



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 박사학위 논문

한국인 전이성 대장암 환자에서 유전자  
다형성 분석을 통한 맞춤형화학치료로서  
옥살리플라틴과 이리노테칸의 반응도 분석

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

백옥주

한국인 전이성 대장암 환자에서 유전자  
다형성 분석을 통한 맞춤형화학치료로서  
옥살리플라틴과 이리노테칸의 반응도 분석

지도교수 서 광 욱

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2011년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

백 욱 주

백옥주의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 김 영 배 인

심사위원 서 광 옥 인

심사위원 최 진 혁 인

심사위원 이 광 재 인

심사위원 황 대 용 인

아주대학교 대학원

2011년 6월 23일

## 한국인 전이성 대장암 환자에서 유전자 다형성 분석을 통한 맞춤화학치료로서 옥살리플라틴과 이리노테칸의 반응도 분석

배경: 옥살리플라틴과 이리노테칸은 전이성 대장암 환자에서 5-FU 와 함께 투여하여 FOLFOX 또는 FOLFIRI 용법으로 일차치료로서 가장 많이 사용되는 항암제이다. 본 연구의 목적은 전이성 대장암 환자에서 전향적 연구로서 항암제와 연관된 유전자 다형성을 분석하고 환자에 맞는 약제를 선택하여 일차치료를 진행하여 이에 대한 반응도를 알아보기로 하였다.

방법: 50 명의 전이성 대장암 환자에서 말초혈액을 통해 유전자 다형성을 분석하였다. PCR-based RFLP 방법을 사용하여 TS, MTHFR-977, XPD-751, GSTP1-105, XRCC1-399, UGT1A1\*28 유전자에 대해 분석한 후 다형성에 따라 약제를 선택하여 항암화학치료를 시행하였다. 3 주기 시행 후 반응도를 평가하였다.

결과: 44 명의 환자가 연구에 참여되었으며 32 명의 환자에서 FOLFOX 용법으로, 12 명의 환자에서 FOLFIRI 용법으로 치료받았다. 전체 환자에서 완전관해는 없었으며 맞춤화학치료에 대한 반응율은 43.2%(19 명)였다. 유전자 다형성에서 XPD-751, GSTP1-105, XRCC1-399, UGT1A1\*28 에 대한 동형접합 돌연변이는 존재하지 않았다. TS 와 MTHFR-977 유전자 다형성은 반응도를 예측함에 있어 통계학적 의의를 보이지 않았다. FOLFOX 용법을 시행

받은 환자군에서 8 명, FOLFIRI 용법을 시행 받은 환자군에서 4 명이 진행병변을 보였다. 이들 12 명 가운데 10 명의 환자에서 MTHFR-977의 다형성을 보였다.

결론: 전이성 대장암 환자에서 유전자 다형성 분석을 통해 약제를 선택하여 시행한 항암화학치료는 이전의 다른 연구들과 비슷한 반응율을 보였으며, 유전자 다형성의 인종간 분포 차이로 인하여 한국인 특유의 분포상태를 확인할 수 있었다. 이를 통해 약물의 독성 반응 및 전이성 대장암의 불량한 예후를 예측할 수 있도록 연구를 진행할 필요가 있으며 이를 통해 전이성 대장암 환자들에게 향후 유전자 다형성에 기반한 맞춤형암치료의 가능성을 제시할 수 있을 것이라 생각된다.

---

핵심어 : 대장암, 유전자 다형성, 맞춤형화학치료, 옥살리플라틴, 이리노테칸

# 차 례

국문요약 .....	i
차례 .....	iii
표차례 .....	iv
I. 서론 .....	1
II. 연구대상 및 방법 .....	6
A. 연구대상 .....	6
B. 약제와 연관된 유전자 다형성 분석 .....	6
1. 5-FU .....	7
2. 옥살리플라틴 .....	8
3. 이리노테칸 .....	9
C. 항암화학치료 .....	9
D. 임상적 평가 및 통계분석 .....	10
III. 결과 .....	12
A. 환자의 임상적 특징 및 유전자 다형성의 분포 .....	12
B. 항암화학치료에 따른 반응도 .....	14
IV. 고찰 .....	19
V. 결론 .....	24
참고문헌 .....	25
ABSTRACT .....	35

## 표 차례

Table 1. Primer sequences and localization of polymorphism .....	7
Table 2. Baseline characteristics of the patients .....	13
Table 3. 5-FU related polymorphisms and tumor response after first-line chemotherapy with FOLFOX or FOLFIRI for metastatic colorectal cancer ..	15
Table 4. Genomic polymorphisms and tumor response after first-line chemotherapy with FOLFOX for metastatic colorectal cancer .....	16
Table 5. Polymorphisms in patients with progressive disease after first-line chemotherapy .....	17



## I. 서 론

대장암은 국내에서 3번째로 많이 발생하는 암으로 국소적인 병변일 경우 원 발부위 절제가 가장 중요한 치료이다. 그러나 환자들의 절반 정도가 결국 전이성 대장암으로 진행하여 사망하게 된다. 원치절제술을 고려할 수 있는 간 또는 폐의 단독 전이가 있는 경우를 제외한 대부분의 전이성 대장암은 예후가 불량하지만 항암화학요법을 통해 생존기간을 연장시키고 삶의 질을 향상시킬 수 있다. 실제로 2000년 이후 전이성 대장암 환자에 대한 항암화학요법은 놀랄만한 변화를 보였다. 1995년까지 대장암의 치료에 쓰일 수 있도록 승인된 약물은 5-플루오로우라실(5-fluorouracil, 5-FU) 한가지밖에 존재하지 않았으나 2011년 현재 대장암의 치료로 미국 식품의약청(Food and Drug Administration)의 승인을 받은 약물은 7가지나 된다. VEGF (vascular endothelial growth factor)를 표적으로 하는 bevacizumab이나 EGFR (epidermal growth factor receptor)을 겨냥한 cetuximab, panitumumab과 같은 인간화 단클론항체들(humanized monoclonal antibodies)이 승인되어 많은 임상연구가 진행되고 있지만 아직도 임상에서는 지난 40년 이상 사용되어 온 5-FU와 함께 옥살리플라틴(oxaliplatin)과 이리노테칸(irinotecan)이 전이성 대장암의 항암화학요법을 위한 일차 약제로 쓰이고 있다. 옥살리플라틴과 이리노테칸은 모두 5-FU와 함께 병용하여 FOLFOX 또는 FOLFIRI로서 정주하게 되는데 전이성 대장암 환자의 일차 치료로서 두 약제는 비슷한 결과를 보이므로(Goldberg et al., 2004; Tournigand et al., 2004) 약제의 선택은 보통 환자에게 예상되는 유해반응에 따라 결정하게 된다.

5-FU는 이제 더 이상 전이성 대장암 환자에서 일차 치료제로서 단독으로 선택되는 일은 거의 없지만 아직도 일차 치료를 위한 요법을 구성하는 약제 중 한 가지로서는 중요한 역할을 하는 것이 사실이다. 대장암 치료에 가장 널리, 그리고 오랜 기간 사용되어 온 5-FU는 항대사물질 계열의 항암제로 deoxyuridylate monophosphate (dUMP)를 deoxythymidylate monophosphate (dTMP)로 전환시키는 속도제한효소인 thymidylate synthase (TS)를 차단하여 항암효과를 나타낸다(Pinedo and Peters, 1988). 종양조직의 TS 발현은 종양마다 다양하며, 5-FU를 기초로 한 항암치료에 대한 반응 민감도는 종양 내 TS 단백질 발현량과 관련이 있다(Sanguedolce et al., 1998; Yeh et al., 1998; Nishimura et al., 1999). 여러 연구에서 5-FU 투여 후 TS에 대한 불충분한 억제가 5-FU에 대한 약제내성의 주요 기전으로 보고되고 있다(Peters et al., 1994; Peters et al., 1995; Iacopetta et al., 2001). TS 유전자의 촉진부위는 다형성을 이루고 있으며(TS 5' tandem repeat polymorphism, TRP), 이는 28개 염기쌍의 2개(2R) 또는 3개(3R)의 일렬반복으로 구성되어 있다. 3배수 대립 유전자는 더 높은 유전자 전사와 단백질 전위를 보이며 플루오로피리미딘(fluroropyrimidine)에 근거한 치료를 받는 환자에서 나쁜 예후를 나타낸다(Jakobsen et al., 2005; Qiu et al., 2008; Soong et al., 2008; Kim et al., 2009; Karlberg et al., 2010). TS 2R/3R 반복과 함께 TS 유전자 다형성에는 3R 대립유전자의 두 번째 반복에 G→C 단일뉴클레오타이드다형성(TS 5' single nucleotide polymorphism, SNP)도 존재한다(Kawakami and Watanabe, 2003; Mandola et al., 2003). TS 유전자형은 낮은 발현율을 보이는 2R/2R, 2R/3RC, 3RC/3RC과 높은 발현율을 보이는 2R/3RG, 3RC/3RG, 3RG/3RG로 나눌 수 있다. 5-FU를 포함하는 일차 항암화학요법을 받는 환자들에 있어 높은 발현율을 보이는 후자의 경우가 나쁜 예후와 나쁜 생존율을 보인다는

연구가 보고되고 있다(Marcuello et al., 2004a; Fernandez-Contreras et al., 2009).

5-FU의 치료에 중요한 역할을 하는 또 하나의 효소로 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)가 있다. 이 효소는 TS의 기질체인 5,10-methylenetetrahydrofolate를 비가역적으로 5-methyltetrahydrofolate로 전환시킨다(Cohen et al., 2003). 이는 호모시스테인(homocysteine)의 메틸화를 통해 메티오닌(methionine)을 형성하는데 필수적인 과정이다. 677번째 염기가 사이토신(cytosine)에서 타이민(thymine)으로의 치환(C→T)은 MTHFR 유전자에 가장 흔한 다형성으로 226번째 아미노산인 알라닌(alanine)은 발린(valine)으로 대체된다(Etienne et al., 2004). 677번째 염기의 C→T 돌연변이는 MTHFR 활성도를 40-80% 감소시키며(Little et al., 2003) 5-FU와 관련된 항암화학요법을 시행하는 대장암 환자에서 중요한 예후인자로 작용한다고 알려져 있다(Derwinger et al., 2009; Fernandez-Peralta et al., 2010).

옥살리플라틴은 1976년 나고야시립 대학의 Yoshinori Kidani교수에 의해 발견되었으며 2002년 미국 식품의약청에서 승인된 약물이다. 이후 전이성 대장암에서 고식적 치료뿐 아니라 수술보조항암요법으로도 사용되고 있다. 이 약제는 DNA 결합, 부가 화합물 형성, DNA 사슬의 붕괴 등을 통해 결국 세포자멸(apoptosis)을 일으킨다(Raymond et al., 1998). 일부 연구에서 종양 내 부분적인 DNA 복구가 옥살리플라틴-DNA 부가물의 제거를 감소시켜 결과적으로 임상 반응을 증대시키고 옥살리플라틴 항암치료에 의한 생존율을 향상시킨다고 보고하였다(Gurubhagavatula et al., 2004). 이 중 뉴클레오타이드 절제수선(Nucleotide excision repair, NER)과 염기 절제수선(base excision repair, BER) 경로가 DNA 복구에 중요한 유전자로 부각되었다. 특히 Xeroderma pigmentosum group D (XPD) 와 X-ray repair

cross-complementing group D (XRCC1) 가 위 경로 각각에 중요한 역할을 하며 이는 종양 세포의 옥살리플라틴 민감도에 영향을 미치는 것으로 보인다. 예를 들어 기능성 단일뉴클레오타이드 다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs) 인 XPD Lys751Gln 과 XRCC1 Arg399Gln은 옥살리플라틴 항암치료를 받는 환자들에게 예측인자로 고려될 수 있다(Gurubhagavatula et al., 2004; Weaver et al., 2005; Liang et al., 2010). 그 외에도 일부 glutathione S-transferase (GST) 유전자 다형성은 항암치료 약제로 인한 세포독소의 해독 작용을 감소시키는 것으로 생각된다(Hayes and Pulford, 1995). Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) 은 옥살리플라틴을 포함한 여러 항암약제들의 해독작용에 중요한 역할을 하며 대장암에서 매우 과발현되는 특징을 보인다(Moscow et al., 1989). 옥살리플라틴 치료에 있어 GSTP1의 다형성은 이미 예후인자로 인식되어 있으며 특히 돌연변이형일 경우 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있다(Stoehlmacher et al., 2002; Stoehlmacher et al., 2004; Jones et al., 2009; Kweekel et al., 2009).

이리노테칸은 camptothecin 유사체로서 대장암을 포함한 여러 악성종양에서 널리 쓰이고 있다. hCE2에 의해 유효한 대사산물인 SN38로 전환된 후 DNA 복제에 관여하는 효소인 topoisomerase I을 효과적으로 억제함으로써 종양세포의 자멸을 유도한다(Kawato et al., 1991). SN-38은  $\beta$ -glucuronic acid와 함께 uridine-diphosphoglucuronosyl transferase (UGT)에 의해 포함되어 비활성대사물질인 SN-38G를 형성한다(Mathijssen et al., 2003). 여러 인자들이 SN-38의 대사 경로에 영향을 미칠 수 있으나 이중 UGT는 SN-38의 혈중 수치에 영향을 미치는 개인간 변이에 가장 중요한 효소로 생각된다. Alternative splicing에 의해 UGT1 유전자는 9개의 기능적 UGT1A 단백질로 표현되며, UGT1A1은 SN-38과 빌리루빈의

glucuronidation에 촉매 작용을 하는 중요한 단백질이다(Mackenzie et al., 1997). UGT1A 유전자의 돌연변이는 UGT1A1의 활성도의 결여 또는 감소를 가져오게 되어 결과적으로 비포합형 고빌리루빈혈증을 일으킨다(Takeuchi et al., 2004). 특히 UGT1A1\*28 다형성은 촉진부위의 TATAA element에 thymine-adenine(TA) dinucleotide 를 삽입함으로써 형성되며 그 결과 A(TA)<sub>6</sub>TAA의 야생형에 대립되는 A(TA)<sub>7</sub>TAA의 돌연변이 유전자형이 만들어진다(Monaghan et al., 1996; Raijmakers et al., 2000). UGT1A1\*28 다형성의 유전자형은 두 대립형질에서 TA의 반복 수에 따라 TA<sub>6</sub>/TA<sub>6</sub>(야생형), TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub>(이형접합 돌연변이), TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub>(동형접합 돌연변이)로 분류된다. 이 분류에서 TA<sub>6</sub>/TA<sub>7</sub>, TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub> 돌연변이는 효소 활성도와 SN-38의 glucuronidation을 감소시켜 이리노테칸의 독성을 증가시키는 작용을 하며 일부 저자들은 TA<sub>7</sub>를 포함하는 유전자형을 가진 환자군에서 5-FU와 이리노테칸 항암 화학요법을 받을 경우 반응율과 생존율에 영향을 미친다고 보고하였다(Marcuello et al., 2004b; Shulman et al., 2011).

전이성 대장암 환자에서 일차치료로서 항암화학요법을 시행함에 있어 약제 자체의 항암효과만을 고려할 수 없는 것이 사실이며 환자 개개인의 약물에 대한 대사가 함께 고려되어야 할 것이다. 따라서 본 연구에서는 5-FU와 관련된 TS, MTHFR-677, 옥살리플라틴과 관련된 XPD-751, GSTP1-105, XRCC1-399, 이리노테칸과 관련된 UGT1A1\*28에 대한 유전자 다형성에 대해 분석하여 환자에 맞는 약제를 선택하여 투여하는 맞춤형화학치료(tailored chemotherapy)에 대한 반응도를 평가해보고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### A. 연구대상

2008년 5월부터 2010년 8월까지 아주대학교병원 외과에서 타장기에 전이가 동반된 4기 대장암을 진단받았거나 이전에 원발성 대장암으로 본원에서 수술을 받고 추적관찰 중 전이병변이 확인되어 전이성대장암에 대한 일차 항암화학요법이 필요한 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 환자들은 모두 항암화학치료를 시작하기 전 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영을 통해 대장암이 전이된 장기 및 종양의 크기를 확인하였다. 전이된 장기에 측정 가능한 종양 크기를 가지고 있으며 이전에 옥살리플라틴이나 이리노테칸을 포함하는 약제로 항암화학요법을 받지 않은 환자, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Oken et al., 1982) 활동도 2 이하인 환자들을 연구포함기준으로 하였다. 연구 대상 환자들은 모두 사전동의(informed consent)를 받았으며 연구 계획서는 기관연구윤리심의위원회 (Institutional review board)의 승인을 거쳤다.

### B. 약제와 연관된 유전자 다형성 분석

연구대상환자들은 전이성병변이 진단됨과 동시에 유전자 다형성 분석을 통해 일차항암화학요법의 약제를 선택하였다. 유전자 다형성 분석을 위해 환자의 말초혈액을 채취하여 유전자 DNA를 추출하였다. DNA 추출에는 QiaAmp kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 사용하였다. Primer 염기서열과 다형성 위치는 Table 1. 과 같다.

**Table 1. Primer sequences and localization of polymorphism**

Gene	Primers	Polymorphism
TS	5'-GTGGCTCCTGCGTTTCCCCC-3' 5'-GCTCCGAGCCGGCCACAGGCATGGCGCGG-3'	28 bp repeat (5'-region)
MTHFR-677	5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3' 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTC-3'	Ala → Val
XPD-751	5'-CCTCTCCCTTTCCTCTGTTC-3' 5'-CAGGTGAGGGGGACATCT-3'	Lys → Gln (Exon 23)
GSTP1-105	5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3' 5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCCT-3'	Ile → Val (Exon 5)
XRCC1-399	5'-TTGTGCTTCTCTGTGTCCA-3' 5'-TCCTCCAGCCTTTTCTGATA-3'	Arg → Gln (Exon 10)
UGT1A1*28	5'-AAATTCCAGCCAGTTCAACTGTTGTT-3' 5'-CTGCTGGATGGCCCAAG-3'	6 → 7 TA repeats

### 1. 5-FU

5-FU와 연관된 TS와 MTHFR-677에 대한 유전자 다형성을 분석하였다. TS 유전자 다형성은 primer 1 (forward): 5'-GTGGCTCCTGCGTTTCCCCC-3', primer 2 (reverse): 5'-CCAAGCTTGGCTCCGAGCCGGCCACAGGCATGGCGCGG-3' 를 이용하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)로 증폭하였다. 94℃에서 40초 동안 변성(denaturation), 62℃에서 1분간 아닐링(annealing), 72℃에서 40초 동안 연장(extension)반응 과정을 35주기 반복하고 72℃에서 5분간 반응시켰다. 증폭된

DNA 분절을 3.5% agarose gel에서 전기영동을 통해 분석하였다. TS enhancer region (TSER)의 28개 염기쌍이 2회 반복된 것을 2R, 3회 반복된 것을 3R로 표기하였다. 동형접합체이며 2배수 반복인 2R/2R, 이형접합체인 2R/3R, 동형접합체이며 3배수 반복인 3R/3R로 표현된 다형성에 대해 확인하였다. SNP에 대하여 제한효소단편장다형(Restriction fragment length polymorphisms, RFLP) 방법으로 분석하였다. TS 2R/3R 과 3R/3R PCR 생성물 20 $\mu$ l를 *HaeIII* 제한효소로 분해 후 이 산물들을 브롬산 에테디움(ethidium bromide)이 함유된 4% LM-SIEVE agarose gel에서 전기영동을 시행하였다.

MTHFR 677번 염기를 포함하는 부분을 증폭하기 위해 primer 1 (forward): 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3', primer 2 (reverse): 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTC-3'를 각각 사용하였다. 198 염기쌍 생성물을 증폭시키기 위해 95 $^{\circ}$ C에서 60초 동안 변성, 61 $^{\circ}$ C에서 60초 동안 primer를 아닐링, 72 $^{\circ}$ C에서 120초 동안 연장반응과정을 35주기 반복하였다. 증폭된 단편들에서 MTHFR C677T를 인식할 수 있는 제한효소 *HinfI*으로 37 $^{\circ}$ C에서 3-4시간 동안 분해하였다. 이후 *HinfI*으로 처리한 단편들은 2.5% agarose gel로 전기영동 후 다형성을 확인하였다. MTHFR C677T 부위의 변이형은 PCR-based RFLP 방법으로 분석하였다.

## 2. 옥살리플라틴

옥살리플라틴과 관련된 XPD-751(Lunn et al., 2000), GSTP1-105(Harries et al., 1997), XRCC1-399(Lunn et al., 2000)의 유전자형을 분석하였다. XPD-751는 primer 1 (forward): 5'-CCTCTCCCTTTCTCTGTTC-3', primer 2 (reverse): 5'-CAGGTGAGGGGACATCT-3' 를 사용하여 PCR 증폭하며 제한효소는 *MbolI*을 사



용하였다. XPD Lys751Gln의 야생형은 A/A로 이형접합체는 A/C로 표현하였다. GSTP1-105는 primer 1 (forward): 5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3', primer 2 (reverse): 5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCCT-3'를 사용하였으며 제한효소는 *BsmAI*를 사용하였다. GSTP1 Ile105Val의 야생형은 A/A로, 이형접합체는 A/G로 표현하였다. XRCC1은 primer 1 (forward): 5'-TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA-3', primer 2 (reverse): 5'-TCC TCCAGCCTTTTCTGATA-3'를 사용하였으며 제한효소는 *MspI*를 사용하였다. XRCC1 Arg399Gln 의 야생형은 G/G로, 이형접합체는 G/A로 표현하였다.

### 3. 이리노테칸

이리노테칸과 관련된 UGT1A1\*28 유전자의 촉진부에 있는 TA 반복 다형성을 분석하였다. 우선 염기서열분석(sequencing)을 위해 PCR을 이용해 증폭시켰다. primer 1 (forward): 5'-AAATTCAGCCAGTTCAACTGTTGTT-3' 와 primer 2 (reverse): 5'-CTGCTGGATGGCCCAAG-3' 를 이용하였다. 증폭은 94℃에서 45초간 변성, 62℃에서 45초간 어닐링, 72℃에서 60초간 연장반응을 34주기 반복하였다. PCR 생성물로 TA 반복 수를 염기서열분석을 하여 TA의 반복 수에 따라 TA6/TA6(야생형), TA6/TA7(이형접합 돌연변이), TA7/TA7(동형접합 돌연변이)로 표현하였다.

### C. 항암화학치료

유전자 다형성 결과에 따라 옥살리플라틴과 이리노테칸 중 한가지 약제를 선택하여 항암화학요법을 시행하였다. 옥살리플라틴에 해당하는 유전자인 XPD-751, XRCC1-399의 돌연변이 또는 GSTP1-105의 야생형이 하나이상 보이면서 이리노테칸에 해당하는 유전자(UGT1A1\*28)가 야생형을 보이는 경우에는 이리노테

칸을, 이리노테칸에 해당하는 유전자가 돌연변이를 보이는 경우에는 옥살리플라틴을 선택하였다. 이때 두 약제에 해당하는 유전자가 모두 야생형을 보이는 경우 또는 모두 돌연변이를 보이는 경우에는 옥살리플라틴을 선택하였다.

옥살리플라틴은 수정된 FOLFOX4 (5-FU 400mg/m<sup>2</sup>/day 급속정주, 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>/day 연속주입, Leucovorin 20mg/m<sup>2</sup> 급속정주, 5-FU와 Leucovorin은 2일간 투여, 옥살리플라틴 85mg/m<sup>2</sup>/day, 1일간 투여) 용법으로 2주간격으로 시행하였으며 이리노테칸은 FOLFIRI (5-FU 400mg/m<sup>2</sup>/day 급속정주, 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>/day 연속주입, Leucovorin 30mg/m<sup>2</sup> 급속정주, 5-FU와 Leucovorin은 2일간 투여, 이리노테칸 180mg/m<sup>2</sup>/day, 1일간 투여) 용법으로 2주 간격으로 항암화학치료를 시행하였다.

#### D. 임상적 평가 및 통계분석

옥살리플라틴과 이리노테칸 두 약제 모두 2주 간격으로 3 주기를 시행한 후 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영을 시행하여 항암화학요법을 시행하기 전과 비교하여 종양의 반응도를 확인하였다. 종양 반응도는 World Health Organization 기준에 따라 평가하였다. 모든 병변의 소실이 4주이상 지속되는 경우에는 완전관해(Complete response)로, 모든 측정가능한 병변을 수직으로 가로지르는 가장 긴 직경을 통해 확인된 종양의 감소가 50%이상인면서 4주이상 지속되고 진행병변의 근거가 없는 경우를 부분관해(partial response)로 정의하였다. 측정가능여부와 관계없이 모든 병변에서 이전과 유의한 변화가 없는 경우에는 안정병변(stable disease)으로, 측정가능한 병변의 가장 긴 수직 직경을 통해 확인된 종양이 25%이상 증가되거나 측정불가능한 병변의 추정된 크기가 25%이상 증가되는 경우 또는 새

로운 병변이 나타나거나 이전 병변이 다시 나타나는 경우를 진행병변(progressive disease)으로 정의하였다. 완전관해 또는 부분관해를 보인 경우 항암화학요법에 대해 반응이 있는 것으로 보았으며 반응율(response reate)로 나타내었다.

통계분석은 SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA) 프로그램을 이용하였으며 각 유전자 다형성에 대한 반응도비교를 위해 Chi-square test를 이용하였고 P value가 0.05이하인 경우를 유의한 것으로 판단하였다.



### III. 결 과

#### A. 환자의 임상적 특징 및 유전자 다형성의 분포

본 전향적 연구에 전체 50 명의 환자가 등록되었다. 이중 3 명의 환자에서 항암화학치료의 부작용 및 전신상태의 악화로 치료를 중단하였다. 1 명의 환자에서 전이로 의심되었던 병변이 양성으로 진단되어 항암화학치료를 받지 않았으며 2 명의 환자에서 고령, 불량한 전신상태로 인해 항암화학치료를 거부하였다. 따라서 총 44 명의 환자에서 연구가 진행되었다. 환자 44 명의 평균나이는  $61.0 \pm 12.3$  세(31 세~80 세)였으며 이중 남자가 29 명(65.9%), 여자가 15 명(34.1%)였다. 전체 대상 환자 중 원발 부위의 암과 타장기 전이가 동시에 진단된 환자는 37 명(84.1%)이었으며 나머지 7 명은 원발암에 대한 근치적 수술과 보조적 항암화학치료를 받은 후 추적 관찰 중 전이가 발견된 환자였다. 이들 7 명은 보조적 항암화학치료로 12 개월간의 경구용 5-FU 전구약물(3 명) 또는 6 주기의 5-FU 와 Leucovorin (4 명)을 투여받았다. 전이된 장기는 간이 30 명(68.2%)로 가장 많았으며 다음으로 폐 5 명(11.4%)이었으며 간과 폐 두 장기 모두 전이가 된 환자가 4 명(9.1%)이었다. 약제에 해당하는 유전자 다형성에 따라 시행된 항암화학요법은 FOLFOX 가 32 명(72.7%), FOLFIRI 가 12 명(27.3%)였다. 항암화학치료 3 주기 시행 후 평가한 반응도에서 완전관해는 존재하지 않았으며, 19 명(43.2%)에서 부분관해를 보여 항암화학요법에 대한 반응율은 43.2% 였다(Table 2).

**Table 2. Baseline characteristics of the patients**

Characteristics	Patients
Age (range), years	61.0 ± 12.3 (31 ~ 80)
Sex	
Male	29 (65.9%)
Female	15 (34.1%)
ECOG	
0-1	38 (86.4%)
2	6 (13.6%)
Primary tumor site	
Colon	30 (68.2%)
Rectum	14 (31.8%)
Pattern of metastasis	
Synchronous	37 (84.1%)
Metachronous	7 (15.9%)
Metastatic site	
Liver	30 (68.2%)
Lung	5 (11.4%)
Liver and lung	4 (9.1%)
Other	5 (11.4%)
Number of metastatic sites	
1	39 (88.6%)
>1	5 (11.4%)
Chemotherapy	
FOLFOX	32 (72.7%)
FOLFIRI	12 (27.3%)
Objective response	
Complete response	0 (0%)
Partial response	19 (43.2%)
Stable disease	13 (29.5%)
Progressive disease	12 (27.3%)

TS에 대한 유전자 다형성 분석결과 TS 5'TPR의 경우 2명(4.5%)의 환자만이 2R/2R의 야생형을 보였으며 돌연변이로는 이형접합체 2R/3R이 11명(25.0%), 동형접합체 3R/3R은 31명(70.5%)의 분포를 보였다. TS 5'TPR분석과 TS 5'SNP분석을 통하여 TS 유전자형을 발현율에 따라 두 그룹으로 나누었다. 낮은 발현율을 보이는 2R/2R, 2R/3RC, 3RC/3RC는 14명(31.8%)이었으며 높은 발현율을 보이는 2R/3RG, 3RC/3RG, 3RG/3RG는 30명(68.2%)을 보였다. MTHFR-677에 대한 유전자 다형성 분석은 C/C 야생형이 14명(31.8%), 돌연변이가 30명(68.2%)이었으며 이종이형접합체 C/T가 17명(38.6%), 동형접합체 T/T는 13명(29.5%)이었다. 옥살리플라틴과 관련된 3가지 유전자 XPD-751, GSTP1-105, XRCC1-399 모두 동형접합체 돌연변이형은 존재하지 않았다. XPD-751의 경우 39명(88.6%)가 야생형을 보였으며 GSTP1-105은 28명(63.6%), XRCC1-399은 43명(97.7%)이 야생형을 보였다. 이리노테칸과 관련된 유전자인 UGT1A1\*28은 TA6/TA6 야생형이 30명(68.2%), 이형접합체 돌연변이 TA6/TA7가 14명(31.8%)이었으며 동형접합체 돌연변이 TA7/TA7은 없었다.

## B. 항암화학치료에 따른 반응도

5-FU 에 대한 종양의 반응도와 유전자 다형성과의 연관성 알아보기 위하여 TS 는 낮은 발현율(2R/2R, 2R/3RC, 3RC/3RC)과 높은 발현율(2R/3RG, 3RC/3RG, 3RG/3RG)로, MTHFR-677 는 야생형과 돌연변이로 나누어 비교하였다. 각각의 유전자 다형성은 반응도에 큰 영향을 미치지 못하였으며( $p=0.534$ ,  $p=0.327$ ), TS 의

낮은 발현율과 MTHFT-677 의 야생형을 유리한 인자(favorable factor)로 지정하여 분석한 결과 유리한 인자가 없는 환자군과 1 개 이상인 환자군 사이에도 반응도에는 차이를 보이지 않았다( $p=0.557$ )(Table 3).

**Table 3. 5-FU related polymorphisms and tumor response after first-line chemotherapy with FOLFOX or FOLFIRI for metastatic colorectal cancer**

Polymorphisms	Response (n=19, 43.2%)	Non response (n=25, 56.8%)	P value
TS			
2R/2R, 2R/3RC, or 3RC/3RC	5 (35.7%)	9 (64.3%)	0.534
2R/3RG, 3RC/3RG, or 3RG/3RG	14 (46.7%)	16 (53.3%)	
MTHFR-677			
C/C	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0.327
C/T or T/T	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
5-FU			
Favorable factor 0	8 (38.1%)	13 (61.9%)	0.557
Favorable factor $\geq$ 1	11 (47.8%)	12 (52.2%)	

일차항암화학요법으로 FOLFOX 를 투여받은 환자들은 32 명으로 완전관해는 존재하지 않았으며 부분관해가 13 명(40.6%), 안정병변이 11 명(34.4%), 진행병변이 8 명(25.0%)을 보였다. 따라서 FOLFOX 투여에 반응이 있었던 환자는 13 명으로 종양의 반응율은 40.6%였다. 옥살리플라틴과 관련된 각각의 유전자 다형성에 따른 반응도를 알아보았다. XPD-751 의 야생형 A/A, GSTP1-105 의 돌연변이형 A/G 또는 G/G, XRCC1-399 의 야생형 G/G 에서 약제의 반응율은

각각 43.3%, 66.7%, 40.6% 로 GSTP1-105 에서 전체의 반응율보다 높은 경향을 보였으나 통계학적인 차이는 보이지 않았다(p=0.194). XPD-751, XRCC1-399 의 야생형 및 GSTP1-105 의 돌연변이형을 유리한 인자로 지정하여 분석한 결과에서 유리한 인자가 2 이하인 환자군의 반응도는 33.3%를 보였으며 3 가지 유전자 모두 유리한 인자인 환자군의 반응도는 80.0%를 보여 반응도의 차이를 나타냈으나 통계학적 의의는 없었다(p=0.132)(Table 4).

**Table 4. Genomic polymorphisms and tumor response after first-line chemotherapy with FOLFOX for metastatic colorectal cancer**

Polymorphisms	Response (n=13, 40.6%)	Non response (n=19, 59.4%)	P value
<b>XPD-751</b>			
A/A	13 (43.3%)	17 (56.7%)	0.502
A/C or C/C	0 (0%)	2 (100%)	
<b>GSTP1-105</b>			
A/G or G/G	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0.194
A/A	9 (34.6%)	17 (65.4%)	
<b>XRCC1-399</b>			
G/G	13 (40.6%)	19 (59.4%)	NA <sup>a</sup>
G/A or A/A	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Oxaliplatin</b>			
Favorable factors ≤ 2	9 (33.3%)	18 (66.7%)	0.132
Favorable factors 3	4 (80.0%)	1 (20.0%)	

a. Not available



일차항암화학요법으로 FOLFIRI 를 투여받은 환자들은 12 명으로 이 환자들은 모두 UGT1A1\*28 에 대한 다형성은 TA6/TA6 야생형을 보였다. 이중 완전관해는 존재하지 않았으며 부분관해가 6 명(50.0%), 안정병변이 2 명(16.7%), 진행병변이 4 명(33.3%)을 보여 중양의 반응율은 50.0%였다.

진행병변을 보인 12 명의 환자들 중 FOLFOX 를 투여받은 환자는 8 명이었으며 FOLFIRI 를 투여받은 환자는 4 명이었다. 이 환자들 중에서 TS 가 높은 발현율을 보이는 환자는 5 명, MTHFR-677 유전자 다형성 중 돌연변이를 보인 환자는 10 명이었다(Table 5).

**Table 5. Polymorphisms in patients with progressive disease after first-line chemotherapy**

Sex	Age	5-FU		Oxaliplatin			Iriotecan	Regimen
		TS	M <sup>a</sup>	X <sup>b</sup>	G <sup>c</sup>	XR <sup>d</sup>	UGT1A1 <sup>e</sup>	
M	69	3RG/3RC (H <sup>f</sup> )	C/C	A/A	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>7</sub>	FOLFOX
F	63	3RC/3RC (L <sup>g</sup> )	T/T	A/A	A/G	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>7</sub>	FOLFOX
M	72	3RC/3RC (L)	T/T	A/A	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>7</sub>	FOLFOX
F	74	3RG/3RC (H)	C/T	A/C	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>7</sub>	FOLFOX
M	73	2R/3RC (L)	C/C	A/A	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFOX
M	31	2R/3RC (L)	C/T	A/A	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFOX
M	71	2R/3RC (L)	C/T	A/A	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>7</sub>	FOLFOX
M	64	2R/3RC (L)	C/T	A/A	A/A	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFOX
M	53	3RG/3RC (H)	T/T	A/C	A/A	G/A	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFIRI
M	52	3RC/3RC (L)	C/T	A/A	A/G	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFIRI
F	74	3RG/3RC (H)	C/T	A/A	A/G	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFIRI
F	80	2R/3RG (H)	C/T	A/A	A/G	G/G	(TA) <sub>6</sub> /(TA) <sub>6</sub>	FOLFIRI

a. MTHFR-977; b. XPD-751; c. GSTP1-105; d. XRCC1-399; e. UGT1A1\*28; f. high expression profiles; g. low expression profiles



## IV. 고 찰

전이성 대장암의 항암화학요법으로 이리노테칸이나 옥살리플라틴과 같은 세포독성약제 외에도 capecitabine 과 같은 경구용 5-FU 전구약물, bevacizumab, cetuximab 과 같은 표적치료제 등이 일차 약제로 쓰일 수 있으나 그 반응율은 40-60%, 정중생존기간은 2 년정도에 불과하다. 치료실패의 주된 원인은 내인성 또는 획득된 약제내성 때문으로 알려져 있다. 따라서 종양에 대한 치료에 대해 반응 또는 내성 여부에 대한 예측 표지자는 각각의 환자들에게 최적의 치료방법을 제시할 수 있다. 본 연구에서는 전이성 대장암의 일차약제로 가장 많이 쓰이는 옥살리플라틴과 이리노테칸에 대한 유전자 다형성을 통해 약제와 종양의 반응도와 의 관계를 분석해 보고 나아가 환자 개개인에 대한 항암화학요법에 대한 맞춤형치료를 해보고자 하였다. 이전에 시행된 일부의 연구들이 후향적으로 환자의 유전자 다형성을 분석하여 단순히 약제에 대한 종양의 반응도와 생존율을 비교하였다면 본 연구에서는 전향적 연구를 통해 환자의 유전자 다형성의 분포에 따라 약제를 선택하여 최대의 반응도를 이끌어낼 수 있는지의 여부를 확인하였다. 또한 전이성 대장암환자에서 항암화학요법을 3 주기 시행한 후 약제에 대한 반응도를 평가하여 약제의 유지 또는 교체를 결정하는 임상적 쓰임을 고려하여 본 연구에서도 항암화학요법을 3 주기 시행 후 반응도를 확인하였다. 이를 기반으로 하여 본 연구의 결과가 임상에 직접 적용 가능함을 보여주하고자 하였다.

본 연구에서는 맞춤항암화학치료 후 완전관해는 존재하지 않았고 부분관해는 43.3%를 보여 항암화학치료에 대한 반응율은 43.2%를 보였다. 일반적으로 전이성 대장암 환자에서 일차치료로서 옥살리플라틴 또는 이리노테칸을 투여하였을 때 완전관해와 부분관해를 합친 반응율이 40-50% 내외임을 감안할 때(de Gramont et al., 2000; Douillard et al., 2000; Goldberg et al., 2004) 결과는 비슷한 성적을 보였다. 이는 연구에 등록된 환자가 적어 통계학적으로 유의한 종양 반응도의 차이는 보이지 않은 것으로 생각된다. 또한 옥살리플라틴과 이리노테칸을 투여받은 각각의 대상 환자군에서 동형접합 돌연변이형이 모두 존재하지 않았고 해당 유전자형이 야생형일 때 약제를 선택하기 때문에 실제로 본 연구에서 맞춤화학치료로서 FOLFOX 또는 FOLFIRI 를 시행한 환자군에서 각각의 유전자 다형성과 종양의 반응도 사이에서 통계학적 의미를 구하기는 어려웠다. 그러나 유전자 다형성 분석을 통해 항암화학요법 중 유해반응으로 인해 치료가 중단되거나 약물 용량의 감량을 미리 예측하여 약제를 선택할 수 있고 약제 반응에 대한 불량한 예후에 대해 평가해 볼 수 있는 장점을 생각할 때 이 연구를 통해 향후 임상적 적용의 가능성을 제시할 수 있다고 생각한다.

TS 5'TPR 에 대한 본 연구대상환자들의 분포를 보면 2R/2R 야생형은 2 명, 4.5%에 그쳤으며 3R/3R 이형접합 돌연변이는 70.5%를 보였다. 이러한 결과는 이전에 보고된 연구와 비교하였을 때 인종적인 차이를 고려해야 할 필요가 있다. Stoehlmacher 등(Stoehlmacher et al., 2004)이 보고한 바에 따르면 TS 5'TPR 의 분포는 백인에서는 2R/2R 이 16%, 2R/3R 이 45%, 3R/3R 이 39%이나 아시아인에서는 2R/2R 은 존재하지 않았고 2R/3R 이 27%, 3R/3R 이 73%를

보였다. Lurje 등(Lurje et al., 2008)도 이와 비슷한 결과를 보였는데 26 명의 환자 중 2R/2R 야생형은 역시 존재하지 않았으며 인종적 차이( $p=0.030$ )가 존재함을 보고하였다. 따라서 야생형이 적은 수로 분포하는 아시아인에서 TS 5'TPR 다형성에 따른 정확한 예후를 비교하기 쉽지 않은 상황이다. 3R/3R 돌연변이가 5-FU 를 포함한 항암화학치료에서 나쁜 예후를 보인다는 대부분의 연구들(Iacopetta et al., 2001; Kawakami et al., 2001; Pullarkat et al., 2001; Villafranca et al., 2001; Kawakami et al., 2005)과 상반되게 Jakobsen 등(Jakobsen et al., 2005)은 3R/3R 돌연변이를 가진 환자에서 5-FU 를 포함한 항암화학치료에 좋은 반응을 보인다고 보고하였다. 이러한 상반된 연구결과들은 G→C SNP 로 설명이 가능할 것으로 생각되며(Mandola et al., 2003; Marcuello et al., 2004a; Martinez-Balibrea et al., 2007; Lurje et al., 2008) 본 연구에서도 이 TS 5' SNP (G→C) 다형성을 함께 분석하여 반응도를 알아보았다. 그러나 높은 발현율을 보이는 환자군과 낮은 발현율을 보이는 환자군의 반응도는 차이를 보이지 않았으나 이는 맞춤형화학치료의 개념으로 약제를 선택하였으므로 단순히 TS 에 대한 다형성에 따른 환자군의 반응도 비교는 어렵다고 판단된다. 본 연구에서는 MTHFR-677 C/T 또는 T/T 돌연변이를 가진 환자군에서 진행병변이 더 많은 분포를 보임을 확인하였으나 통계학적 차이는 없었다. 또한 진행병변을 보인 12 명 중 MTHFR-677 의 돌연변이가 10 명에서 확인되었다. 몇몇의 연구에서 통계학적 차이는 없었으나 종양의 반응도, 재발시기 등과 관련되어있음이 보고되었고(Suh et al., 2006; Lurje et al., 2008) MTHFR 의 기능적 중요성이 발표되었음(Marcuello et al., 2006)을 감안하였을 때, 본 연구도 일치하는 결과로 생각해 볼 수 있다.

옥살리플라틴과 관련된 XPD-751, GSTP1-105, XRCC1-399 유전자 모두에서 동형접합 돌연변이는 발견되지 않았다. Stoehlmacher 등(Stoehlmacher et al., 2004)의 연구에서 보고한 이들 유전자의 인종간 차이를 살펴보면, 동형접합 돌연변이는 아시아인 11 명에서 각각 0 명(0%), 1 명(9%), 1 명(9%)으로 분포하고 있다. UGT1A1\*28 유전자 또한 TA7/TA7 동형접합 돌연변이는 존재하지 않았다. TA7/TA7 동형 접합체는 흑인에서 12-27%, 백인에서 5-15%의 분포를 보이는 반면 아시아인에서는 매우 낮은 1.2-5%의 분포를 보는 것으로 알려져 있다(Hall et al., 1999; Huang et al., 2000; Premawardhena et al., 2003; Yong et al., 2006). 오 등(Oh et al., 2007)이 한국인을 대상으로 한 UGT1A1\*28 의 유전자 다형성 분석에서도 TA7/TA7 은 존재하지 않았고 TA6/TA6 와 TA6/TA7 또한 본 연구와 비슷한 분포를 보였다. 옥살리플라틴과 이리노테칸과 연관된 유전자 다형성 분석에서 동형접합 돌연변이가 존재하지 않은 사실을 통해 한국인 전이성 대장암 환자에서 일차 치료로서 두 약제를 선택할 때 다른 인종과는 다른 적용을 할 수 있다고 생각된다. 즉 맞춤형화학치료로서 옥살리플라틴으로 항암화학요법을 시행함에 있어서는 대상 환자를 선택할 수 있는 폭이 넓어지는 장점이 있다고 볼 수 있으며, 이리노테칸에 대한 독성이 높다고 알려진 TA7/TA7 동형접합 돌연변이형(Liu et al., 2008; Palomaki et al., 2009)이 드문 국내의 환자분포는 약물 독성으로 인한 감량과 그로 인한 중양반응도 및 생존기간 감소를 피할 수 있어(Palomaki et al., 2009) 한국인을 포함한 아시아인에서 약물을 선택할 때 이점으로 작용할 수 있을 것이다.

일부 연구에서는 UGT1A1\*28 의 다형성은 이리노테칸 투여 후 중양의 반응도와 관련이 없으며 약물에 대한 독성과도 연관이 없다고 보고되고 있다(Oh

et al., 2007; Liu et al., 2008; Schulz et al., 2009). 이러한 상반된 결과가 보고되는 이유에 대해 Palomaki 등(Palomaki et al., 2009)은 TA7/TA7 과 이리노테칸과 관련된 독성 및 유해효과로 인해 임상에서 약물을 감량하게 되고 이로 인해 상대적으로 야생형에서 종양 반응도가 높게 나타날 수 있다고 보았다. 만약 약물 감량이 없다면 동형접합 돌연변이의 경우 활성화 물질인 SN-38 의 비활성화를 늦출 수 있어 환자의 독성반응은 증가하지만 반대로 종양의 반응도는 높아진다고 하였다. 결국 UGT1A1\*28 의 다형성과 반응도간의 직접적인 연관성을 현재로서는 명확히 하기 어렵지만 임상에서 이리노테칸의 독성반응으로 인하여 약물을 감량하는 것은 흔히 접하는 문제이므로 여전히 UGT1A1\*28 의 다형성 여부는 전이성 대장암의 항암화학요법에서 중요한 역할을 한다고 생각된다.

본 연구를 통해 전이성 대장암 환자에서 유전자 다형성 분석을 통한 맞춤형화학치료는 종양의 반응도는 이전에 보고된 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 모든 환자에서 쓰인 5-FU 에 대한 유전자인 TS, MTHFR-977 에 대한 다형성은 반응도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나 MTHFR-977 은 통계학적 의의는 없었으나 다형성의 경우 종양의 반응도가 불량한 환자가 더 많이 분포하고 있었다. 또한 옥살리플라틴과 이리노테칸에 대한 유전자 다형성의 경우 인종간 분포의 차이로 인해 본 연구에서는 동형접합 돌연변이가 존재하지 않았다. 이를 통해 한국인 전이성 대장암 환자에서 일차 치료로서 두 약제를 선택할 때 다른 인종과는 다른 적용이 가능하며 이에 대해 향후 더 많은 환자에서 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 전이성 대장암 환자에서 치료 시작 전에 일차치료 약물로 가장 많이 선택되는 5-FU, 옥살리플라틴, 이리노테칸에 대한 유전자 다형성을 분석하였다. 전향적으로 약제를 선택하여 시행한 일차치료는 이전의 다른 연구들과 비슷한 반응율을 보였으며, 유전자 다형성의 인종간 분포 차이로 인하여 한국인 특유의 분포상태를 확인할 수 있었다. 이를 통해 약물의 독성 반응 및 전이성 대장암의 불량한 예후를 예측할 수 있도록 연구를 진행할 필요가 있으며 이를 통해 전이성 대장암 환자들에게 향후 유전자 다형성에 기반한 맞춤형암치료의 가능성을 제시할 수 있을 것이라 생각된다.



## 참고문헌

1. Cohen V, Panet-Raymond V, Sabbaghian N, Morin I, Batist G, Rozen R: Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 9: 1611-1615, 2003
2. de Gramont A, Figer 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 18: 2938-2947, 2000
3. Derwinger K, Wettergren Y, Odin E, Carlsson G, Gustavsson B: A study of the MTHFR gene polymorphism C677T in colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer* 8: 43-48, 2009
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000
5. Etienne MC, Formento JL, Chazal M, Francoual M, Magne 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

6. Fernandez-Contreras ME, Sanchez-Hernandez JJ, Gonzalez E, Herraes B, Dominguez I, Lozano M, Garcia De Paredes ML, Munoz A, Gamallo C: Combination of polymorphisms within 5' and 3' untranslated regions of thymidylate synthase gene modulates survival in 5 fluorouracil-treated colorectal cancer patients. *International journal of oncology* 34: 219-229, 2009
7. Fernandez-Peralta AM, Daimiel L, Nejda N, Iglesias D, Medina Arana V, Gonzalez-Aguilera JJ: Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy. *International journal of colorectal disease* 25: 141-151, 2010
8. 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, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22: 23-30, 2004
9. Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, Zhou W, Su L, Wain JC, Lynch TJ, Neuberg DS, Christiani DC: XPD and XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22: 2594-2601, 2004
10. Hall D, Ybazeta G, Destro-Bisol G, Petzl-Erler ML, Di Rienzo A: Variability at the uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 promoter in human populations and primates. *Pharmacogenetics* 9: 591-599, 1999
11. Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, Howard GC, Wolf CR: Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 18: 641-644, 1997

12. Hayes JD, Pulford DJ: The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* 30: 445-600, 1995
13. Huang CS, Luo GA, Huang ML, Yu SC, Yang SS: Variations of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene in healthy Taiwanese. *Pharmacogenetics* 10: 539-544, 2000
14. Iacopetta B, Grieu F, Joseph D, Elsaleh H: A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *British journal of cancer* 85: 827-830, 2001
15. Jakobsen A, Nielsen JN, Gyldenkerne N, Lindeberg J: Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in normal tissue as predictors of fluorouracil sensitivity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23: 1365-1369, 2005
16. Jones BA, Christensen AR, Wise JP, Sr., Yu H: Glutathione S-transferase polymorphisms and survival in African-American and white colorectal cancer patients. *Cancer epidemiology* 33: 249-256, 2009
17. Karlberg M, Ohrling K, Edler D, Hallstrom M, Ullen H, Ragnhammar P: Prognostic and predictive value of thymidylate synthase expression in primary colorectal cancer. *Anticancer research* 30: 645-651, 2010
18. Kawakami K, Graziano F, Watanabe G, Ruzzo A, Santini D, Catalano V, Bisonni R, Arduini F, Bearzi I, Cascinu S, Mureto P, Perrone G, Rabitti C, Giustini L, Tonini G, Pizzagalli F, Magnani M: Prognostic role of thymidylate synthase polymorphisms in gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer*

19. Kawakami K, Salonga D, Park JM, Danenberg KD, Uetake H, Brabender J, Omura K, Watanabe G, Danenberg PV: Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 7: 4096-4101, 2001
20. Kawakami K, Watanabe G: Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer research* 63: 6004-6007, 2003
21. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K: Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer research* 51: 4187-4191, 1991
22. Kim SH, Kwon HC, Oh SY, Lee DM, Lee S, Lee JH, Roh MS, Kim DC, Park KJ, Choi HJ, Kim HJ: Prognostic value of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase pi for 5-FU/oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer. *American journal of clinical oncology* 32: 38-43, 2009
23. Kweekel DM, Gelderblom H, Antonini NF, Van der Straaten T, Nortier JW, Punt CJ, Guchelaar HJ: Glutathione-S-transferase pi (GSTP1) codon 105 polymorphism is not associated with oxaliplatin efficacy or toxicity in advanced colorectal cancer patients. *European journal of cancer* 45: 572-578, 2009
24. Liang J, Jiang T, Yao RY, Liu ZM, Lv HY, Qi WW: The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 66: 493-500, 2010

25. Little J, Sharp L, Duthie S, Narayanan S: Colon cancer and genetic variation in folate metabolism: the clinical bottom line. *The Journal of nutrition* 133: 3758S-3766S, 2003
26. Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Wang WS: UGT1A1\*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 112: 1932-1940, 2008
27. Lunn RM, Helzlsouer KJ, Parshad R, Umbach DM, Harris EL, Sanford KK, Bell DA: XPD polymorphisms: effects on DNA repair proficiency. *Carcinogenesis* 21: 551-555, 2000
28. Lurje G, Zhang W, Yang D, Groshen S, Hendifar AE, Husain H, Nagashima F, Chang HM, Fazzone W, Ladner RD, Pohl A, Ning Y, Iqbal S, El-Khoueiry A, Lenz HJ: Thymidylate synthase haplotype is associated with tumor recurrence in stage II and stage III colon cancer. *Pharmacogenetics and genomics* 18: 161-168, 2008
29. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B, Bock KW, Bairoch A, Belanger A, Fournel-Gigleux S, Green M, Hum DW, Iyanagi T, Lancet D, Louisot P, Magdalou J, Chowdhury JR, Ritter JK, Schachter H, Tephly TR, Tipton KF, Nebert DW: The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics* 7: 255-269, 1997
30. Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S, Cesarone G, Yu MC, Lenz HJ, Ladner RD: A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer research* 63: 2898-2904, 2003
31. Marcuello E, Altes A, del Rio E, Cesar A, Menoyo A, Baiget M: Single nucleotide polymorphism in the 5' tandem repeat sequences of thymidylate synthase gene

- predicts for response to fluorouracil-based chemotherapy in advanced colorectal cancer patients. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 112: 733-737, 2004a
32. Marcuello E, Altes A, Menoyo A, Del Rio E, Gomez-Pardo M, Baiget M: UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *British journal of cancer* 91: 678-682, 2004b
  33. Marcuello E, Altes A, Menoyo A, Rio ED, Baiget M: Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: genomic predictors of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy? *Cancer chemotherapy and pharmacology* 57: 835-840, 2006
  34. Martinez-Balibrea E, Manzano JL, Martinez-Cardus A, Moran T, Cirauqui B, Catot S, Taron M, Abad A: Combined analysis of genetic polymorphisms in thymidylate synthase, uridine diphosphate glucuronosyltransferase and X-ray cross complementing factor 1 genes as a prognostic factor in advanced colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil plus oxaliplatin or irinotecan. *Oncology reports* 17: 637-645, 2007
  35. Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, Xie R, Baker SD, Verweij J, Sparreboom A, McLeod HL: Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 9: 3246-3253, 2003
  36. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B: Genetic variation in bilirubin UPD-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 347: 578-581, 1996
  37. Moscow JA, Townsend AJ, Cowan KH: Elevation of pi class glutathione S-transferase activity in human breast cancer cells by transfection of the GST pi gene

and its effect on sensitivity to toxins. *Molecular pharmacology* 36: 22-28, 1989

38. Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Matsuda M, Baba K, Matsuoka Y, Yamashita H, Fukuda M, Higuchi A, Satoh A, Mizumoto T, Hamamoto R: Thymidylate synthase levels as a therapeutic and prognostic predictor in breast cancer. *Anticancer research* 19: 5621-5626, 1999
39. Oh SY, Kim YB, Chun MS, Suh KW: The efficacy of UGT1A1 polymorphism in chemoradiation therapy using irinotecan in patients with locally advanced rectal cancer *Journal of the Korean Society of Coloproctology* 23: 344-349, 2007
40. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 5: 649-655, 1982
41. Palomaki GE, Bradley LA, Douglas MP, Kolor K, Dotson WD: Can UGT1A1 genotyping reduce morbidity and mortality in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan? An evidence-based review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 11: 21-34, 2009
42. Peters GJ, van der Wilt CL, van Groeningen CJ: Predictive value of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *European journal of cancer* 30A: 1408-1411, 1994
43. Peters GJ, van der Wilt CL, van Triest B, Codacci-Pisanelli G, Johnston PG, van Groeningen CJ, Pinedo HM: Thymidylate synthase and drug resistance. *European journal of cancer* 31A: 1299-1305, 1995
44. Pinedo HM, Peters GF: Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 6:

1653-1664, 1988

45. Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT, Verma IC, de Silva S, Arambepola M, Clegg JB, Weatherall DJ: The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. *Blood cells, molecules & diseases* 31: 98-101, 2003
46. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrod A, Warren R, Tsao-Wei D, Groshen S, Lenz HJ: Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *The pharmacogenomics journal* 1: 65-70, 2001
47. Qiu LX, Tang QY, Bai JL, Qian XP, Li RT, Liu BR, Zheng MH: Predictive value of thymidylate synthase expression in advanced colorectal cancer patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy: evidence from 24 studies. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 123: 2384-2389, 2008
48. Raijmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, Peters WH: Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *Journal of hepatology* 33: 348-351, 2000
49. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG: Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Seminars in oncology* 25: 4-12, 1998
50. Sanguedolce R, Vultaggio G, Sanguedolce F, Modica G, Li Volsi F, Diana G, Guereio G, Bellanca L, Rausa L: The role of thymidylate synthase levels in the prognosis and the treatment of patients with colorectal cancer. *Anticancer research* 18: 1515-1520, 1998
51. Schulz C, Heinemann V, Schalhorn A, Moosmann N, Zwingers T, Boeck S, Giessen



- C, Stemmler HJ: UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology* : WJG 15: 5058-5066, 2009
52. Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowitz F, Rennert G: Clinical implications of UGT1A1\*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer*, 2011
53. Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, Tai BC, Soo RA, Han HC, Ng SS, Tan WL, Zeps N, Joseph D, Diasio RB, Iacopetta B: Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19: 915-919, 2008
54. Stoehmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, Lenz HJ: Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 94: 936-942, 2002
55. 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. *British journal of cancer* 91: 344-354, 2004
56. Suh KW, Kim JH, Kim do Y, Kim YB, Lee C, Choi S: Which gene is a dominant predictor of response during FOLFOX chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer, the MTHFR or XRCC1 gene? *Annals of surgical oncology* 13: 1379-1385, 2006
57. Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Araki J, Mifuji R, Itani T,

- Kuroda M, Sato H, Kaito M, Adachi Y: Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *Journal of gastroenterology and hepatology* 19: 1023-1028, 2004
58. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22: 229-237, 2004
59. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, Garcia-Foncillas J, Azinovic I, Martinez E, Illarramendi JJ, Arias F, Martinez Monge R, Salgado E, Angeletti S, Brugarolas A: Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19: 1779-1786, 2001
60. Weaver DA, Crawford EL, Warner KA, Elkhairi F, Khuder SA, Willey JC: ABCC5, ERCC2, XPA and XRCC1 transcript abundance levels correlate with cisplatin chemoresistance in non-small cell lung cancer cell lines. *Molecular cancer* 4: 18, 2005
61. Yeh KH, Shun CT, Chen CL, Lin JT, Lee WJ, Lee PH, Chen YC, Cheng AL: High expression of thymidylate synthase is associated with the drug resistance of gastric carcinoma to high dose 5-fluorouracil-based systemic chemotherapy. *Cancer* 82: 1626-1631, 1998
62. Yong WP, Innocenti F, Ratain MJ: The role of pharmacogenetics in cancer therapeutics. *British journal of clinical pharmacology* 62: 35-46, 2006

**Tailored Chemotherapy Based on Genomic Polymorphisms for  
Metastatic Colorectal Cancer treated with 5-Fluorouracil Plus  
Oxaliplatin or Irinotecan in Korean patients**

Ok Joo Paek

Department of Medical Science  
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Kwang Wook Suh)

**Background:** Despite the increasing development of novel molecular targeted agents against tumors such as the ones in colorectal cancer, treatment of this malignancy is still based on chemotherapeutic agents, with 5-fluorouracil plus oxaliplatin (FOLFOX) or irinotecan (FOLFIRI) combinations being most widely used in first-line treatment. The aim was to assess the clinical response of tailored chemotherapy prospectively based on genomic polymorphisms for metastatic colorectal cancers treated with FOLFOX or FOLFIRI.

**Methods:** Peripheral blood samples were obtained from metastatic colorectal cancer patients prior to chemotherapy. The polymerase chain reaction-based RFLP technique was used to analyze the thymidylate synthase (TS), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), xeroderma pigmentosum group D (XPD), glutathione S-transferase P1 (GSTP1), X-ray

cross complementing factor 1 (XRCC1), and uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A1\*28). Patients with wild type XPD-751, GSTP1-105, and XRCC1-399 were treated with FOLFOX regimen and the others with wild type UGT1A1\*28 were treated with FOLFIRI regimen. After completion of those 3 cycles, responses to the chemotherapy were evaluated.

**Results:** A total of 44 patients were registered. Thirty two patients were treated with FOLFOX regimen and 12 patients with FOLFIRI regimen. No complete responses were observed in both groups. Partial response and stable disease were observed in 32 patients (72.7%). Analyses of the XPD-751, GSTP1-105, XRCC1-399, and UGT1A1\*28 polymorphisms revealed that no patients showed homozygous mutations. The TS and MTHFR-977 polymorphisms were not significant in predicting responses. The FOLFOX regimen resulted in a progression in eight out of 32 patients (25%). In FOLFIRI regimen, four out of 12 patients were progressed (33.3%). Among 12 patients in progression, polymorphisms in MTHFR-977 were observed in 10 patients.

**Conclusion:** The prospective selection of chemotherapy based on genomic polymorphisms in patients with metastatic colorectal cancers showed a similar response rate and distinct racial distribution of the polymorphisms. This study demonstrates the possibility of tailored chemotherapy based on genomic polymorphism for a metastatic colorectal cancer in Korean patients.

---

Key words: Colorectal cancer, Polymorphism, Tailored chemotherapy, Oxaliplatin, Irinotecan