경로(nucleotide excision repair, NER)를 통해서 제거하게 되고 인체 내에서 BER과 NER은 완전히 다른 경로를 취하는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근에 발견된 XPG

라는 단백질은 BER과 NER 두 경로에서 모두 역할을 할 수 있는 기능이 있는 물질로, 이것이 XRCC1 단백질의 변이된 부분(motif)이 바로 XPG 단백질과 연관이 있는 것이 아닌가 하는 추측을 하고 있으나 더 명확한 기전이 밝혀지기 위해서는 더 많은 연구가 필요한 실정이다. 요약하면, oxaliplatin에 의해 변형된 DNA 내전물질이 보수되지 않아야 약물반응을 기대할 수 있는데 변형된 XRCC1 단백질이 그것의 보수를 수행하는 것이 아닌가 추정하고 있다(Stoehlmacher 등, 2001).

V. 결 론

제한된 증례 수이기는 하지만 본 연구로 한국인의 대장암 표본에서도 MTHFR 유전자와 XRCC1 유전자의 동형 접합성 변이가 각각 12.0% 및 7.8%에서 관찰되어 외국 연구 결과들과 유사함을 알 수 있었다. 수술적 치료가 불가능했던 전이성 대장암 환자들에 대해 5-FU와 leucovorin 그리고 oxaliplatin 등의 다제 항암 화학요법을 시행하는 동안 관찰된 억제 반응 정도와 궁극적으로 환자들의 생존율의 차이가 환자 개개인이 가지고 있었던 두 가지 약물 중 oxaliplatin의 작용에 관여하는 XRCC1 유전자의 다형성에 유의한 상관관계가 있음을 확인 할 수 있었다. 향후 전향적으로 5-FU 및 oxaliplatin 등의 다제 화학요법에 관여하는 유전자들의 변이 여부를 분석하여 최적의 항암화학요법 제재를 선택할 수 있는 방법을 모색할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 김남근, 강금덕, 김한집, 김선희, 남윤성, 이수만, 정형민: 건강한 한국인에서 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T와 A1298C) 유전자 돌연변이 연구. *한국유전학회지* 24: 227-234, 2002
2. 류재현, 이석환, 이우인, 이령아, 김광호, 정순섭, 박응범: 대장암에서 5-FU 감수성의 지표로서 현미부수체 불안정성과 Dihydropyrimidine Dehydrogenase 발현의 연관성에 대한 연구. *대한대장항문학회지* 21: 157-166, 2005
3. 박경숙, Podskarbi T, 유은아, 신윤숙: 한국인의 MTHFR 유전자 C677T 변이. *한국유전학회지* 20: 23-28, 1998
4. 이령아: 대장암에서 MTHFR, HFE 유전자 다형성. *대한대장항문학회지* 21: 225-232, 2005
5. Advanced colorectal cancer meta-analysis project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10: 896-903, 1992
6. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW: Candidate gene polymorphism in solid cancers. *Eur J Surg Oncol* 30: 593-601, 2004
7. Curtin K, Bigler J, Slattery ML, Caan B, Potter JD, Ulrich CM: MTHFR C677T and A1298C polymorphisms: diet, estrogen, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 285-292, 2004
8. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francofois E, Bedenne L: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal

cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 15: 808-815, 1997

9. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A: leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-Line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-2947, 2000
10. De Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, von der Graaf WT, de Vries EG, Sijmons RH, Hofstra RM, Kleibeuker JH: Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1332-1352, 2002
11. De Murcia JM, Niedergang C, Trucco C, Ricoul M, Dutrillaux B, Mark M, Oliver FJ, Masson M, Dierich A, LeMeur M, Walztinger C, Chambon P, de Murcia G: Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 7303-7307, 1997
12. Etienne MC, Formento JL, Chazal M, Francoual M, Magncoq N, Formento P, Bourgeon A, Seitz JF, Delpero JR, Letoublon C, Pezet D, Milano G: Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and response to fluorouracil-based treatment in advanced colorectal cancer patients. *Pharmacogenetics* 14: 785-792, 2004
13. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-321, 1999
14. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR: A Randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecal, and oxaliplatin combinations in patients with previously unresected metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23-30, 2004

15. Little J, Sharp L, Duthie S, Narayanan S: Colon cancer and genetic variation in folate metabolism: the clinical bottom line. *J Nutr* 133(11 suppl 1): 3758S-3766S, 2003
16. Liu Z, Lin S: Multilocus LD measure and tagging SNP selection with generalized mutual information. *Genet Epidemiol* 2005, in press
17. Mani RS, Karimi BF, Fanta M, Caldecott KW, Cass CE, Weinfeld M: Biophysical characterization of human XRCC1 and its binding to damaged and undamaged DNA. *Biochemistry* 43: 16505-16514, 2004
18. Masson M, Niedergang C, Schreiber V, Muller S, De Murcia JM, De Murcia G: XRCC1 Is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biol* 18: 3563-3571, 1998
19. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-214, 1981
20. Petrelli N, Douglass HO Jr, Herrera L, Russell D, Stablein DM, Bruckner HW, Mayer RJ, Schinella R, Green MD, Muggia FM: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 7: 1419-1426, 1989
21. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK: Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 7: 1407-1418, 1989
22. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG: Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 25: 4-12, 1998

23. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S: Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. *N Engl J Med* 349: 247-257, 2003
24. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirodda N, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000
25. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M: Resection of colorectal liver metastasis. *World J Surg* 19: 59-71 1995
26. Sharp L, Little J: Polymorphism in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 159: 423-443, 2004
27. Siciliano MJ, Carrano AV, Thompson LH: Assignment of a human DNA-repair gene associated with sister-chromatid exchange to chromosome 19. *Mutat Res* 174: 303-308, 1986
28. Stoehmacher J, Ghaderi V, Iobal S, Groshen S, Tsao-Wei D, Park D, Lenz HJ: A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 21: 3075-3080, 2001
29. Stoehmacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, Lenz HJ: A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 91: 344-354, 2004
30. Waterston AM, Cassidy J: Adjuvant treatment strategies for early colon cancer. *Drugs* 65: 1935-1947, 2005

31. Wendy L. Allen, Patrick G. Johnston: Role of genomic markers in colorectal cancer treatment. *J Clin Oncol* 23: 4545-4552, 2005
32. Yamayoshi Y, Iida E, Tanigawara Y: Cancer pharmacogenomics: international trends. *Int J Clin Oncol* 10: 5-13, 2005

- ABSTRACT -

Which Gene is a Dominant Predictor of Response during FOLFOX Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, MTHFR or XRCC1 Gene?

Joo-Hyung Kim

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Kwang Wook Suh)

Backgrounds: In the near future, tailored chemotherapy based on drug sensitivity and pharmacogenetics will be the main issue of the treatment of colon cancer. Combination chemotherapy using oxaliplatin, 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX) is known to be effective in the treatment of metastatic colon cancer. Genes regulating actions of 5-FU and oxaliplatin have been reported but it is not clarified which gene is a dominant factor.

Objectives: The aim of this study was to find out which gene polymorphism is a dominant factor in FOLFOX chemotherapy; methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene for 5-fluorouracil and x-ray cross-complementing1 (XRCC1) gene for oxaliplatin.

Patients and Methods: For 54 patients with unresectable distant metastasis from colon cancer, who underwent chemotherapy with FOLFOX regimen, MTHFR

polymorphisms in MTHFR gene (C677T, alanine valine mutation) and XRCC1 gene (ArgGln substitution in exon 10) were analyzed from paraffin-embedded tissues, using a PCR-based fluorescence based direct sequencing. Response rates and survivals were compared by types of polymorphism.

Results: In MTHFR polymorphism, 16 patients (32.0%) showed no mutation (Ala/Ala), 28(56.0%) mutations in one allele (Ala/Val) and 6(12.0%) mutations in both alleles (Val/Val). In XRCC1 polymorphism, 31 patients (60.8%) showed no mutation (Arg/Arg), 16(31.4%) mutations in one allele (Arg/Gln) and 4(7.8%) mutations in both alleles (Gln/Gln). On completion of 4 cycles of FOLFOX, two patient (3.7%) showed complete remission, 31(57.4%) showed partial remission or stable disease, and 21(38.9%) showed disease progression. MTHFR polymorphism was not significant in predicting response (P=0.234) and overall survival (P=0.418), whereas XRCC1 polymorphism was a significant prognostic factor for both response (P=0.038) and survival (P=0.022).

Conclusions: We found relatively higher rate of mutation in MTHFR gene (68%) than in XRCC1 gene (39%) in Korean colon cancer patients. Only XRCC1 polymorphism is a significant prognostic factor for the response to FOLFOX chemotherapy and survival.

Key words : Colorectal cancer, Gene polymorphism, Prognostic factor
X-ray cross-complementing1 (XRCC1) gene,
Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene