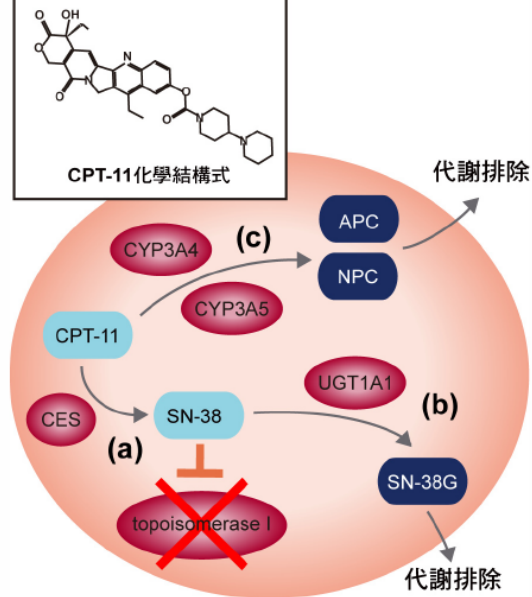


Irinotecan 化療毒性指標檢查

UGT1A1*28 SNP 鑑定



Irinotecan的作用機制

Irinotecan (抗癌藥, CPT-11) 是一種前驅藥物，在體內經酵素催化成有活性的 SN-38 之後，抑制細胞內的第一型去氧核糖核酸拓樸異構酶 (DNA topoisomerase I)，這是 Irinotecan 治療癌症的機制，但同時也是病患化療產生毒性的主要原因。在細胞內，SN-38 經由膽紅素尿苷二磷酸葡萄糖醣醛酸酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT1A1) 催化之後，便經由膽汁和尿液排出。

轉移性大腸直腸癌患者之 UGT1A1*28 基因多型性與 Irinotecan 治療結果之相關性				
項目	病人數量 (%)		p	
	TA6/TA6 (野生型)	TA6/TA7 或 TA7/TA7		
所有病人	102 (100)	26 (100)		
嗜中性白血球減少症				
第 0-2 級	97 (95.1)	12 (46.2)	<.01	
第 3-4 級	5 (4.9)	14 (53.8)		
嗜中性白血球減少症引發之發燒				
有	4 (3.9)	10 (38.5)	<.01	
無	98 (96.1)	16 (61.5)		
腹瀉				
第 0-2 級	96 (94.1)	19 (73.1)	<.01	
第 3-4 級	6 (5.9)	7 (26.9)		
因治療引發之毒性副作用而住院				
需要	9 (8.8)	13 (50)	<.01	
不需要	93 (91.2)	13 (50)		
因治療而引發之死亡				
有	2 (2.0)	3 (11.5)	<.01	
無	100 (98)	23 (88.5)		
Irinotecan 劑量減少				
需要	13 (12.7)	11 (42.3)	<.01	
不需要	89 (87.3)	15 (57.7)		

Cancer. 2008 May 1;112(9):1932-40.

發生毒性副作用的機率比 6/6 個 TA 重複的病患高很多。因此美國食品藥物管理局在 2006 年更新

基因多型性與 Irinotecan 的副作用

UGT1A1 中已發現許多基因多型性，其中，有些會影響 UGT1A1 的功能或表現量，因此會影響癌症病患接受 Irinotecan 的治療情形。Irinotecan 最主要的化療毒性為嗜中性白血球減少及腹瀉，而造成個體之間毒性程度不同的差異主要在於 UGT1A1 基因啟動子 (promoter) 中的一個基因多型性，其含有數量不等的 TA 重複，通常有 5 到 8 個 TA 重複，最常見的是 6 個，並且重複的數量越多，UGT1A1 蛋白質表現量就會降低，從而減低具細胞毒性的 SN-38 在細胞內的代謝速度，毒性副作用也就此產生了！一般人帶有 6/6 TA 重複，少數人則是 6/7 或 7/7 個 TA 重複，7 個 TA 重複的基因型被命名為 UGT1A1*28。許多研究發現，基因型為 7/7 或 6/7 個 TA 重複的病患，

了 Irinotecan 的藥品標示，其中建議若用藥前基因檢測結果為 *UGT1A1*28* 同型合子 (homozygote) 的病患，則應減少 Irinotecan 治療的起始劑量；而檢測結果若為 *UGT1A1*28* 異型合子 (heterozygote) 者，其使用 Irinotecan 治療後，產生嗜中性白血球減少之毒性反應的風險亦較高，也應特別注意這類病患。

應用藥物基因體學評估 Irinotecan 劑量並追蹤病患治療副作用

2006 年，美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration; FDA) 已經將 *UGT1A1*28* 基因多型性的資訊加入 Irinotecan 的藥品標示，建議病患使用 Irinotecan 前先瞭解自身是否帶有 *UGT1A1*28* 基因型，以協助決定病患的起始劑量 (*UGT1A1*28* 同型合子)，抑或於治療中特別注意其血液毒性副作用的發生 (*UGT1A1*28* 異型合子)。

2008 年由陽明大學、台北榮民總醫院等研究團隊共同發表的研究成果，也證實了台灣人 *UGT1A1*28* 基因型鑑定可預測轉移性大腸直腸癌病患之 Irinotecan 治療後毒性副作用的嚴重程度。經由以上諸多證據，建議國內的病患若是能在接受 Irinotecan 治療前，先檢測 *UGT1A1* 的基因多型性，就可於治療前先予以評估是否減低起始劑量，以使病患減低承受治療副作用的不適與風險的機會。

參考資料

1. Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Wang WS. Cancer. 2008 May 1;112(9):1932-40.
2. Food and Drug Administration. NDA 20-571/S-024/S-027/S-028.
3. 鄭文軒. 生物醫學 2008 年第 1 卷第 1 期 : 80-95.