

# 自噬基因多型性與攝護腺癌接受攝護腺根除術後再復發之關係

姜宏治<sup>1</sup>、黃書彬<sup>2</sup>、黃昭淵<sup>3</sup>、余家政<sup>4</sup>、林嘉祥<sup>5</sup>、鮑柏穎<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>中國醫藥大學藥學系、<sup>2</sup>高雄醫學大學附設中和紀念醫院泌尿科、<sup>3</sup>臺灣大學附設醫院泌尿部、  
<sup>4</sup>高雄榮民總醫院泌尿外科、<sup>5</sup>義大醫院泌尿科

## 摘要

攝護腺癌是男性常見的疾病，臨床上對於早期攝護腺癌多以攝護腺根除術 (radical prostatectomy) 治療，但仍有一部分患者於術後有攝護腺特異性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 再次上升的現象，即癌症復發。單一核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 確實會影響攝護腺癌細胞之生長與疾病的發展，也被發現與經攝護腺手術切除後之攝護腺癌復發風險有關。

本篇研究納入 375 名經攝護腺根除術之早期攝護腺癌患者，並選定 7 個自噬相關基因 (*ATG5*、*ATG12*、*ATG16L1*、*BECN1*、*MAP1LC3B*、*SQSTM1*、*ULK1*)，經生存與風險分析發現確實與 PSA 復發有關。

## 前言

自噬 (autophagy) 是生命體之一代謝機制，幫助細胞或生命體度過缺少營養或元素的時期、清除受損或老化的胞器、調控免疫反應等。與自噬相關的基因也在研究中被發現與許多癌細胞之生長有關。自噬過程包含許多步驟，其中自噬小體 (autophagosome) 的形成尤為重要，因此由調控此構造生成之路徑中挑選較具代表性的基因，於對象進行基因變異與其復發狀況的關聯分析。

## 方法

由 1000 Genomes 資料庫取得各基因單一核苷酸多型性清單，並以 Haploview 軟體挑出 40 個自噬基因上之標籤單一核苷酸多型性 (tag SNP)，進行基因變異的鑑定。以 Kaplan-Meier 法進行生存分析，並使用 Cox regression 觀察不同基因型間的風險差異。

分析利用 IBM SPSS Statistics 19 統計軟體。

## 結果

Table 1. 臨床資料及各病理因子與復發之關係

	BCR	No BCR	P
No. of patients	145	227	
Mean age (SD), y	66.10 (6.0)	65.17 (6.3)	0.160
BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	24.60 (2.9)	24.52 (2.6)	0.815
PSA (SD), ng/mL	23.58 (21.0)	12.68 (15.4)	<0.001
Stage, n (%)			
Localized	63 (45.3)	183 (82.1)	<0.001
Locally advanced	76 (54.7)	40 (17.9)	
Gleason Score, n (%)			
2-7	114 (80.3)	210 (94.2)	<0.001
8-10	28 (19.7)	13 (5.8)	
Surgical margin, n (%)			
Negative	58 (55.8)	133 (85.3)	<0.001
Positive	46 (44.2)	23 (14.7)	

SD, standard deviation. PSA, prostate-specific antigen. BMI, body mass index. BCR, biochemical recurrence.

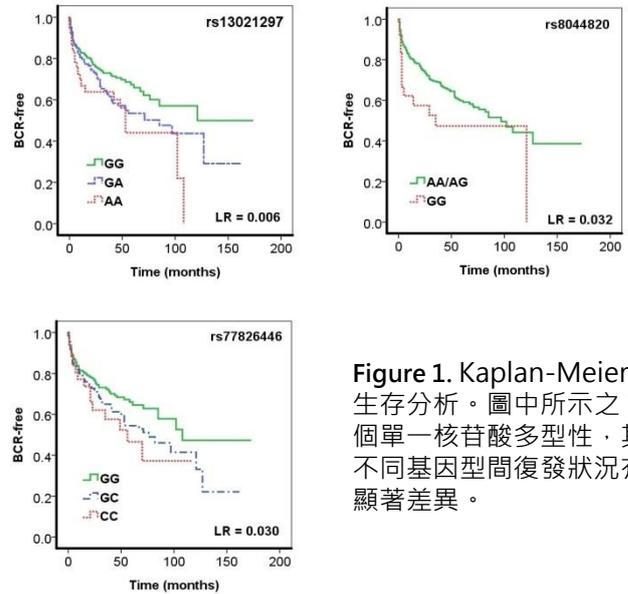


Figure 1. Kaplan-Meier 生存分析。圖中所示之 3 個單一核苷酸多型性，其不同基因型間復發狀況有顯著差異。

Table 2. 最適模型之 Log-rank 值與風險比值

SNP	Genotype	No. of patients	Log-rank	HR* (95% CI)	P
<i>ATG16L1</i>	GG	184	0.016	1.000	
rs13021297	GA/AA	184		1.787 (1.157-2.759)	0.009
<i>MAP1LC3B</i>	AA/AG	335	0.032	1.000	
rs8044820	GG	24		2.767 (1.246-6.147)	0.012
<i>SQSTM1</i>	GG	182	0.037	1.000	
rs77826446	GC/CC	187		1.605 (1.031-2.498)	0.036
No. of risk genotype					
	0	82	0.001	1.000	
	1	173		1.790 (0.916-3.495)	0.088
	2-3	100		3.067 (1.559-6.037)	0.001

HR, hazard ratio.

\* Adjusted: age, preoperative prostate-specific antigen, Gleason score, stage, surgical margin, nodal invasion.

經 Cox regression 分析，若帶有 rs13021297 之 GA 或 AA 基因型，復發風險為 GG 的 1.787 倍；帶有 rs8044820 之 GG 基因型，復發風險為 AA 或 AG 的 2.767 倍；帶有 rs77826446 之 GC 或 CC 基因型，復發風險為 GG 的 1.605 倍 ( $P$  值皆小於 0.05)。

Table 2 下方為統計單一核苷酸多型性之加總效果，可發現在此 3 個 SNP 中，若患者帶有 2 至 3 個風險基因型 (risk genotype)，復發風險為不帶任何風險基因型之 3.067 倍，且此結果有統計之顯著性 ( $P=0.001$ )。

## 結論

此結果顯示自噬小體形成相關基因上之單一核苷酸多型性與早期攝護腺癌患者經攝護腺根除術後之復發有關，而其詳細機轉與蛋白質間相互作用需要更進一步的研究。