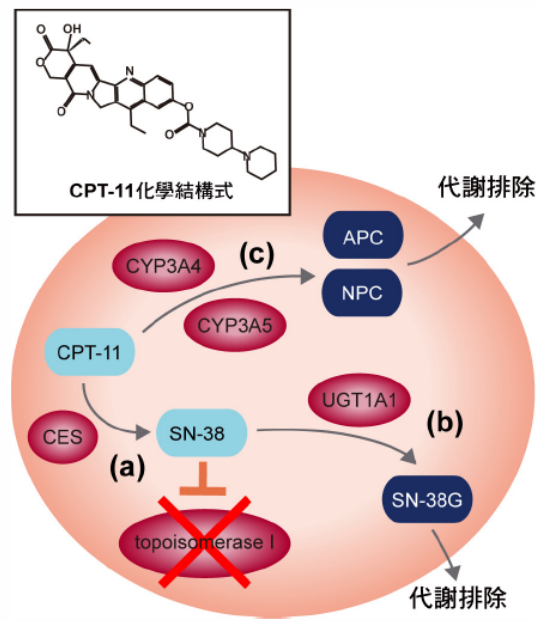


Irinotecan 化療毒性指標檢查

UGT1A1 -3156 SNP 鑑定



Irinotecan的作用機制

Irinotecan (抗癌妥, 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。

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，除了 UGT1A1*28 基因型，UGT1A1 啟動子中的另一個基因多型性最近也被發現可以預測 Irinotecan 的毒性。在大腸癌病患的研究中發現，具有 UGT1A1 -3156G>A 基因型的病患，有 50% 在 Irinotecan 治療後出現副作用，而帶有正常的基因型的病患，只有 12.5% 產生毒性副作用；同一個研究中也發現這兩種基因型的病患在出現副作用的時間上並不相同，UGT1A1 -3156G>A 基因型病患比帶有正常的基因型病患更早出現副作用。雖然 UGT1A1 -3156G>A 基因型對 UGT1A1 蛋白質的影響仍不清楚，但是臨床的研究結果已經說明，UGT1A1 -3156G>A 可以有效預測病患在 Irinotecan 治療後是否會產生毒性副作用。

嚴重的嗜中性白血球減少症與基因多型性之關係									
基因	多型性位點	嚴重的嗜中性白血球減少症						p*	總數 = 93
		NO			YES				
		wt/wt n (%)	wt/m n (%)	m/m n (%)	wt/wt n (%)	wt/m n (%)	m/m n (%)		
UGT1A1	TA indel	32(46)	34(49)	4(6)	5(26)	10(53)	4(21)	0.035	89
UGT1A1	-3156G>A	36(51)	31(44)	3(4)	4(21)	12(63)	4(20)	0.008	89

CYP3A5	6986A>G	1(2)	11(15)	60(83)	0(0)	2(10)	18(90)	0.426	92
ABCB1	3435C>T	15(21.4)	40(57.2)	15(21.4)	3(14)	12(57)	6(29)	0.382	91
wt=野生型; m=變異型								<i>Clin Cancer Res.</i> 2007;13(11):3269-75	

應用藥物基因體學評估 Irinotecan 劑量並追蹤病患治療副作用

由於 *UGT1A1* 基因多型性與 Irinotecan 毒性之間的關係有十分明確的證據，未來病患在接受治療前，若能先做 *UGT1A1* 基因多型性檢測，使得臨床醫師得以依據檢測結果，調整使用 Irinotecan 治療的劑量，並對於帶有具治療毒性高風險之病患予以密切關注。

參考資料

1. Côté JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, Thirouard AS, Selves J, Laurent-Puig P, Ychou M. *Clin Cancer Res.* 2007;13(11):3269-75.
2. 鄭文軒. 生物醫學 2008 年第 1 卷第 1 期 : 80-95.