

微衛星不穩定性 在大腸直腸癌治療的角色 及免疫腫瘤學的未來性

撰稿/高雄醫學大學附設醫院王照元副院長與大腸直腸外科蔡祥麟醫師

某些腫瘤包括大腸直腸癌的致癌過程有可能是導因錯配修復 (Mismatch Repair) 系統的缺失，而造成核糖核酸 (DNA) 的微衛星不穩定性 (Microsatellite Instability, MSI) 所引起。微衛星不穩定性是在1993年第一次被提出，而大腸直腸癌中約有15%的病人已經被確認與微衛星的不穩定性有關。

微衛星不穩定性在診斷遺傳性非息肉性結直腸癌 (也稱為林奇症候群, Lynch Syndrome) 上扮演重要的角色。更甚者，微衛星不穩定性的大腸直腸癌會有較好的預後，並且對於以氟尿嘧啶為基礎 (Fluorouracil-Based) 的輔助性化療 (Adjuvant Chemotherapy) 則有抗藥性。微衛星不穩定性在臨床上主要應用於第二期的大腸癌病人，而對於第三期大腸癌患者，則目前仍無定論。

二種微衛星不穩定性檢測方法

聚合酶連鎖反應法 (PCR-Based Method)，利用五個微衛星的標記。其中含二個單核苷酸 (BAT-25, BAT-26) 及三個雙核苷酸 (D2S123, D5S346與D17S250)。五個標記中有任何二個以上不穩定，就可以稱為高度的微衛星不穩定 (MSI-H)，有任何一個不穩定，則為低度微衛星不穩定 (MSI-L)。若五個都穩定則稱為微衛星穩定者 (MSS)。

免疫組織染色法 (Immunohistochemistry)，主要是針對四種錯配修復蛋白 (MLH1, MSH2, MSH6及PMS2) 進行檢測。若有任何一個蛋

白的缺失，則為高度的微衛星不穩定 (MSI-H)；若四個蛋白都無缺失，則可認為低度微衛星不穩定 (MSI-L) / 微衛星穩定者 (MSS)。

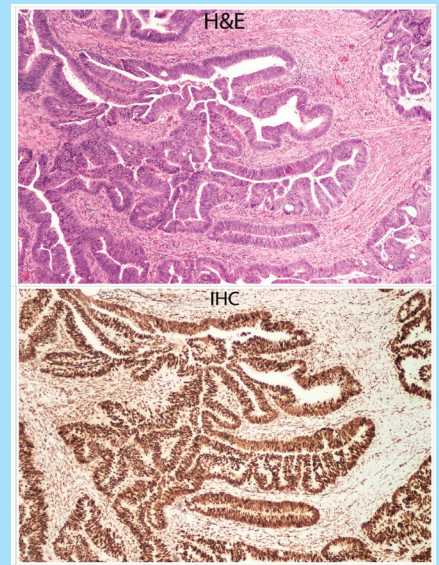
不管是以聚合酶連鎖反應法還是免疫組織染色法來檢測MSI，其敏感性可以達90%以上，而特異性則可接近100%。但是相對而言，免疫組織染色法是一個較簡單快捷又不昂貴的方法。

微衛星不穩定性在臨床上的應用

目前而言，在臨床上，MSI在大腸直腸癌上主要應用於林奇症候群的診斷。針對以5-氟尿嘧啶為主的輔助性化學治療的預後評估及效果的預測，尤其是第二期的大腸癌病人。目前的NCCN治療準則中，也建議年紀在七十歲以下的大腸直腸癌病患，必須檢測其MSI的狀態。

免疫腫瘤學的未來

免疫腫瘤學目前已經漸漸成為癌症治療上的顯學。過去十年，標靶治療的成功振奮人心。然而，醫學界無法以此為滿足，因為標靶治療只能延長病患生命。隨著治療方法的演進，大家從原來只看癌細胞，發展到將視線轉移到了人體自身最強大的武器“免疫系統”。直至2011年，免疫學開始應用於癌症上的治療，被《Science》(科學)期刊榮稱為重大發展的一年。持續到今天，“免疫腫瘤學 (Immune-Oncology/I-O)”已變成最



林奇症候群檢測結腸癌組織：上圖顯示常規H&E染色；下圖顯示了用於錯配修復蛋白的免疫組織化學 (IHC) 染色 (如 MLH2, MSH2, MSH6, PMS2)。

眾所矚目的課題，帶給醫師有治癒癌症或是病患長期存活的希望。

褐藻醣膠的輔助療效

在癌症治療的過程中，除了化療藥物或是標靶藥物的進步可以延長病患的生命外，一些輔助性的食品或是營養品也許也有某些輔助上的效果。例如，最近刊登在《Marine Drugs》期刊上有關小分子褐藻醣膠，對於轉移性大腸直腸癌病人在接受化學治療及標靶治療的同時，在疾病控制率 (Disease-Control Rate) 方面是有所助益的，但是其確切作用和機轉，則仍然需要更深入的探討。

癌症的治療是一條漫長而艱辛的道路，隨著人類科技的進步，希望有朝一日能發展出早期篩選的機制，以及預防癌症機制的產生。而對於已經產生癌症的病患，也希望能有更佳的藥物治療，或輔助性的食品。■