

UGT1A1 基因多态性在 FOLFIRI 方案二线治疗转移性结直肠癌中的临床意义*

233004 安徽蚌埠 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科

吴 穷, 汪 蕊, 陈余清¹, 赵福友, 李玉梅, 杨 燕, 汪子书, 王效静¹, 闵生萍¹, 秦叔逵^{2,3}

【摘要】目的 探讨尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)1A1 基因多态性在 FOLFIRI 方案二线治疗转移性结直肠癌(mCRC)中的安全性和作为疗效预测指标的价值。**方法** 在 FOLFIRI 方案化疗前分离 mCRC 患者外周血中单核细胞,采用荧光定量 PCR-HRM 法测定 UGT1A1 基因型。根据 NCI CTC 3.0 和 RECIST 1.0 标准分别评价化疗的不良反应和疗效,并分析 UGT1A1 基因多态性与不良反应和近期有效率(RR)的关系。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验分析 UGT1A1 基因型对无进展生存期(PFS)的影响。**结果** 38 例患者中,UGT1A1 * 28 位点的野生型(TA6/6)有 31 例(81.6%),杂合突变型(TA6/7)2 例(5.3%),纯合突变型(TA7/7)5 例(13.2%);UGT1A1 * 6 位点的野生型(G/G)有 28 例(73.7%),杂合突变型(G/A)8 例(21.1%),纯合突变型(A/A)2 例(5.3%)。在 3~4 级延迟性腹泻和中性粒细胞减少的发生率方面,UGT1A1 * 28 的野生型(TA6/6)显著低于 TA6/7 和 TA7/7 基因型($P < 0.05$),UGT1A1 * 6 的野生型(G/G)也显著低于 G/A 和 A/A 基因型($P < 0.05$)。RR 和 PFS 在 UGT1A1 各种基因型之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在 FOLFIRI 方案二线治疗 mCRC 中,UGT1A1 * 28 位点和 UGT1A1 * 6 位点突变可以作为严重的延迟性腹泻和中性粒细胞减少的预测指标,但 UGT1A1 基因多态性与疗效无关。

【关键词】 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1; 基因多态性; 伊立替康; 转移性结直肠癌
中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)11-0990-06

Clinical significance of UGT1A1 gene polymorphisms on FOLFIRI regimen as second-line treatment in metastatic colorectal cancer

WU Qiong, WANG Rui, CHEN Yuqing, ZHAO Fuyou, LI Yumei, YANG Yan, WANG Zishu, WANG Xiaojing, MIN Shengping, QIN Shukui. Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

Corresponding author: QIN Shukui, E-mail: qinsk2012@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To investigate uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UGT) 1A1 gene polymorphism as the predictor of safety and efficacy of FOLFIRI regimen as second-line treatment in metastatic colorectal cancer(mCRC) patients. **Methods** Peripheral blood mononuclear cells from the mCRC patients were separated before FOLFIRI chemotherapy and the UGT1A1 genotypes were determined by the fluorescence quantitative PCR-HRM method. The side effects and tumor response were evaluated using NCI-CTC 3.0 and RECIST 1.0 criterion, respectively. The correlation between UGT1A1 gene polymorphisms and side effects or objective response rate(ORR) was subsequently analyzed. Progression free survival(PFS) was recorded and survival analysis was carried out by Kaplan-Meier method for the impact of genotypes on PFS. **Results** The UGT1A1 genotypes in 38 consecutive patients were as follows: UGT1A1 * 28 homozygous wild-type TA6/6(31 cases, 81.6%), heterozygous mutant-type TA6/7(2 cases, 5.3%), homozygous mutant-type TA7/7(5 cases, 13.2%); UGT1A1 * 6 wild-type G/G(28 cases, 73.7%), heterozygous mutant-type G/A(8 cases, 21.1%), homozygous mutant-type A/A(2 cases, 5.3%). For the incidence rate of grade 3 to 4 delayed diarrhea and neutropenia, the rates were significantly lower in patients of UGT1A1 * 28 TA6/6 wide-type genotype than those of TA6/7 and TA7/7 mutant-type genotypes($P < 0.05$). The rate was significantly lower in patients of UGT1A1 * 6 G/G genotype than that of G/A and A/A mutant-

* 基金项目:安徽省科技攻关资助项目(12010402127;11010402169)

1 233004 蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科 安徽省呼吸病临床与基础重点实验室

2 210002 解放军八一医院全军肿瘤中心

3 通讯作者,E-mail;qinsk2012@yahoo.cn

type genotypes ($P < 0.05$). No significant difference of either ORR or PFS was observed among different genotypes ($P > 0.05$). **Conclusion** For FOLFIRI regimen as second-line chemotherapy in mCRC patients, the UGT1A1 *28 and UGT1A1 *6 locus mutations can be regarded as predictors for irinotecan-associated severe delayed diarrhea and neutropenia, whereas no association between UGT1A1 gene polymorphism and efficacy is observed.

【Key Words】 Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1; Gene polymorphism; Irinotecan; Metastatic colorectal cancer

伊立替康(CPT-11)为半合成水溶性喜树碱衍生物。CPT-11 或联合氟尿嘧啶(5-FU)/亚叶酸钙(LV)已成为转移性结直肠癌(mCRC)的标准化疗选择之一。CPT-11 在体内经多个代谢酶转化为7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)来发挥抗肿瘤活性。SN-38 通过肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)家族灭活为葡萄糖醛酸化 SN-38(SN-38G)。经 SN-38G 以胆汁的形式排入肠道并在肠道细菌 β 葡萄糖苷酸酶作用下又可转化成为有活性的 SN-38, 引发肠黏膜损伤及迟发性腹泻。肠道内的 UGTs 酶又可催化 SN-38 成为 SN-38G 来发挥解毒作用^[1-2]。可见,UGTs 酶与 CPT-11 的活性密切相关。有研究发现 UGT1A1 基因多态性能预测 CPT-11 的毒性反应^[3],但目前尚有争议。本研究在皖北地区 mCRC 患者中,考察了 UGT1A1 基因多态性作为 FOLFIRI 方案二线治疗的安全性和疗效预测指标的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集蚌埠医学院第一附属医院 2011 年 12 月至 2012 年 12 月应用 FOLFIRI 方案二线化疗的 38 例 mCRC 患者。其中男性 27 例,女性 11 例;结肠癌 18 例,直肠癌 20 例;年龄范围 25 ~ 77 岁(中位年龄 55 岁)。入组标准:所有病例均经病理组织学或细胞学证实为 mCRC;一线未使用过含 CPT-11 的化疗方案;ECOG 评分为 0 ~ 1 分;预计生存时间 > 3 个月;中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$;ALT 和 AST ≤ 2.5 倍正常值(有肝脏转移者 ≤ 5 倍正常值);血总胆红素 ≤ 1.25 倍正常值;肌酐 ≤ 2.5 倍正常值;心电图基本正常。本研究通过本院伦理委员会批准,入组患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方案 所有患者接受 FOLFIRI 方案化疗,具体为:CPT-11 $180\text{mg}/\text{m}^2$,静滴 30 ~ 90min, d_1 ; LV $400\text{mg}/\text{m}^2$,静滴, d_1 ;5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$,继 LV 之后静脉注射, d_1 ;5-FU $1200\text{mg}/\text{m}^2$,静脉持续泵入 22 ~

24h, d_1 、 d_2 。2 周为 1 周期,直至疾病进展或出现不可耐受的毒副反应,或患者自动撤销知情同意书。因毒副反应不能化疗,至少延迟化疗 1 周,直至恢复以下标准(腹泻 < 1 级;黏膜炎 < 1 级;中性粒细胞减少 < 2 级;血小板减少 < 1 级或其他毒性反应 < 2 级)才开始下一周期化疗。当出现腹泻 > 3 级、黏膜炎 > 3 级、中性粒细胞减少 > 3 级、血小板减少 > 3 级或手足综合征 > 3 级的毒副反应时,将 CPT-11 和 5-FU 剂量下调至 80%。CPT-11 和 5-FU 减量后不再恢复原始剂量。

1.3 安全性和疗效评价 主要研究终点为药物不良反应,次要研究终点包括近期有效率(RR)和无进展生存期(PFS)。每个化疗周期第 1、7 天进行体格检查和实验室检查(包括全血细胞计数、肝肾功能、电解质等)。每个化疗周期结束后,记录药物剂量、体力状态和不良反应。根据美国国立癌症研究所毒性评价标准 NCI CTC 3.0 版对患者的毒副反应进行分级。每 6 周进行 CT 检查,依据实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.0 版进行肿瘤治疗疗效评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR 计算 RR,以 CR + PR + SD 计算疾病控制率(DCR)。PFS 为治疗开始至第一次发生疾病进展或任何原因所致死亡的时间。

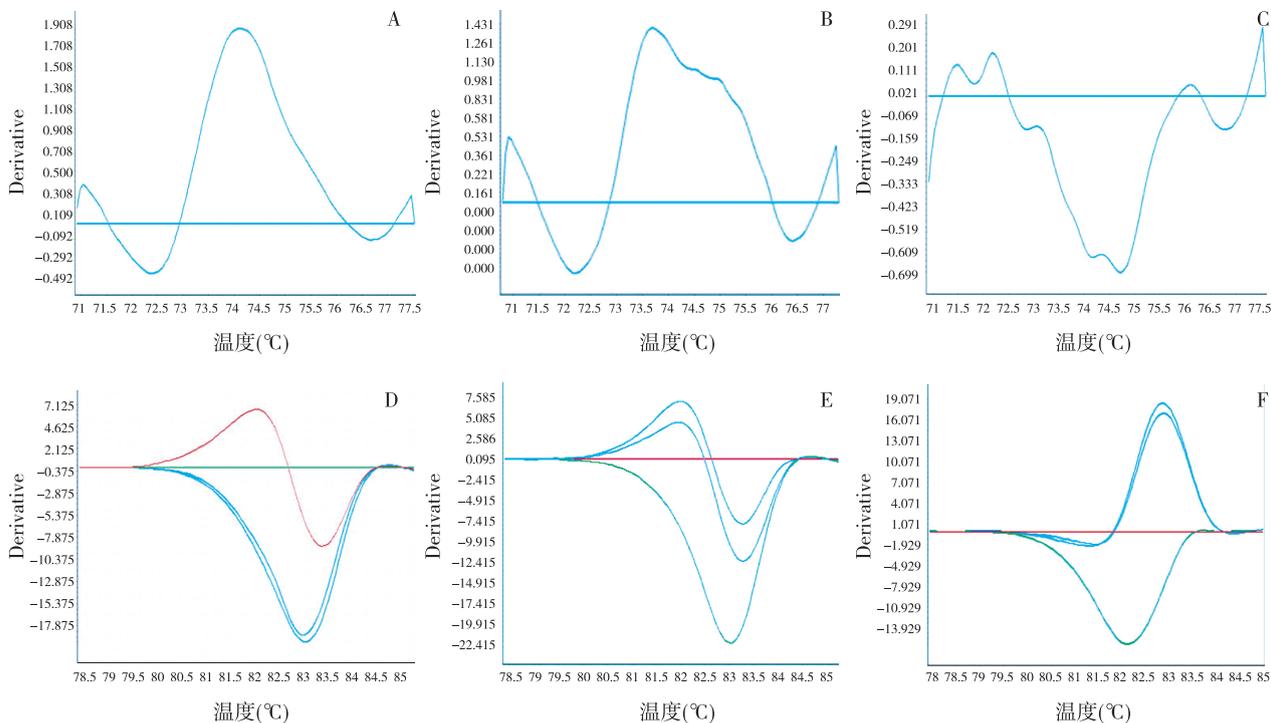
1.4 基因型测定 荧光定量 PCR-HRM 法测定 UGT1A1 基因型。具体方法为:FOLFIRI 方案化疗前采集患者外周血 2ml,使用 Roche 公司提取试剂盒(High Pure PCR Template Preparation Kit)提取基因组 DNA,并测定 DNA 纯度和含量(ND-1000 Spectrophotometer),用去离子水稀释至 $10\text{ng}/\mu\text{l}$ 。UGT1A1 基因多态性检测试剂盒(苏州为真生物医药科技有限公司)测定 UGT1A1 基因型,荧光定量 PCR 仪为罗氏公司产品(LightCycler[®] 480,德国)。PCR 反应体系($20\mu\text{l}$)包括: $2\mu\text{l}$ 基因组 DNA 或对照样本, $10\mu\text{l}$ $2 \times$ MicroDiag Reaction Mix, $0.2\mu\text{l}$ DNA 聚合酶,7.8 μl 纯化水。PCR 扩增反应条件:预变性(95°C 5min);扩增(95°C 10s, 60°C 15s, 72°C 25s,50 个循环);溶解(95°C

1min, 40℃ 1min, 65℃ 1min, 95℃ 持续 25 次); 冷却 (40℃ 30s)。采用荧光定量 PCR 仪实时荧光等位基因辨别系统对测定结果进行分析。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 13.0 版统计软件进行处理。计数资料比较用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 生存比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UGT1A1 基因多态性分布 应用荧光定量 PCR-HRM 法检测的 38 例患者中, 其中 UGT1A1 * 28 位点包括 31 例 (81.6%) 野生型 (TA6/6), 2 例 (5.3%) 杂合突变型 (TA6/7), 5 例 (13.2%) 纯合突变型 (TA7/7); UGT1A1 * 6 位点包括 28 例 (73.7%) 野生型 (G/G), 8 例 (21.1%) 杂合突变型 (G/A), 2 例 (5.3%) 纯合突变型 (A/A)。见图 1。



A: UGT1A1 * 28 TA6/6 野生型; B: UGT1A1 * 28 TA6/7 杂合突变型; C: UGT1A1 * 28 TA7/7 纯合突变型; D: UGT1A1 * 6 G/G 野生型; E: UGT1A1 * 6 G/A 杂合突变型; F: UGT1A1 * 6 A/A 纯合突变型

图 1 荧光定量 PCR 测定 UGT1A1 基因型

2.2 UGT1A1 基因型与不良反应的关系 38 例患者中, 9 例 (23.7%) 因发生 3~4 级延迟性腹泻进行剂量减量, 2 例停止化疗; 其中, 在 UGT1A1 * 28 TA6/6、TA6/7 和 TA7/7 基因型中的发生率分别为 12.9% (4/31)、50.0% (1/2) 和 80.0% (4/5), 后两种显著高于前者 ($P < 0.05$); 在 UGT1A1 * 6 G/A 和 A/A 基因型中的发生率分别为 62.5% (5/8) 和 50.0% (1/2), 也显著高于 G/G 野生型的 10.7% (3/28), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 38 例患者中, 12 例 (31.6%) 因发生 3~4 级中性粒细胞减少进行剂量减量, 1 例停止化疗; 其中, 在 UGT1A1 * 28 TA6/6 野生型 (22.6%, 7/31) 中的发生率低于

TA6/7 (50.0%, 1/2) 和 TA7/7 (80.0%, 4/5) 突变型 ($P < 0.05$), UGT1A1 * 6 G/G 野生型 (17.9%, 5/28) 中的发生率也低于 UGT1A1 * 6 G/A (75.0%, 6/8) 和 UGT1A1 * 6 A/A (50.0%, 1/2) 突变型 ($P < 0.05$)。其他不良反应如恶心、呕吐、贫血及血小板减少等在各基因型之间未发现明显差异。见表 1。

2.3 UGT1A1 基因型与疗效的关系 UGT1A1 * 28 的 TA6/6、TA6/7 和 TA7/7 基因型之间 RR、DCR 的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。UGT1A1 * 6 的 G/G、G/A 和 A/A 各基因型之间在 RR 和 DCR 的差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 UGT1A1 基因型与不良反应的关系[例(%)]

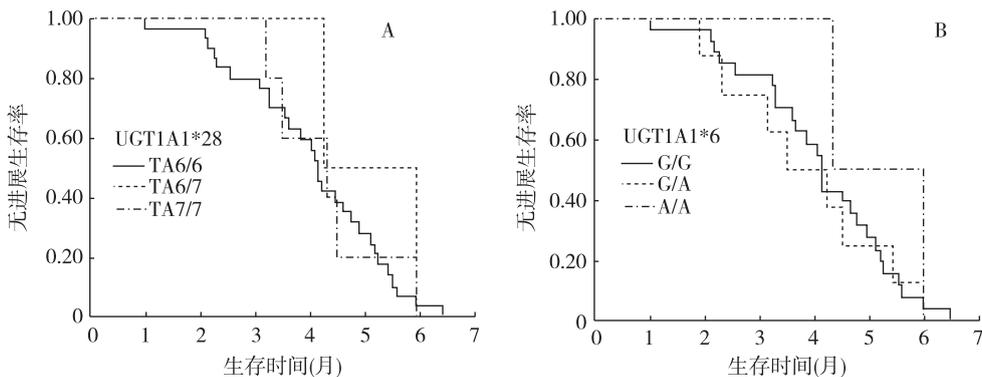
不良反应	UGT1A1 * 28			P	UGT1A1 * 6			P
	TA 6/6	TA 6/7	TA 7/7		G/G	G/A	A/A	
腹泻				<0.05				<0.05
0 级	17(54.9)	0(0)	0(0)		18(64.3)	2(25.0)	0(0)	
1~2 级	10(32.3)	1(50.0)	1(20.0)		7(25.0)	1(12.5)	1(50.0)	
3~4 级	4(12.9)	1(50.0)	4(80.0)		3(10.7)	5(62.5)	1(50.0)	
中性粒细胞减少				<0.05				<0.05
0 级	10(26.3)	1(50.0)	1(20.0)		10(35.7)	1(12.5)	1(50.0)	
1~2 级	14(45.2)	0(0)	0(0)		15(53.6)	2(25.0)	0(0)	
3~4 级	7(22.6)	1(50.0)	4(80.0)		5(17.9)	6(75.0)	1(50.0)	
贫血				>0.05				>0.05
0 级	20(64.5)	1(50.0)	3(60.0)		21(75.0)	6(75.0)	1(50.0)	
1~2 级	11(35.5)	1(50.0)	2(40.0)		7(25.0)	2(25.0)	1(50.0)	
3~4 级	0(0)	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	0(0)	
呕吐				>0.05				>0.05
0 级	16(51.6)	1(50.0)	2(40.0)		16(57.1)	5(62.5)	1(50.0)	
1~2 级	10(32.3)	1(50.0)	2(40.0)		10(35.7)	2(25.0)	1(50.0)	
3~4 级	5(16.1)	0(0)	1(20.0)		2(7.1)	1(12.5)	0(0)	
血小板减少				>0.05				>0.05
0 级	13(41.9)	0(0)	3(60.0)		18(64.3)	6(75.0)	1(50.0)	
1~2 级	16(51.6)	1(50.0)	1(20.0)		9(32.1)	1(12.5)	0(0)	
3~4 级	2(6.5)	1(50.0)	1(20.0)		1(3.6)	1(12.5)	1(50.0)	
厌食				>0.05				>0.05
0 级	13(41.9)	1(50.0)	2(40.0)		17(60.7)	3(37.5)	1(50.0)	
1~2 级	15(48.4)	1(50.0)	3(60.0)		9(32.1)	4(62.5)	1(50.0)	
3~4 级	3(9.7)	0(0)	0(0)		2(7.1)	1(12.5)	0(0)	
乏力				>0.05				>0.05
0 级	13(41.9)	0(0)	3(60.0)		14(50.0)	3(37.5)	0(0)	
1~2 级	17(54.9)	1(50.0)	1(20.0)		13(46.4)	4(50.0)	2(100.0)	
3~4 级	1(3.2)	1(50.0)	1(20.0)		1(3.6)	1(12.5)	0(0)	

表 2 UGT1A1 基因型与肿瘤治疗疗效的关系[例(%)]

客观疗效	UGT1A1 * 28			UGT1A1 * 6		
	TA 6/6	TA 6/7	TA 7/7	G/G	G/A	A/A
CR	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
PR	5(16.1)	0(0)	1(20.0)	4(14.3)	1(12.5)	1(50.0)
SD	13(41.9)	1(50.0)	2(40.0)	14(50.0)	3(37.5)	0(0)
PD	13(41.9)	1(50.0)	2(40.0)	10(28.6)	4(50.0)	1(50.0)
RR	5(16.1)	0(0)	1(20.0)	4(14.3)	1(12.5)	1(50.0)
DCR	20(64.5)	1(50.0)	3(60.0)	18(64.3)	4(50.0)	1(50.0)

2.4 UGT1A1 基因型对 PFS 的影响 UGT1A1 * 28 的 TA6/6、TA6/7 和 TA7/7 基因型的中位 PFS 分别为 4.0、4.2 和 4.3 个月,差异无统计学意义($P > 0.05$)。UGT1A1 * 6 的 G/G、G/A 和 A/A 基因型的中位 PFS

分别为 4.1 个月、3.5 个月和 4.3 个月,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。21 例未进行剂量下调或停止化疗患者的中位 PFS 为 4.5 个月,较进行剂量下调患者的 3.9 个月有延长趋势。见图 2。



A: UGT1A1 * 28; B: UGT1A1 * 6

图 2 UGT1A1 基因多态性对 PFS 的影响

3 讨论

UGT1A1 基因定位于 2q37, 该基因编码 UGT, 后者是一种 II 相代谢酶^[4]。UGT1A1 家族各基因单核苷酸多态性 (SNP) 在不同种族间存在明显差异^[5]。与欧美白种人相比, 亚洲人群 UGT1A1 * 28 基因多态性发生频率较低, 这可能是我国结直肠癌患者使用 CPT-11 药物腹泻发生频率低于欧美国家的主要原因^[6-7]。另一种基因多态性 UGT1A1 * 6 在亚洲人群中发生频率较高, 占 13% ~ 23%^[8]。UGT1A1 * 6 在功能上同 UGT1A1 * 28 类似, 可代替 UGT1A1 * 28 起到调节 UGT1A1 酶活性的作用, UGT1A1 * 6 突变基因型同样可增加 CPT-11 不良反应发生的风险^[9]。

本研究选取皖北地区 38 例 mCRC 患者, 通过荧光定量 PCR-HRM 法测定了外周血单核细胞中 UGT1A1 基因多态性情况。其中, UGT1A1 * 28 位点 TA6/6 野生型占 81.6%, TA6/7 杂合突变型占 5.3%, TA7/7 纯合突变型占 13.2%; UGT1A1 * 6 位点 G/G 野生型占 73.7%, G/A 杂合突变型占 21.1%, A/A 纯合突变型占 5.3%。本研究中 UGT1A1 * 6 位点基因型的检测情况与国内外文献报道的结果一致^[10-11], 但 UGT1A1 * 28 位点 TA7/7 纯合突变型占 13.2%, 高于国内相同研究的 0 ~ 5%^[7,12], 这可能与本研究入组样本量较少造成的偏倚有关。另外, 荧光定量 PCR-HRM 技术是一种准确、快速的 SNP 测定方法, 敏感性较高^[13]。

UGT1A1 参与了 CPT-11 的体内代谢, 其基因多态性可能与药物的安全性密切相关。有 III 期临床试验表明, UGT1A1 * 28 基因型能够增加 mCRC 患者发生严重粒细胞减少和腹泻的风险^[14], 但也有研

究发现 UGT1A1 * 28 基因型并不能很好地预测 CPT-11 治疗相关毒性^[15]。以上提示 UGT1A1 * 28 基因多态性作为 mCRC 患者应用 CPT-11 安全性预测指标的价值仍不确定。亚洲人群 UGT1A1 * 28 基因多态性发生频率较低, 但 UGT1A1 * 6 位点突变值得重视。日本和韩国的研究表明, UGT1A1 * 6 突变可使 UGT1A1 的葡萄糖醛酸化的能力显著下降, 纯合型突变 A/A 和杂合型突变 G/A 均显著增加了患者发生严重血液学毒性和腹泻的风险^[16-17]。本研究结果显示, UGT1A1 * 28 突变型 (TA6/7、TA7/7) 及 UGT1A1 * 6 突变型 (G/A、A/A) 均能增加 mCRC 患者发生严重延迟性腹泻和中性粒细胞减少的风险 ($P < 0.05$), 这与同类人群的研究结果一致。但因 SNP 分布和发生位点存在种族差异, 预测 CPT-11 毒性反应时需要综合考虑 UGT1A1 * 28 和 UGT1A1 * 6 两个位点的基因多态性。

UGT1A1 基因多态性作为 CPT-11 疗效预测的价值尚无统一结论。UGT1A1 突变型可导致 CPT-11 的活性代谢产物 SN-38 水平升高, 疗效有可能增加, 但多数临床试验表明 CPT-11 的疗效在 UGT1A1 基因型之间无明显差异^[18-19]。Shulman 等^[20] 发现 UGT1A1 纯合突变型的生存时间较野生型或杂合突变型缩短。本研究结果显示, 应用 FOLFIRI 方案二线治疗 mCRC, UGT1A1 基因型与 RR 和 PFS 无关, 这可能与 UGT1A1 突变型患者发生严重的毒副反应比例较高, 常常导致药物剂量下调或化疗疗程提前终止, 影响了患者的疗效有关。另外, 本研究发现未下调剂量、治疗时间长、体力状态好的患者的中位 PFS 有延长趋势。因此, 在预测疗效时不仅要考虑 UGT1A1 基因多态性, 还要考虑到药物剂量强度、治疗疗程以及联合用药等多种因素。

综上所述,对于采用 FOLFIRI 方案二线治疗的 mCRC 患者,UGT1A1 基因多态性与发生严重的迟发性腹泻和中性粒细胞减少密切相关,测定 UGT1A1 基因多态性有利于防治含有 CPT-11 化疗方案的毒副作用。UGT1A1 基因多态性尚无法预测以 CPT-11 为基础化疗方案的疗效,结果需要进一步扩大样本量加以证实。

参考文献

[1] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(8):1382 - 1388.

[2] 王 岩,葛飞娇,林 莉,等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康为主方案治疗晚期结直肠癌的毒性和疗效的相关性分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(11):961 - 966.

[3] Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, et al. Uridine diphosphateglucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy[J]. Cancer, 2006, 106(5): 1007 - 1016.

[4] Clarke DJ, Moghrabi N, Monaghan G, et al. Genetic defects of the UDP-glucuronosyltransferase-I (UGT1) gene that cause familial non-haemolytic unconjugated hyperbilirinemia [J]. Clin Chim Acta, 1997, 266(1):63 - 74.

[5] Kaniwa N, Kurose K, Jinno H, et al. Racial variability in haplotype frequencies of UGT1A1 and glucuronidation activity of a novel single nucleotide polymorphism 686C > T (P229L) found in an African-American[J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(3): 458 - 465.

[6] 王 岩,徐建明,沈 琳,等. 中国人尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶 1A 基因多态性与伊立替康毒性的相关性[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(12):913 - 916.

[7] Zhang A, Xing O, Qin S, et al. Intra-ethnic differences in genetic variants of the UGT-Glucuronosyltransferase 1A1 gene in Chinese populations[J]. Pharmacogenomics J, 2007, 7(5): 333 - 338.

[8] Desai AA, Innocenti F, Ratain MJ, et al. Pharmacogenomics: road to anti-cancer therapeutics nirvana[J]. Oncogene, 2003, 22(42):6621 - 6628.

[9] Han JY, Lim HS, Park YH, et al. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2009, 63(1): 115 - 120.

[10] Nakamura Y, Soda H, Oka M, et al. Randomized phase II trial

of irinotecan with paclitaxel or gemcitabine for non-small cell lung cancer: association of UGT1A1 * 6 and UGT1A1 * 27 with severe neutropenia [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(1):121 - 127.

[11] Jada SR, Lim R, Wong CI, et al. Role of UGT1A1 * 6, UGT1A1 * 28 and ABCG2 c. 421c > A polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients[J]. Cancer Sci, 2007, 98(9):1461 - 1467.

[12] 马 冬,张绪超,杨冬阳,等. 中国人 UGT1A1 * 28 的基因多态性以及其与伊立替康毒性和疗效的关系[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2011, 32(4): 495 - 499.

[13] Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, et al. UGT1A1 * 28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. Cancer,2008, 112(9):1932 - 1940.

[14] Martinez-Balibrea E, Abed A, Martlnez-Cardas A, et al. UGT1A1 and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy[J]. Br J Cancer, 2010, 103(4):581 - 589.

[15] Stewart CF, Panetta JC, O'Shaughnessy MA, et al. UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 2594 - 2600.

[16] Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1 * 6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(2):136 - 142.

[17] Takano M, Kato M, Yoshikawa T, et al. Clinical significance of UDP-giucuronosyltransferase1A1 * 6 for toxicities of combination Chemotherapy with irinotecan and cispiatin in gynecologic cancers: a prospective multi-institutional study [J]. Oncology, 2009, 76(5): 315 - 321.

[18] McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrintestinal Intergroup Trial N9741[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3227 - 3233.

[19] Glinelius B, Garmo H, Berglund A, et al. Prediction of irinotecan and 5-fluorouracil toxicity and response in patients with advanced colorectal cancer[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(1):61 - 71.

[20] Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, et al. Clinical implications of UGT1A1 * 28 genotype testing in colorectal cancer patients[J]. Cancer, 2011, 117(14):3156 - 3162.

收稿日期:2013 - 05 - 28; 修回日期:2013 - 08 - 13