

UGT1A1、SLCO1B1 基因多态性与伊立替康化疗不良反应的研究进展

汤晓青, 陆彦霓 综述, 沈丽达 审校

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院, 云南 昆明 650118)

摘要:伊立替康(Irinotecan, CPT-11)是抗瘤谱广、临床应用广泛的化疗药物之一,但可能发生的不良反应,尤其是严重的剂量限制性毒性(迟发性腹泻和骨髓抑制)常常影响其临床应用。近年来,由基因多态性指导的临床个体化用药成为热点,有研究指出 UGT1A1 和 SLCO1B1 基因多态性参与了 CPT-11 代谢及转运。全文就 UGT1A1 和 SLCO1B1 基因多态性与 CPT-11 化疗不良反应的研究进展作一综述。

关键词:伊立替康;UGT1A1 基因多态性;SLCO1B1 基因多态性;不良反应

中图分类号:R730.53 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)09-0922-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B016

Research Progress on UGT1A1, SLCO1B1 Gene Polymorphism and Adverse Reaction of Irinotecan

TANG Xiao-qing, LU Yan-ni, SHEN Li-da

(Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming 650118, China)

Abstract: Irinotecan(CPT-11) is one of the widely used chemotherapy drugs. However, the drug may cause severe toxicities, especially the dose-limiting toxicity, such as late-onset diarrhea and bone marrow suppression would affect its clinical application. In recent years, the studies focus on the clinical individualized medication in relation to genetic polymorphisms. Studies have shown that UGT1A1 and SLCO1B1 gene polymorphisms are involved in the metabolism and transportation of irinotecan, this paper reviews the research progress on the relationship between UGT1A1, SLCO1B1 gene polymorphisms and adverse reaction of irinotecan.

Subject words: irinotecan; UGT1A1 gene polymorphism; SLCO1B1 gene polymorphism; adverse reaction

伊立替康(irinotecan, CPT-11)是一种半合成水溶性喜树碱衍生物,作为 DNA 拓扑异构酶 I (topoisomerase I, TOPO I)抑制剂,特异性作用于细胞周期 S 期,通过与 DNA 形成裂解复合物,诱导 DNA 单链损伤、阻断 DNA 复制而产生抗肿瘤活性。CPT-11 在肺癌^[1]、妇科肿瘤^[2]、消化系统恶性肿瘤^[3]等多种实体瘤治疗中均有较好疗效,但其剂量限制性毒性严重影响 CPT-11 的临床应用。随着医学及基因检测技术的发展,大量研究结果证实参与 CPT-11 代谢及转运过程的某些酶基因多态性与其不良反应相关,其中研究最多的是参与 CPT-11 代谢的尿

苷二磷酸葡萄糖转移酶 1A1(uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1, UGT1A1)。近年来,关于参与 CPT-11 转运入肝细胞的有机阴离子转运蛋白 1B1(organic anion transport protein 1B1, OATP1B1)的编码基因溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1 基因(solute carrier organic anion transporter family member 1B1, SLCO1B1)也逐渐成为研究热点。

1 UGT1A1、SLCO1B1 基因多态性

尿苷二磷酸果糖醛酶(uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT)是一类催化小分子亲脂性外源性化学物质(如 CPT-11)和其他内源性化合物(如胆红素、雌激素)葡萄糖醛酸化呈现亲水性以

通讯作者: 沈丽达, 科主任, 主任医师, 学士; 昆明医科大学第三附属医院云南省肿瘤医院内一科, 云南省昆明市西山区昆州路 519 号(650118); E-mail: shenlida2560@qq.com
收稿日期: 2017-06-18; **修回日期:** 2017-09-10

便经胆道或肾排泄的代谢酶。大多数 UGT 家庭成员在肝脏中表达,也可在肠、胃或乳房组织中表达。UGT1 基因定位于 2q37, 由第 1 外显子和 2~5 共有外显子组成,第 1 外显子又包括 13 种不同启动子序列。UGT1A1 基因位点的改变多达 50 余种,其中 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因多态性与 CPT-11 化疗不良反应和疗效关系尤受关注^[4]。UGT1A1 基因启动子区存在大量的腺嘧啶-腺嘌呤 (TA) 重复序列,UGT1A1*1 为 6 个 TA 重复序列 (TA6/TA6 或 *1/*1);UGT1A1*28 为 7 个 TA 重复序列,包括纯合型 (TA7/TA7 或 *28/*28) 和杂合型 (TA6/TA7 或 *1/*28)。UGT1A1*6 为 UGT1A1 基因第一个外显子 211 位碱基的突变 (211G>A),包括 UGT1A1*6 野生型 G/G,UGT1A1*6 杂合突变型 G/A,UGT1A1*6 纯合突变型 A/A。许多研究报道,UGT1A1 基因多态性存在种族差异。白种人中 UGT1A1*28 TA6/TA6 大约为 50%,TA6/TA7 约为 40%,TA7/TA7 约为 10%;TA7/TA7 基因型在非洲人中的比例约为 10%,但在亚洲人中不到 5%^[5]。相比之下,根据千人基因组计划 (第三阶段) 相关数据,UGT1A1*6 等位基因的突变频率在亚洲人中高于白种人,在中国汉族人群中突变频率达到 23%^[6]。国内一项纳入 48 例患者的研究显示,UGT1A1*6 的三种基因型 GG、GA 和 AA 频率分别为 70.8%、25.0% 和 4.2%,而 UGT1A1*28 的三种基因型 TA6/TA6、TA6/TA7 和 TA7/TA7 频率分别为 79.2%、18.8% 和 2.0%,UGT1A1*6 的突变频率更高^[7]。但国内也有研究显示,UGT1A1*6/*28 多态性分布无显著性差异^[8]。

SLCO1B1 基因长约 109kb,位于 12 号染色体短臂上,由 14 个外显子和 1 个非编码外显子组成,由其编码的特异性分布于肝细胞基底膜外侧的有机阴离子转运蛋白 OATP1B1 参与了多种内源性和外源性物质转运入细胞的过程。OATP1B1 由 691 个氨基酸构成,包括 12 个跨膜区,OATP1B1 依赖的跨膜转运药物与其肝清除关系密切。SN-38 主要通过该转运蛋白转运进肝脏细胞,转化为 SN-38G,再经胆汁排入肠道,可见,SLCO1B1 基因多态性与 SN-38 的肝清除率有关,即与 SN-38 蓄积导致的不良反应有关。SLCO1B1 基因有 40 余个非同义单核苷酸多态性,其中,SLCO1B1(A388G)和 SLCO1B1(T521C)研究较多,在亚洲人中也最为常见^[9]。这 2 个非同义突变

可组成 4 种单倍体型,分别为野生型 SLCO1B1*1a (388A521T)、单突变型 SLCO1B1*1b (388G521T)、单突变型 SLCO1B1*5 (388A521C) 和双突变型 SLCO1B1*15 (388G521C)。针对 SLCO1B1 的第 388 位碱基而言,A/A 为野生型、A/G 为杂合突变型、G/G 为纯合突变型;针对第 521 位碱基而言,T/T 为野生型、T/C 为杂合突变型、C/C 为纯合突变型。SLCO1B1 单倍体分布频率具有种族差异,一项纳入来自非洲、中东、亚洲、欧洲、大洋洲、美国的包括 941 例 DNA 样本的研究显示,T521C 在美国本土人群为 24%,欧洲为 18%,撒哈拉以南非洲人群中频率约为 1.9%,在大洋洲人群中未出现^[10]。

2 CPT-11 体内代谢过程、抗肿瘤机制及不良反应

CPT-11 主要在肝脏经高亲和性羧酸酯酶(carboxylesterase CES) 水解形成活性代谢产物 7-乙基-10-羟基喜树碱(7-ethyl-10-hydroxy camptothecin,SN-38);部分 CPT-11 可在肝细胞外经 CES 代谢为 SN-38。CPT-11 及 SN-38 经血液循环非特异性作用于细胞 TOPO I,形成 TOPO I-药物-DNA 复合物,诱导 DNA 单链断裂,抑制 DNA 修复,促进细胞凋亡,肿瘤增殖速度较正常细胞更快,TOPO 表达水平更高对药物更敏感,从而发挥抗肿瘤作用。随后 SN-38 在 SLCO1B1 基因编码的 OATP1B1 协助下转运进肝脏细胞,经 UGT1A1 介导醛酸化成为无活性的 SN-38 葡糖苷酸(SN-38G)后经胆道系统排入肠道。部分 CPT-11 及 SN-38G 在肠道内又可经过细菌 β -葡萄糖醛酸酶的作用再次转化为有活性的 SN-38,引起迟发性腹泻和肠黏膜损伤。

由于 CPT-11 非特异性作用于细胞 DNA 的 TOPO 发挥抗肿瘤作用,并主要通过肝脏代谢、胆汁及肠道排泄,因此诱导肿瘤细胞凋亡和代谢的过程中可能会损伤正常细胞,造成与其作用、代谢机制有关的不良反应,包括骨髓抑制、迟发性腹泻、急性乙酰胆碱能综合征、肝肾功能损伤等,其中,骨髓抑制和迟发性腹泻是 CPT-11 的剂量限制性毒性。迟发性腹泻指在应用 CPT-11 24h 后出现的腹泻,可能为经胆道排入肠道的 SN-38G 在 CES 和 UGT1A1 的作用下转化为 SN-38 后,通过干扰 DNA 的拓扑异构酶

I 而对肠黏膜细胞产生损伤, 导致肠道吸收功能障碍引起。CPT-11 及其代谢产物抑制 DNA 复制, 杀伤肿瘤细胞的同时也导致正常细胞的损伤, 从而引起骨髓抑制, 主要表现为白细胞及中性粒细胞减少。有研究指出, 迟发性腹泻和骨髓抑制的发生率分别约 30% 和 46%, 严重的 3~4 级迟发性腹泻和骨髓抑制可能导致患者死亡^[11,12], 影响 CPT-11 临床应用。

3 UGT1A1、SLCO1B1 基因多态性与 CPT-11 不良反应的关系

CPT-11 体内分布和不良反应均有个体差异, 为减轻或避免 CPT-11 的不良反应, 研究者针对影响 CPT-11 代谢相关的基因多态性、酶活性等方面进行了多方面研究。其中, 与基因多态性的研究包括 UGT 家族、CES 家族、CYP3A 家族等, 研究较多的是 UGT 家族中的 UGT1A1*28, 近年来, UGT1A1*6 和 SLCO1B1 基因多态性也逐渐成为研究热点。

3.1 UGT1A1 基因多态性与 CPT-11 不良反应

SN-38 在肝细胞内经 UGT1A1 介导醛酸化成为无活性的 SN-38 葡糖苷酸(SN-38G)后经胆道系统排入肠道, UGT1A1 基因多态性影响 SN-38 的醛酸化, 最终可导致 SN-38 转化为 SN-38G 减少, 在体内蓄积引起一系列不良反应。

许多研究表明, UGT1A1*28 纯合突变可减少 UGT1A1 的表达, 从而影响 CPT-11 活性代谢产物 SN-38 的葡萄糖醛酸化过程, 引起 SN-38 蓄积, 导致迟发性腹泻和骨髓抑制等严重不良反应的发生。在高加索人种中完成的一项 meta 分析^[13]指出, UGT1A1*28 突变可导致中性粒细胞减少和腹泻风险增加, 因此结直肠癌患者在接受 CPT-11 化疗前应进行基因分型以定制个体化治疗并减少相关毒性。有研究报道显示, UGT1A1*6 基因突变与迟发性腹泻有关^[14]。一项关于亚洲人 UGT1A1*6 基因多态性与 CPT-11 不良反应的 meta 分析^[15]纳入了 11 项研究, UGT1A1*6 杂合突变患者严重中性粒细胞减少风险增加 (OR=1.98, 95%CI: 1.45~2.71, $P<0.001$), 而纯合突变风险更高 (OR=4.44, 95%CI: 2.42~8.14, $P<0.001$); UGT1A1*6 杂合突变与严重的腹泻无明显的风险, 纯合突变则显示有显著性风险 (OR=3.51, 95%CI: 1.41~8.73, $P=0.007$), UGT1A1*6 多态性可作为亚洲患者接受

CPT-11 化疗不良反应的生物标志物。可见, UGT1A1*6 对 CPT-11 不良反应同样具有预测价值。另有一项纳入 20 个临床研究的 meta 分析^[16]指出, UGT1A1*6、UGT1A1*28 等位基因均可导致中性粒细胞降低, 在亚洲人群中 UGT1A1*6、UGT1A1*28 联合检测更具有意义。

对于 UGT1A1 基因多态性影响医疗成本的研究中, Roncato 等^[17]研究纳入 243 例接受 FOLFIRI (CPT-11 180mg/m²) 方案化疗的转移性结直肠癌患者, 结果显示, UGT1A1*28 突变较野生型更易产生 4 级毒性反应, 且医疗相关成本也更高。Gold HT 等^[18]的研究也得到了相同的结论。

针对不同癌种也有大量研究, 国内有研究胰腺癌或胆道癌患者接受含 CPT-11 方案作为第二线或第三线化疗 UGT1A1 基因多态性与毒性之间的关系, UGT1A1*6 三种基因型 GG、GA、AA 频率分别为 70.8%(n=34), 25.0%(n=12) 和 4.2%(n=2); UGT1A1*28 三种基因型 TA6/TA6、TA6/TA7、TA7/TA7 频率分别为 79.2%(n=38)、18.8%(n=9) 和 2.0%(n=1); UGT1A1*6 突变即基因型 GA、AA 的患者发生 3~4 级中性粒细胞减少占 71.4%, 显著性高于 GG 基因型 (35.3%, $P=0.022$), 而与 UGT1A1*28 无统计学关系, UGT1A1*6 突变的胰腺癌或胆道癌使用含 CPT-11 的化疗方案发生严重中性粒细胞减少风险更高^[19]。Xu Q 等^[20]的研究纳入了 89 例晚期卵巢癌患者给予 CPT-11 联合顺铂化疗, 同样显示 UGT1A1*28 突变患者发生 3~4 级中性粒细胞减少和迟发性腹泻风险更高。

研究者还针对 CPT-11 不同剂量范围与基因多态性进行研究。一项纳入 331 例患者的日本研究通过检测 UGT1A1*28、UGT1A1*6, 将患者分为杂合突变组和纯合突变组接受低剂量 CPT-11 化疗 (剂量范围 25~115mg/m², 中位剂量 60mg/m²), 3~4 级中性粒细胞减少在杂合突变组和纯合突变组中分别为 55.2%、75.0%, 且多周期化疗过程中, 首次使用 CPT-11 后 3~4 级中性粒细胞减少发生率最高, 即使在低剂量的 CPT-11 治疗方案中, UGT1A1 基因型仍然是预测血液学毒性的重要生物标志物^[21]。另还有 meta 分析^[22]也指出, 按照 CPT-11 不同剂量分为低剂量组 (<150mg/m²)、中剂量组 (150~250mg/m²) 和高剂量组 (≥ 250 mg/m²), UGT1A1*28 突变的患者接受低剂量 CPT-11 化疗时发生中性粒细胞减少仍较野生型患

者风险高。

但国内外也有研究显示 UGT1A1 基因多态性与 CPT-11 不良反应无关。国内 Yan 等^[23]的研究显示 UGT1A1*6 和 UGT1A1*28 多态性与患者严重中性粒细胞减少有关($P=0.025$, $P=0.022$),而与腹泻无关($P=0.343$, $P=0.185$)。另有研究^[24]显示 UGT1A1 *28 突变可使接受 CPT-11 化疗的患者严重腹泻的风险增加,但不影响中性粒细胞减少。

3.2 SLCO1B1 基因多态性与 CPT-11 不良反应

OATP1B1 作为 SN-38 转运入肝的载体蛋白,其表达量或其与 SN-38 的亲合力下降均可导致 SN-38 在肝细胞内的醛酸化减少,引起 SN-38 蓄积。有研究指出,SLCO1B1 基因的 2 个常见突变位点均会影响 CPT-11 的转运及代谢,但两者机制不尽相同:SLCO1B1(T521C)突变主要导致其编码的有机阴离子转运蛋白 OATP1B1 与底物的亲合力降低,影响其转运活性^[25];而 SLCO1B1(A388G)突变主要导致有机阴离子转运蛋白 OATP1B1 的表达量下降,使其转运功能降低^[26],影响 SN-38 转运入肝脏代谢,导致严重的不良反应。

国外个案报道^[27]显示 1 例 61 岁老年男性肺癌患者使用 CPT-11($60\text{mg}/\text{m}^2$)联合顺铂行第一周期化疗时出现 3 级腹泻、4 级白细胞减少和 4 级中性粒细胞减少,该患者 CPT-11 和 SN-38 的 AUC 为 43%,比其他肺癌患者接受 CPT-11 标准剂量 ($60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$)化疗时的 87%高出 10 倍,而基因检测结果显示该患者为 SLCO1B1*15。另有个案报道^[28]显示,1 例接受 CPT-11 ($70\text{mg}/\text{m}^2$)d1、d8、d15 和多西紫杉醇($60\text{mg}/\text{m}^2$),d1,每 28 天 1 周期的 IV A 期鼻咽癌老年男性患者在第 1 周期结束后,出现发热、4 级腹泻和 4 级中性粒细胞减少,测定 CPT-11、SN-38、SN-38G 的血药浓度,发现 SN-38 的大量蓄积,基因检测该患者为 UGT1A1*6 和 UGT1A1*28 的杂合突变合并 SLCO1B1*15,结果显示上述基因位点的突变可能对减低 SN-38 代谢有协同作用。一项纳入 16 项研究 1510 例患者的 meta 分析指出,东亚患者表达 SLCO1B1(T521C)接受化疗时出现中性粒细胞减少的风险会增加 2~4 倍^[29]。Crona DJ 等^[30]对 108 例接受 CPT-11 单药化疗患者在中性粒细胞最低点对 SLCO1B1*1b 进行单因素分析,显示其可引起药时曲线下面积(area under the concentration-time curve,

AUC)减低,提示该基因位点可能是预测 CPT-11 导致中性粒细胞减少的独立预测因素。Han JY 等^[31]的研究显示,SLCO1B1*15 单倍型的患者较 *1a 或 *1b 单倍型患者有更高的 AUC(SN-38)($P=0.006$),且 4 级中性粒细胞减少与 SLCO1B1(T521C)有关,而 3 级腹泻是与 SLCO1B1(A388G)有关,SLCO1B1 基因多态性参与 SN-38 分布,并对预测以 CPT-11 为基础的非小细胞肺癌化疗毒性具有重要意义^[31]。

另有研究显示,SLCO1B1 基因多态性不仅与 CPT-11 不良反应相关,还与患者 PFS 有关。一项纳入 157 例患者的研究显示,SLCO1B1(T521C)的患者 SN-38 和 CPT-11 的 AUC 较高,从而引起中性粒细胞减少的不良反应风险增加,其作用可与 UGT1A1*28 叠加,而 SLCO1B1 388G/G 的患者 PFS 显著性延长^[32]。另有关于 SLCO1B1 基因多态性与 CPT-11 联合氟尿嘧啶治疗转移性结直肠癌患者快速反应、PFS 预测的前瞻性研究^[33],结果显示 SLCO1B1 (A388G)突变与化疗快速反应有关($OR=3.583$, 95%CI: 1.301~9.871, $P=0.011$),同时也是更长 PFS 的独立预测因素 ($OR=0.402$, 95%CI: 0.171~0.945, $P=0.037$)。Han JY 等^[31]对 81 例非小细胞肺癌患者进行 SLCO1B1 基因检测并予 CPT-11 为基础的方案化疗,其中 77 例对治疗有反应,36 例(47%)达到部分缓解,但基因型与治疗反应率之间无统计学意义。还有研究^[34]显示,SLCO1B1 单倍型在亚洲患者中对 CPT-11 及其代谢产物的分布更有意义,而 SLCO1B1*15 可能会提高机体对 CPT-11 的敏感性以此来增加疗效或毒性。目前对 SLCO1B1 基因多态性与 CPT-11 化疗疗效的相关研究尚少,结论尚不明确。

综上所述,UGT1A1、SLCO1B1 的基因多态性对 CPT-11 代谢及转运的影响,可导致其不良反应的发生。UGT1A1*28 的研究较多,CPT-11 临床应用时常根据其基因型酌情减量,而 UGT1A1*6 在亚洲人群中突变率更高;SLCO1B1 基因主要通过编码转运蛋白 OATP1B1 参与 CPT-11 及 SN-38 转运,两者联合检测对指导 CPT-11 的临床应用可能更有意义。针对 CPT-11 不良反应的相关基因多态性研究,仍存在不同结论,尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] Oshita F, Sugiura M, Murakami S, et al. Phase II study of

- nedaplatin and irinotecan in patients with extensive small-cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2):345–350.
- [2] Yamaguchi S, Nishimura R, Yaegashi N, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage I b2 to II b, cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065) [J]. *Oncology Reports*, 2012, 28(2):487–493.
- [3] Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial) [J]. *European Journal of Cancer*, 2014, 50(8):1437–1445.
- [4] Takahara N, Nakai Y, Isayama H, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase family polypeptide alene UGT1A1 polymorphism are associated with toxicity and efficacy in irinotecan monotherapy for refractor pancreatic cancer [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacol*, 2013, 71(1):85–92.
- [5] O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28):4534–4538.
- [6] López-Cortés A, Guerrero S, Redal MA, et al. State of Art of cancer pharmacogenomics in latin American populations [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(6):piiE639.
- [7] Yang C, Liu Y, Xi WQ, et al. Relationship between UGT1A1*6/*28 polymorphisms and severe toxicities in Chinese patients with pancreatic or biliary tract cancer treated with irinotecan-containing regimens [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3677–3683.
- [8] Gao J, Zhou J, Li Y, et al. Associations between UGT1A1*6/*28 polymorphisms and irinotecan-induced severe toxicity in Chinese gastric or esophageal cancer patients [J]. *Medical Oncology*, 2013, 30(3):630.
- [9] Wang LJ, Guo QS. The Relationship between SLCO1B1 gene polymorphism and the toxicities caused by irinotecan (CPT-11) [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2015, 21(5):432–435. [王丽杰, 郭其森. SLCO1B1 基因多态性与伊立替康所致不良反应的关系 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(5):432–435.]
- [10] Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1 [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1):19–33.
- [11] Zhao X, Li Y, Xu W, et al. Severe delayed diarrhea and myelosuppression due to irinotecan [J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2014, 16(3):183–184. [赵霞, 李妍, 徐巍, 等. 伊立替康致重度迟发性腹泻与骨髓抑制 [J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(3):183–184.]
- [12] Cao K, Si JG, Sun M, et al. Death due to diarrhea and agranulocytosis caused by irinotecan [J]. *Chinese Journal of Drug Application and Monitoring*, 2014, 11(1):57–59. [曹凯, 司继刚, 孙敏, 等. 伊立替康相关腹泻及粒细胞缺乏致死 [J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(1):57–59.]
- [13] Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(2):120–129.
- [14] Bai Y, Wu HW, Ma X, et al. Relationship between UGT1A1*6/*28 gene polymorphisms and the efficacy and toxicity of irinotecan-based chemotherapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:3071–3081.
- [15] Cheng L, Li M, Hu J, et al. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3):551–560.
- [16] Feifei H, Changlong G, Dan Y, et al. Associations between UGT1A1*6 or UGT1A1*6/*28 polymorphisms and irinotecan induced neutropenia in Asian cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4):779–788.
- [17] Roncato R, Cecchin E, Montico M, et al. Cost evaluation of irinotecan-related toxicities associated with the UGT1A1*28 patient genotype [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, Jan 11. [Epub ahead of print]
- [18] Gold HT, Hall MJ, Blinder V, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 before irinotecan administration for metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(17):3858–3867.
- [19] Yang C, Liu Y, Xi WQ, et al. Relationship between UGT1A1*6/*28 polymorphisms and severe toxicities in Chinese patients with pancreatic or biliary tract cancer treated with irinotecan-containing regimens [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3677–3683.
- [20] Xu Q, Ding YY, Song LX, et al. Correlation of UGT1A1 and ERCC1 gene polymorphisms with the outcome of combined irinotecan plus cisplatin treatment in recurrent ovarian cancer [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):7241–7247.
- [21] Takano M, Yamamoto K, Tabata T, et al. Impact of

- UGT1A1 genotype upon toxicities of combination with low-dose irinotecan plus platinum[J]. Asia-Pac J Clin Oncol, 2016, 12(2): 115–124.
- [22] Hu ZY, Yu Q, Pei Q, et al. Dose-dependent association between UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia; low doses also increase risk [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(15): 3832–3842.
- [23] Yan L, Wang XF, Wei LM, et al. Effects of UGT1A1*6, UGT1A1*28, and ABCB1-3435C >T polymorphisms on irinotecan induced toxicity in Chinese cancer patients[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(3): 193–199.
- [24] Lu YY, Huang XE, Wu XY, et al. Clinical observations on associations between the UGT1A1 genotype and severe toxicity of irinotecan [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7): 3335–3341.
- [25] Gong IY, Kim RB. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition and response [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(1): 4–18.
- [26] Nies AT, Niemi M, Burk O, et al. Genetics is a major determinant of expression of the human hepatic uptake transporter OATP1B1, but not of OATP1B3 and OATP2B1 [J]. Genome Med, 2013, 5(1): 1.
- [27] Takane H, Miyata M, Burioka N, et al. Severe toxicities after irinotecan-based chemotherapy in a patient with lung cancer; a homozygote for the SLCO1B1*15 Allele[J]. Ther Drug Monit, 2007, 29(5): 666–668.
- [28] Takane H, Kawamoto K, Sasaki T, et al. Life-threatening toxicities in a patient with UGT1A1*6/*28 and SLCO1B1*15/*15 genotypes after irinotecan-based chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 63(6): 1165–1169.
- [29] Zaïr ZM, Singer DR. Influx transporter variants as predictors of cancer chemotherapy-induced toxicity: systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(10): 1189–1205.
- [30] Crona DJ, Ramirez J, Qiao W, et al. Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study [J]. Pharmacogenomics J, 2016, 16(1): 54–59.
- [31] Han JY, Lim HS, Shin ES, et al. Influence of the organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) polymorphisms on irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome of patients with advanced non-small lung cancer[J]. Lung Cancer, 2008, 59(1): 69–75.
- [32] Teft WA, Welch S, Lenehan J, et al. OATP1B1 and tumour OATP1B3 modulate exposure, toxicity, and survival after irinotecan-based chemotherapy [J]. Br J Cancer, 2015, 112(5): 857–865.
- [33] Huang L, Zhang T, Xie C, et al. SLCO1B1 and SLC19A1 gene variants and irinotecan-induced rapid response and survival: a prospective multicenter pharmacogenetics study of metastatic colorectal cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e77223.
- [34] Xiang X, Jada SR, Li HH, et al. Pharmacogenetics of SLCO1B1 gene and the impact of *1b and *15 haplotypes on irinotecan disposition in Asian cancer patients [J]. Pharmacogenet Genomics, 2006, 16(9): 683–691.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn> 如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。