

국소진행성 직장암에서 Irinotecan을 이용한 술전보강화학방사선치료 시 UGT1A1 유전자 다형태의 유용성

아주대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실, ²방사선종양학교실

오승엽 · 김영배¹ · 전미선² · 서광욱

The Efficacy of UGT1A1 Polymorphism in Chemoradiation Therapy Using Irinotecan in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer

Seung Yeop Oh, M.D., Young Bae Kim, M.D.¹, Mi Son Chun, M.D.², Kwang Wook Suh, M.D.

Departments of Surgery, ¹Pathology and ²Radiation Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: Irinotecan (CPT-11) is hydrolyzed to an active SN-38, which is further detoxicated to SN-38G through conjugation by uridine diphosphate glucuronosyltransferase IAI (UGT1A1) enzymes. There are many reports that UGT1A1 polymorphisms are associated with irinotecan related dose-limiting toxicity. The aim of the present study is to determine whether UGT1A1 polymorphisms affect individual variations of the toxicity due to and the tumor response to irinotecan via the alteration of bioavailability of SN-38 in Korean patients with locally advanced rectal cancer. **Methods:** Twenty patients with locally advanced rectal cancer, who had received surgery after irinotecan-containing chemoradiation from 2003 to 2006, were enrolled. We analyzed the association of UGT1A1 genotypes with toxicity and tumor response to chemoradiation therapy. A tumor response was assumed when a tumor regression grade I or II was obtained. Toxicity was graded in accordance with the NCI common toxicity criteria. **Results:** The frequency of -53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28), 211G>A (UGT1A1*6), 686C>A (UGT1A1*27), -3279T>G (UGT1A1*60), and -3156G>A were 25% (5/20), 25% (5/20), 0% (0/20), 55% (11/20), and 20% (4/20), respectively. There were five grade III neutropenia and one severe diarrhea.

Patients with UGT1A1*28 and -3156G>A showed higher complete tumor response rates (40% vs. 6.7%, P=0.07; 50% vs. 6.3%, P=0.08), but there was no differences in toxicity and tumor response between responders and non-responders. Patients with -3279T>G (UGT1A1*60) showed a tendency for lower tumor response in tumor responders, but there was no statistically significant difference (P=0.07). **Conclusions:** This study suggested that -3279T>G (UGT1A1*60) may be useful in predicting tumor response of irinotecan. In the future, further study is warranted using large numbers of cases to reach statistical significance. **J Korean Soc Coloproctol 2007;23:344-349**

Key Words: UGT1A1, Polymorphism, Tumor response, Colorectal cancer
UGT1A1, 다형태, 종양 반응, 대장암

서 론

지난 40년간 대장암의 항암화학요법은 거의 전적으로 5-fluorouracil (5-FU)에 근간을 두고 이루어져 왔지만 치료성적은 만족스럽지 못하였다. 최근 새로운 세포독성 약제들이 개발되었으며 그중 topoisomerase-I (TOP-I)이 중요한 치료표적이 된다는 사실이 밝혀지면서 topoisomerase-I (TOP-I)의 기능을 억제하는 alkaloid camptothecin의 반합성 물질인 irinotecan이 임상적으로 중요한 약제로 자리잡게 되었다. 현재 irinotecan은 진행성 대장암의 일차 혹은 이차 항암화학치료제로 받

접수: 2007년 6월 13일, 승인: 2007년 10월 1일
책임저자: 서광욱, 443-721, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대 부속병원 외과
Tel: 031-219-5208, Fax: 031-219-5755
E-mail: suhkw@ajou.ac.kr
본 논문의 요지는 2006년 대한대장항문학회 추계학술대회에서
구연발표되었음.

Received June 13, 2007, Accepted October 1, 2007
Correspondence to: Kwang Wook Suh, Department of Surgery, Ajou
University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeong-
tong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5208, Fax: +82-31-219-5755
E-mail: suhkw@ajou.ac.kr

아들여지고 있지만, 설사와 중성구감소증이라는 예측 불가능한 독성과 oxaliplatin이라는 대등한 효능을 갖는 항암제로 인해 주로 2차 약제로 사용되거나 치료 도중 중단하는 경우가 많다.^{1,3}

Irinotecan (CPT-11)은 체내에서 carboxyl esterase 효소에 의해 SN-38로 전환되어 강력한 세포독성 기능을 갖는데 이 SN-38은 uridine diphosphate glucuronosyl-transferase (UGTs)이라는 효소에 의해 SN-38 glucuronide (SN-38G)로 접합(conjugation)되어 대사된다. SN-38이 irinotecan과 관련된 설사의 원인으로 생각되고 있으며 SN-38의 접합이 적게 일어날수록 담즙 내 농도는 높아져 더 심한 설사를 유발한다고 알려져 있으며 UGTs의 유전자 다형(polymorphism)이 SN-38의 접합에 관여한다는 보고들이 많이 있다.^{4,5} 또한 이러한 UGTs의 유전자 다형에 따른 irinotecan의 약리학적 변화와 치료성적에 대한 연구가 활발히 진행되고 있지만 대부분이 TNM 병기 제4기에서 irinotecan의 치료 효과를 측정 한 연구였다.

하지만 irinotecan은 TNM 병기 제4기 대장암뿐만 아니라 국소진행성 직장암에서 술 전 보강화학요법으로 그 효능이 입증되고 있다. 따라서 저자들은 irinotecan을 사용한 술 전 보조치료에서도 UGTs의 유전자 다형태가 독성과 종양 반응도와 연관성이 있을 것이라는 가정하에 irinotecan을 이용한 술전보강화학방사선치료에 대한 종양의 반응도와 UGTs의 연관관계를 알아보고자 하였다.

방 법

본 연구는 국소진행성 직장암으로 술전보강화학방사선치료를 시행 받은 20명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 방사선 치료는 총 50.4 Gy를 시행하였으며, 동시에 irinotecan (150 mg/m²)과 5-fluorouracil이 투여되었다. 그리고 방사선 치료 후 4~6주 후에 근치적 절제술을 시행하였다. 보강화학방사선치료 전 방사선검사로 평가한 임상적 TNM 병기와 수술 후 병리학 적 TNM 병기를 비교하여 병기감소 여부를 판정하였으며, 또한 수술 후 종양 반응도를 측정하였다. 또한 수술 전 대장내시경 중에 얻은 조직을 이용하여 UGT1A1의 다형태를 direct sequencing을 사용하여 분석을 하였다(Fig. 1).

종양 반응도는 Mandard 등⁶이 보고한 TRG (tumor regression grade)에 따라 잔존하는 종양세포와 섬유조직의 양과의 비를 토대로 5등급으로 분류하였는데,

TRG 1은 종양세포가 완전히 소실된 경우, TRG 2는 드물게 종양세포가 관찰되며, 대부분 섬유조직으로 이루어진 경우, TRG 3는 섬유조직이 종양세포보다 많은 경우, TRG 4는 잔존 암세포가 보다 많은 경우, TRG 5는 거의 섬유조직은 없고 암세포만 관찰된 경우로 분류하였다.

화학방사선치료 중 독성은 설사와 중성구감소증으로 평가하였으며 미국 NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0, 1999))를 사용하여 판정하였다.

DNA 추출은 10 μ m 두께의 5개의 paraffin section으로부터 QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하여 얻었으며, PCR을 이용해 증폭시킨 후 ABI-PRISM Big Dye Terminator version 3.1 (Applied Biosystems, Foster, CA)을 사용하여 fragment analysis를 할 수 있도록 처리하였다. 유전자 분석은 ABI PRISM 3100 DNA Analyzer (Applied Biosystems, Foster, CA)로 direct sequencing 방법을 이용하여 분석하였다.

통계는 SPSS 13.0 program을 사용하였고 각 변수간의 유의성 검정은 Fisher's exact test를 사용하였다. P < 0.05를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1) 종양반응도

2예에서 주변장기로의 심한 침윤으로 인한 수술 실패로 평가가 불가능하였으며 수술 후 모두 11예에서 병기감소를 보였다.

TRG 1, 2, 3, 4의 빈도는 각각 3예, 6예, 6예, 3예였다 (Table 1).

2) UGT1A1 유전자형의 allele 빈도

-53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28), 211G>A (UGT1A1*6), 686C>A (UGT1A1*27), -3279T>G (UGT1A1*60), 그리고 -3156G>A의 빈도는 각각 25% (5/20), 25% (5/20), 0% (0/20), 55% (11/20), 20% (4/20)였다. 동종접합(homozygous) UGT1A1*28은 없었으며, UGT1A1*28, -3279T>G (UGT1A1*60) 그리고 -3156G>A은 20% (4/20)에서 같이 존재하였다(Table 2).

3) UGT1A1 유전자형의 독성과의 연관성

3도 이상의 설사를 보인 경우는 1예(5%)였고, -3279T>G (UGT1A1*60)에서 다형태를 보였으며, G3 이상의

Table 1. Patients characteristics

Gender (men/women)	17/3
Mean age (range, yr)	57 (23~73)
Mean size (range, cm)	6.6 (2.8~11.0)
Intended irinotecan dosage for each infusion (mg/m ²)	150 mg/m ²
Mean total actual dosage (mg/m ²)	510 (150~1,200)
cTNM stage	
IIIb	13
IIIc	6
IV	1
Chemotherapy cycle	
One	1
Two	2
Three and more	17
Operation	
APR	4
Hartmann	6
LAR	5
Exenteration	3
Colostomy	2
Tumor regression grade	
I	3
II	6
III	6
IV	3
Preoperative total bilirubin (mg/dL)	0.69 (0.5~1.1)

APR = abdominoperineal resection; LAR = low anterior resection.

중성구감소증을 보인 경우는 5예(25%)였고 -53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28), 211G>A (UGT1A1*6), -3279T>G (UGT1A1*60), -3156G>A에 따른 중성구감소증의 차이는 없었다. 3도 이상의 중성구감소증은 -53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28) 또는 -3156G>A 유전자형(genotype)에서는 생기지 않았으며, -3279T>G (UGT1A1*60)가 없는 9명의 환자 중 3예에서 3도 이상의 중성구감소증을 보여 치료를 완료할 수 없었다. 반면에 -3279T>G (UGT1A1*60)를 갖는 11명의 환자 중 2예에서 3도 이상의 중성구감소증을 보였지만 치료를 완료할 수 있었다. 또한 UGT1A1 유전자형과 중성구감소증이나 설사와는 관련성이 없었다(Table 2).

4) UGT1A1 유전자형의 종양반응도와와의 연관성

TRG 1, 2, 3, 4의 빈도는 각각 15%, 30%, 30%, 15%였으며, -53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28), 211G>A (UGT1A1*6),

Table 2. Association of UGT1A1 with tumor response and toxicity

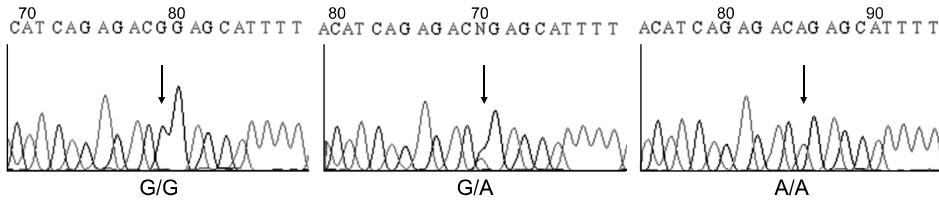
	No.	Tumor response (TRG I+II)		Neutropenia (>GIII)	
		No.	P	No.	P
UGT1A1*28			0.79		0.13
-/-	15	7 (46.7%)		5 (33.3%)	
+/-	5	2 (40%)		0	
+/+	0				
UGT1A1*6			0.79		0.37
-/-	15	7 (46.7%)		3 (20%)	
+/- or +/+	5	2 (40%)		2 (40%)	
UGT1A1*60			0.07		0.43
-/-	9	6 (66.7%)		3 (60%)	
+/-	11	3 (27.3%)		2 (40%)	
+/+	0				
UGT1A1(-3156)			0.82		0.19
-/-	16	7 (43.8%)		5 (31.3%)	
+/-	4	2 (50%)		0	
+/+	0				

686C>A (UGT1A1*27), UGT1A1*60, 그리고 -3156G>A의 반응군은 각각 40%, 40%, 27.3% 그리고 50%였다. -3279T>G (UGT1A1*60)를 갖는 환자는 -3279T>G (UGT1A1*60)가 없는 경우보다 낮은 반응도를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(27.3% vs. 66.7%, P=0.07)(Table 2). -53(TA)_{6>7} (UGT1A1*28)와 -3156G>A가 있는 경우에서 병리학적으로 완전관해를 보이는 비율이 더 높았지만 통계적 유의성은 없었다(40% vs. 6.7%, P=0.07; 50% vs. 6.3%, P=0.08).

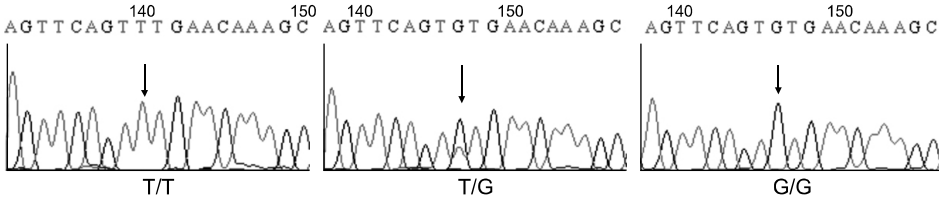
고 찰

Irinotecan은 정상 조직과 종양 조직 내에서 hydrolysis과정을 통해 강력한 세포독성 물질인 SN-38로 전환되며 정상점막보다 topoisomerase-I의 농도가 높은 종양세포 내에서 민감한 세포 독성 반응을 보인다. 하지만 SN-38은 정상 조직에도 심각한 독성을 유발하며 특히 소화기계와 혈액계 관련 용량제한 독성이 심각한 것으로 알려져 있기 때문에 SN-38의 대사는 임상적으로 매우 중요하다. SN-38은 여러 조직, 특히 간에 주로 분포하고 있는 UGT 효소에 의해 SN-38 glucuronide (SN-38)로 대사되기 때문에 irinotecan의 약리학적 이해와 UGT 효소의 유전적 차이를 이해함으로써 irinote-

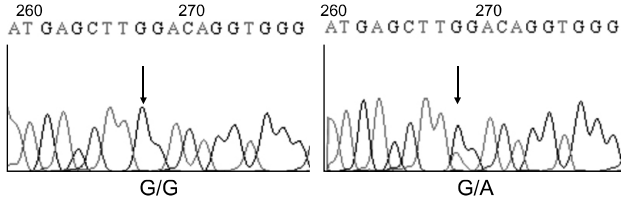
UGT1A1 211 G>A



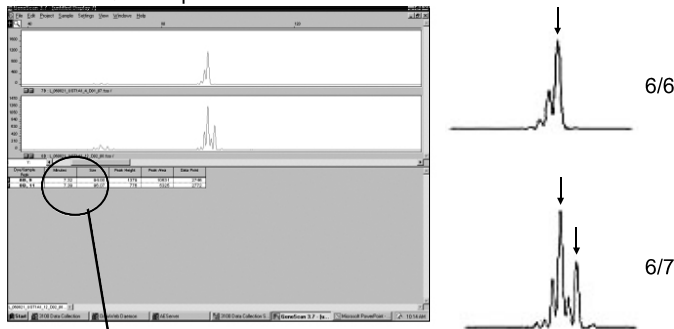
UGT1A1 -3279 T>G



UGT1A1 -3156 G>A



UGT1A1 28*TA repeat



Dye/Sample Peak	Minutes	Size	Peak Height	Peak Area	Data Point
8B, 9	7.32	94.00	1379	10531	2746
8B, 11	7.39	96.07	776	5325	2772

Fig. 1. Three promoter variants (UGT1A1*28, -3156 G>A, -3279G>T) and one exon 1 variant (UGT1A1*6) were analyzed by fragment analysis.

can으로 인한 독성을 예측하고 적절한 치료방침을 세울 수 있다.

지금까지 알려진 UGTs family는 17종으로 세 개의 subfamily (UGT1A, UGT2A, UGT2B)로 나누어진다. 이 중 UGT1A 유전자는 chromosome 2q37에 위치하며 exon 1이 다른 형태의 짜깁기(splicing)과정을 거쳐 9가지의 UGT1A 효소들이 만들어지는데 특히, UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9 효소가 SN-38의 포함과정에 대부분을 차지하는 것으로 알려져 있다.^{7,8} UGT1A1과

UGT1A9 효소는 대부분 간에 분포하고 있으며,⁹ UGT1A7 효소는 대부분 식도, 장관, 인후두 등의 간 외 조직에 분포하고 있다.^{10,11}

UGT1A1 유전자의 promoter 변이 중 하나인 -53 (TA)_{6>7} (UGT1A1*28)의 유전자 다형태가 SN-38의 부작용과 접합작용에 임상적으로 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려져 있다. Ando 등¹²은 9명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 유전자형 6/7 (n=1)과 6/6 (n=7) 보다 유전자형 7/7에서 SN-38의 접합률이 더 낮은 것을

발견하였다. 이들은 다시 26명의 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행한 결과 유전자형 6/7과 7/7이 irinotecan 독성을 예측할 수 있는 중요한 위험인자라고 보고하였다.¹³ 그 후 Iyer 등¹⁴은 20명의 고행암 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하여 UGT1A1*28 변이를 갖는 환자가 변이가 없는 환자보다 상당히 낮은 접합화를 보인다고 하였으며(6/6>6/7>7/7, P= 0.001), UGT1A1*28에 대한 검사가 SN-38의 접합도를 예측할 수 있는 유용한 도구가 될 수 있다고 주장하였다. 반면에 Han 등¹⁵은 UGT1A1*28 변이가 있는 환자에 AUCSN-38G/AUCSN-38 비는 낮았지만 변이가 없는 환자와 비교했을 때 유의한 차이는 없었으며 특히 동종접합 UGT1A1*28이 한 예도 없어 UGT1A1*28의 임상적 중요성을 입증하기에 한계점이 있음을 지적하였다. 실제로 UGT1A1*28 변이가 서양인에 흔하며 동양인에서는 빈도가 적은 것으로 알려져 있다.¹⁶ 본 연구에서도 UGT1A1*28 분석결과 유전자형 6/7이 5명이었고 접합화 능력이 가장 적은 유전자형인 7/7은 한 명도 없었으며 3도 이상의 설사를 보인 경우는 한 예도 없었다. Paoluzzi 등¹⁷은 유전자형 6/7이 6/6과 비슷한 접합화 능력을 보이며 유전자형 7/7의 경우 급격히 접합화 능력이 감소한다고 보고하였다. 따라서 heterozygous UGT1A1*28이 드문 동양인에서는 irinotecan의 독성과 치료반응도를 평가하는 데 있어 UGT1A1*28 단독으로는 불충분할 것으로 생각된다.

211G>A (UGT1A1*6)의 접합화 능력 감소에 대한 보고는 분자학적 측면에서 잘 밝혀져 있으며, 동양인의 Gilbert 증후군과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁸ UGT1A1*6는 동양인에서는 상당히 많이 발견되며 다른 인종에서는 거의 없는 것으로 보고되고 있다. Han 등¹⁵의 연구에 의하면 동양인에서 UGT1A1*6의 빈도가 높기 때문에 irinotecan을 이용한 치료결과를 예측하는 데 UGT1A1*28보다 더 중요하다고 주장하였다. 본 연구에서는 UGT1A1*6와 UGT1A1*28의 빈도가 같았지만 UGT1A1*28에서는 독성을 보이지 않았고 UGT1A1*6는 40%에서 독성을 보였다. 종양반응도에 있어서는 UGT1A1*28는 66.7%에서 pCR을 보여 변이가 없는 경우보다 높은 반응률을 보였으며 UGT1A1*6은 pCR을 보인 경우가 하나도 없어 종양반응도가 낮았으나 두 경우 모두 유의한 차이는 아니었다. UGT1A1의 변이에 따른 TRG에 의한 반응률을 보면 -3279T>G (UGT1A1*60)의 경우 다형태에 따른 반응률의 차이가 가장 큰 것을 알 수 있었다(P=0.07).

이론적으로 UGTs의 변이로 인하여 접합화 능력이 떨

어지면 독성은 증가하는 반면 종양 세포 내 SN-38의 농도가 지속되므로 항암능력도 동시에 증가할 것으로 생각된다. 따라서 심각한 독성을 유발하지 않으면서 사용할 수 있는 최대용량을 알아낼 수 있다면 치료성적을 극대화시킬 수 있을 것이다. 현재 항암제의 용량은 나이, 체표면적 등을 고려하여 결정하게 되는데, 본 연구에서 사용된 irinotecan의 용량은 체표면적당 150 mg/m²로 심각한 독성을 보인 경우는 드물었다. 이는 일부 환자들에게는 irinotecan의 용량이 부족하였다고 생각할 수 있다. 본 연구에서는 접합화 능력에 상당한 지장을 초래하는 UGT1A1*28/*28이 존재하지 않아 심각한 독성을 유발하지 않은 것으로 생각되며 UGT1A1*28/*1으로 인한 접합화 능력의 감소는 오히려 SN-38의 체류시간을 연장시켜 치료성적에 영향을 끼쳤을 가능성이 있다. UGT1A1*28/*1은 모두 5명이었으며 이 중 2명이 병리학적으로 완전관해를 보였으며 흥미롭게 UGT1A1*28은 -3279T>G (UGT1A1*60) 및 -3156G>A와 밀접한 관련을 갖고 있다는 것이다. 오히려 -3156G>A은 UGT1A1*28보다 병리학적 완전관해와 더 유의한 관련성을 보였다.

본 연구는 국소적으로 진행된 환자들을 대상으로 한 후향적 연구로 irinotecan 외에 여러 인자들이 치료 결과에 영향을 끼칠 수 있으나 irinotecan을 술전보강 화학방사선치료에 사용하여 좋은 성적들이 보고되고 있기 때문에 치료결과에 미치는 irinotecan의 영향력은 적지 않을 것으로 생각된다. 또한 처음으로 irinotecan을 수술 전 보조적 치료제로 사용한 대장암 환자들을 대상으로 irinotecan과 UGT 유전자 다형태 간에 연관성을 알아보았다는 데 의의가 있다고 하겠다.

결 론

본 연구에서 통계학적 유의수준을 만족시키지는 못하였지만 irinotecan을 이용한 화학방사선치료에서 종양의 반응도를 예측하는 데 있어 -3279T>G (UGT1A1*60) locus 유전자가 유용한 지표로 고려될 수 있을 것으로 생각한다. 향후 더 많은 증례를 가지고 추가적인 연구를 통하여 유용성 여부를 판단하여야 할 것이며 적절한 irinotecan의 투여용량을 결정하기 위한 연구가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

1. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing

- regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-14.
2. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-12.
 3. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
 4. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54:3723-5.
 5. Gupta E, Mick R, Ramirez J, Wang X, Lestingi TM, Vokes EE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1502-10.
 6. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.
 7. Owens IS, Ritter JK. Gene structure at the human UGT1 locus creates diversity in isozyme structure, substrate specificity, and regulation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1995;51:305-38.
 8. Ritter JK, Chen F, Sheen YY, Tran HM, Kimura S, Yeatman MT, et al. A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol, and other UDP-glucuronosyltransferase isozymes with identical carboxyl termini. *J Biol Chem* 1992;267:3257-61.
 9. Innocenti F, Liu W, Chen P, Desai AA, Das S, Ratain MJ. Haplotypes of variants in the UDP-glucuronosyltransferase1A9 and 1A1 genes. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:295-301.
 10. Strassburg CP, Vogel A, Kneip S, Tukey RH, Manns MP. Polymorphisms of the human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7 gene in colorectal cancer. *Gut* 2002;50:851-6.
 11. Zheng Z, Park JY, Guillemette C, Schantz SP, Lazarus P. Tobacco carcinogen-detoxifying enzyme UGT1A7 and its association with orolaryngeal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1411-8.
 12. Ando Y, Saka H, Asai G, Sugiura S, Shimokata K, Kamataki T. UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol* 1998;9:845-7.
 13. Ando Y, Saka H, Ando M, Sawa T, Muro K, Ueoka H, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* 2000;60:6921-6.
 14. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramirez J, Karrison T, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002;2:43-7.
 15. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006;24:2237-44.
 16. Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT, Verma IC, de Silva S, Arambepola M, et al. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:98-101.
 17. Paoluzzi L, Singh AS, Price DK, Danesi R, Mathijssen RH, Verweij J, et al. Influence of genetic variants in UGT1A1 and UGT1A9 on the in vivo glucuronidation of SN-38. *J Clin Pharmacol* 2004;44:854-60.
 18. Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochim Biophys Acta* 1998;1406:267-73.