종양학에서 약물유전체학(Pharmacogenomics)

울산대학교 의과대학 서울아산병원 종양내과¹, 임상약리학과²

김민경¹, 김태원^{1,2}

=Abstract=

Pharmacogenomics in Cancer Treatment

Min Kyoung Kim¹, Tae Won Kim^{1,2}

¹Division of Oncology, Department of Internal Medicine, ²Department of Clinical Pharmacology,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Interindividual variability in the efficacy and toxicity of chemotherapy is associated with polymorphisms in genes encoding drug-metabolizing enzymes, transporters, or drug targets. Pharmacogenomics is the study of the hereditary basis of these interindividual differences and aims to identify genetic factors to predict toxicity and therapeutic outcomes. There exist several clinically relevant examples of the utility of pharmacogenomics that associate specific genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes and drug target enzymes. This review discusses the current and future applications of pharmacogenomics in clinical cancer therapy.

Key Words: Pharmacogenomics, Chemotherapy, Polymorphism, Cancer.

서론

항암화학요법은 지난 50년간 꾸준히 발전해 오고 있지만, 아직까지 항암제 치료 분야에서는 해결되지 않은 부분들이 많은 실정이다. 지금까지는 암환자에게 항암제를 투약하면 일부 제한된 환자들에서만 항암제에 반응을 보이고, 또 일부 환자는 항암제의 심각한 부작용을 경험한다는 것을 당연하게 받아들여 왔다. 하지만 사람마다 치료에 대한 반응과 부작용이 다른 이유에는 약물상호작용이나 환경적인 요인뿐 아니라 약물 대사효소 (drug metabolizing enzyme), 수송체 (transporters), 세포 표적(cellular targets)이나

신호전달계 (signaling pathways)등과 관련된 유전적인 요인이 많이 관여한다.^{1,2)} 항암제는 같은 종류의 암에서도 환자 개개인마다 효과가 차이가 있다. 또, 항암제는 일부 표적항암제를 제외하고는 대개 최대감수성용량 (maximal tolerate dose)를 투약하게 되어있고, 치료지수(therapeutic index)가 좁아 약물의 분포나 대사, 배설이 조금만 변화하게 되더라도 치명적인 부작용을 유발할 수 있다. 최근에 새로운 기전의 항암제가 많이 개발되고 있지만, 인간 게놈의 염기서열이 밝혀진 지금까지도 항암화학요법을 선택할 때 환자 개개인의 유전적인 성향 (genetic constitution)은 거의 고려하지 못하고 경험적으

이 연구는 2007년도 보건 의료기술 연구개발사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A030001)

교신저자: 김태원

서울 송파구 풍납2동 388-1 울산대학교 의과대학 내과학교실 서울아산병원 종양내과

Tel: +82-2-3010-3910 Fax: +82-2-3010-6961 E-mail: twkimmd@amc.seoul.kr

로 선택하고 있는 상황이다.

약물유전체학은 DNA, RNA, 혹은 단백질 정보 등을 활용하여 약의 독성과 치료에 대한 효과를 예측하고자 하는 연구하는 분야이며 약의 효과나 부작용과 관련된 개개인의 유전적 변이를 다룬다.³⁾ 종양학 분야는 많은 임상 연구의 경험이 있고 임상 연구에 대한 기반이 잘 갖추어져 있어서, 암 약물유전체학 (cancer pharmacogenomics) 분야는 빠른 속도로 발전하고 있으며 암 약물유전체학과 관련하여 많은 새로운 결과들이 보고되고 있다. 이러한 정보들을 토대로 하여 앞으로는 암환자에서 항암제를 선택할 때 환자 개개인의 유전적인 성향에 따른 개별화된 맞춤치료 (tailored therapy)가 적용될 수 있을

것으로 기대된다.

이 글에서는 항암제의 부작용이나 효과와 관련된 변이된 유전형질 (genetic trait)에 대해 최근까지 보고된 바를 간략하게 살펴봄으로써 항암제 개발과 임상에서의 암 치료에 약물유전체학이 어떻게 적용되고 있고 이런 정보가 임상에서 보다 많이 활용되기 위해서는 어떤 연구들이 필요한지에 대해서 초점을 맞추고자 하였다.

본 론

1. 약물대사효소 (drug metabolic enzyme)와 관련된 약물유전체학

Fig. 1. Thiopurine methyltransferase and thiopurine therapy.

Mercaptopurine (6-MP) is activated to 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP) by hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT), and subsequently converted to thioguanine nucleotides (6-TGNs) or alternatively methylated to methylmercaptopurine nucleotides (6-MMPN) by thiopurine methyltransferase. Three common mutations in TPMT gene (G238C, G460A and A719G) result in a trimodal distribution of TPMT activity.

Table 1. Examples of therapeutically relevant genetic variation in oncology

Genomic Aberration	Affected Agents	Consequence
Gene copy		
Her-2 amplification	Trastuzumab	Tumor response
Gene rearrangement		
9:22 translocation	Imatinib	Tumor response
Somatic mutation		
c-kit exon 11 variant	Imatinib	Tumor response
Germline polymorphism		
Thiopurine methyltransferase	6-Mercaptopurine	Severe neutropenia
Dihydropyrimidine dehydrogenase	5-Fluorouracil	Severe neutropenia Neurotoxicity
CYP2D6	Tamoxifen	Lower active metabolite levels
UGT1A1	Irinotecan	Severe neutropenia
Thymidylate synthase	5-Fluorouracil	Drug resistance

1) TPMT and 6-MP

6-mercaptopurine (6-MP)은 주로 소아의 급성 림프구성 백혈병에서 사용되는데, DNA와 RNA의 합성을 방해함으로써 빨리 분열하는 세포에 독성을 나타낸다.⁴⁾ Thiopurine methyltransferase (TPMT)는 6-MP를 비활성화시키는 효소이며 서양인에서 보고된 빈도를 보면 300명 중에 1명의 빈도에서 유전적으로 TPMT결핍이 생기게 되는데 TPMT 효소결핍이 있는 환자는 치명적인 독성을 예방하기 위해 용량을 감량하여 투여하는 것이 필수적이다.⁵⁾ TPMT 다형성 (polymorphism)이 6-MP의 치료효과나 독성과 연관이 있다는 것은 비교적 잘 알려져 있다⁵⁻⁷⁾ (Fig. 1). TPMT는 현재까지 8개의 대립유전자가 알려져 있으나 이중 3가지 (TPMT*2, TPMT*3A, TPMT*3C)가 TPMT 결핍의 95%를 설명할 수 있는데, 이들 대립유전자에 의해 만들어진 TPMT 단백질은 상대적으로 빨리 분해되어 결국 효소결핍이 나타나게 된다.⁶⁾ 소아의 급성 림프구성 백혈병에서는 6-MP의 투약강도 (dose-intensity)가 생존율을 예측할 수 있는 중요한 인자로 간주되어 왔는데, TPMT 결핍환자

에서 적절히 6-MP를 감량하여 투여함으로써 TPMT 농도가 정상인 환자와 비슷한 독성과 생존기간을 보일 수 있었다는 보고들이 있다.^{7,8)} 이러한 TPMT 효소기능의 다양성과 6-MP의 독성에 관한 20여 년 간의 연구에 근거하여 FDA에서도 6-MP를 사용하는 환자에서 심한 골수기능억제와 같은 독성을 보이는 환자에서는 TPMT 유전형 검사를 하도록 권고하고 있다.

2) UGT1A1 and irinotecan

Irinotecan (Camptosar®)은 topoisomerase I 억제제로서, 대장암, 소세포폐암 등에 활발하게 사용되고 있는 항암제이다. 그렇지만, 일부 환자에서 호중구 감소와 설사 등의 심각한 부작용이 발생하는 것으로 보고되고 있다. Irinotecan은 전구체로서 carboxylesterase (CES)에 의해서 활성형태인 SN-38로 변환되고, 대사를 통해서 SN-38로 비활성화되는데 이 과정에 UGT1A1이 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁹⁾ (Fig. 2). UGT1A1는 polymorphic한 효소로 알려져 있는데, UGT1A1에 의해서 SN-38 glucuronidation 되는 비율은 17-35.5 배로 개인간의 변이가 심한

Fig. 2. UGT1A1 and irinotecan therapy. Irinotecan is activated to SN38 by carboxylesterase to produce anticancer effects. In the liver SN-38 is inactivated to SN-38 glucuronide by UGT1A1. UGT1A1 expression is polymorphic and patients with six tandem repeats in UGT1A1 have higher UGT1A1 expression than those with seven tandem repeats.

것으로 보고되고 있다. UGT1A1의 활성 정도는 UGT1A1 promotor부위의 (TA)₆TAA-box 의 TA insertion 개수와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 즉, wild type 은 (TA)₆ allele이고, TA repeat가 7개인 (TA)₇ allele은 UGT1A1*28로 명명되고 이 경우에 UGT1A1의 발현이 감소되어 있다. UGT1A1 의 유전형과 표현형과의 상관성을 본 대표적인 연구로서는 Innocenti 등이 Caucasian을 대상으로 한 연구를 들 수 있다.¹⁰⁾

이 연구에서는 4도의 호중구 감소가 UGT1A1*28의 동형접합자(homozygote)와 이형접합자(heterozygote)에서 각각 50%와 12.5%에서 관찰된 것에 반해서 UGT1A1*28 wild type에서는 한 예도 관찰되지 않았다. 이러한 연구를 바탕으로 FDA에서는 irinotecan 의 label을 변경하였는데, UGT1A1*28 동형접합자인 경우는 통상적인

용량을 감내할 수 없기 때문에 주의를 필요로 한다고 언급하였다. 그러나, UGT1A1*28의 빈도는 인종마다 다양한 것으로 되어 있는데, Caucasian에서는 UGT1A1*28의 동형접합자가 10%인데 반해서, 아시아인에서는 5% 이하로 드문 것으로 알려져 있다. 최근에 아시아인을 대상으로 한 여러 연구에서는 exon 1에 위치한 UGT1A1*6이 아시아인에서는 더 중요한 defective allele이라고 보고되고 있다.^{11,12)} 한국인 비소세포폐암을 대상으로 한 연구에서 UGT1A1*6의 동형접합자인 경우에 irinotecan/cisplatin 병합요법에 대한 부작용이 의미 있게 많았고, SN-38G/SN-38의 비율이 유의하게 낮았다고 보고하였다.¹²⁾ FDA가 UGT1A1*28에 대한 유전형 검사를 허가를 하였지만, 치료하기 전에 모든 환자에서 이 검사를 시행하는 것을 권고한 것은 아니다. 따라서, UGT1A1*28에 대한 유전형 검사를 시행해서 유전형에 따라서 치료를 달리하는 경우와 통상적으로 치료하는 경우를 비교하는 제 3상 임상 연구를 통해서 UGT1A1*28 유전형 검사의 임상적 효용성이 좀 더 증명되어야 할 것이다. UGT1A1*28 유전형에 따른 적절한 용량도 아직까지 결정이 되어 있지 않는데, UGT1A1*28의 동형접합자인 경우는 기존의 제 1상 임상시험에서 결정된 irinotecan 용량이 많을 가능성이 있고, 다른 경우에는 irinotecan 용량이 적을 가능성이 있다. 향후 유전형에 따른 적절한 irinotecan의 용량을 알아보는 연구도 필요한 실정이다.¹³⁾

3) Cytidine deaminase and gemcitabine

Gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine)은 뉴클레오시드 유사체로서 비소세포폐암, 유방암, 췌장암과 같은 고형종양에 많이 사용되는 항암제이다.¹⁴⁾ Gemcitabine은 cytidine deaminase

Fig. 3. DPYD, TS and 5-FU therapy in the liver.

5-FU is inactivated by dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) into dihydrofluorouracil (5-FUH₂). Patients with non-functional DPYD, cannot metabolize 5-FU and the shunt of 5-FU towards intracellular activation to 5-fluorouridine monophosphate (5-FUMP) results into increased risk of toxicity.

(CDA)에 의해 비활성형인 2',2'-difluorodeoxyuridine (dFU)로 대사가 되는데 최근에 CDA 다형성과 gemcitabine의 부작용에 관한 연구가 보고되었다¹⁵⁾ (Fig. 3). 이 연구는 이전에 치료 받지 않은 256명의 일본인 암환자를 대상으로 하였으며 26가지의 CDA 유전적변이 (genetic variation)가 밝혀졌다. 이중 208G>A (Ala 70Thr)의 단일염기다형성 (SNP)을 포함하는 Haplotype*3은 CDA 활성도가 감소되어 있어 상대적으로 gemcitabine의 농도가 높고, 따라서 gemcitabine의 용량을 제한하는 독성인 호중구 감소증의 빈도가 이들 군에서 증가하였다. 다른 인종집단에서도 더 연구가 되어야 하겠지만, CDA 다형성은 gemcitabine을 투약 받는 환자에서 드물게 경험하는 심한 호중구감소증을 설명

할 수 있는 근거가 될 수 있을 것이다.

4) DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) and 5-FU (5-Fluorouracil)

5-FU는 40여 년 전부터 대장암이나 유방암 등에 사용되어 왔으며, 지금도 가장 흔하게 처방되는 항암제 종류 중 하나이다. 약물유전학적인 관점에서 볼 때 5-FU는 항암제의 치료효과와 부작용에 영향을 미치는 유전적인 요인으로 대사효소 및 표적의 변이가 함께 밝혀져 있는 대표적인 예이다. 5-FU는 일종의 전구체이며 체내에서 세포독성을 가진 뉴클레오티드로 전환되어 DNA나 RNA 합성을 방해한다. 5-FU는 약 80% 이상이 DPYD에 의해 비활성형으로 대사가 되는데, DPYD의 활성도가 낮은 환자들은 5-FU가

축적되어 심한 점막염, 호중구 감소증, 또는 신경독성을 나타낼 수 있다^{16,17)} (Fig. 4). 1985년에 처음으로 유방암 환자가 5-FU를 포함하는 항암 화학요법을 시행한 후에 지속적인 의식혼탁이 생긴 보고가 있었는데, 그 당시 환자의 체내에서 thymidine과 uracil의 농도가 증가해 있는 것이 처음으로 발견되었다.¹⁸⁾ 당시 연구자들은 DPYD 결핍 때문에 환자가 심한 5-FU 부작용이 발생하였다고 설명하였으며 이 가설은 가계도 분석으로 증명이 되었다. 현재까지 40여 가지의 서로 다른 DPYD 다형성이 밝혀졌으며 이중 17개의 변이가 심한 5-FU독성과 관련된다.¹⁹⁾ 인구집단의 3-5%는 이러한 변이에 대해 이형접합성을 보이고 약 0.1%가 동형접합성을 나타낸다.^{20,21)}

DPYD의 기능이 저하와 관련된 가장 흔한 DPYD 다형성은 IVS14 + 1G>A 돌연변이로서, intron 14의 G가 A로 치환되어 exon 14가 형성되지 않아서 비활성 DPYD 효소가 만들어지게 된다. 한 연구에 의하면 5-FU 투약 후 심한 호중구감소증을 경험한 환자의 61%에서 DPYD 활성도가 감소되어 있었고, 4도의 호중구감소증을 보인 환자의 50%정도가 IVS14 + 1G>A 돌연변이를 가지고 있었다.²²⁾ 하지만, 본 교실에서 시행한 연구에서 5-FU를 근간으로 한 항암화학요법으로 치료받은 환자 중 3-4 도의 부작용을 경험한 103명의 환자에서는 한 예에서도 IVS14 + 1G>A 돌연변이가 관찰되지 않았다.²³⁾

지금까지의 연구결과를 종합하면 DPYD 다형

Fig. 4. Cytidine deaminase (CDA) and gemcitabine therapy.

Gemcitabine is inactivated by deamination catalyzed by CDA as well as the deamination of dFdCMP, which is catalyzed by deoxycytidylate deaminase.

DCK, deoxycytidine kinase; dFdC, gemcitabine; dFdCMP, gemcitabine monophosphate; dFdCTP, gemcitabine triphosphate; dFdU, 2',2'-difluorodeoxyuridine; and dFdUMP, 2',2'-difluorodeoxyuridine monophosphate.

성이 심한 5-FU독성과 관련이 있음이 증명되었지만 실제로 5-FU의 독성을 경험한 환자들의 약 1/3-2/3는 DPYD 활성도가 정상이다.^{24,25)} 또한 DPYD 유전형분석은 실제 측정된 DPYD 농도와 연관성이 높지 않은 것으로 알려져 있다.²⁶⁾ 결론적으로 이들 환자에서 DPYD 다형성의 빈도가 상대적으로 낮고, 유전형 분석의 예민도와 특이도도 낮기 때문에, 아직 이를 실제 임상에 적용시키기는 어려운 실정이다.

2. 약물 표적 (drug target)와 관련된 약물유전체학

1) TS (Thymidylate synthase)와 5-FU

TS는 5-FU와 다른 엽산 길항제 계열 항암제의 핵심적인 세포내 표적이다. TS의 발현 정도는 28개 염기쌍의 tandem repeat로 이루어진 5' promotor region의 다형성에 의해 조절된다. Tandem repeat의 copy 숫자는 2개 (2R)에서 9개 (9R)까지 다양하며 그 중 2개 (TSER*2)와 3개 (TSER*3)가 가장 흔하다. TS의 발현 정도는 copy숫자가 많을수록 증가하므로 TSER*3 대립유전자를 가진 환자는 TSER*2를 가진 환자에 비해 5-FU의 효과가 떨어질 수 있다 (Fig. 3). 최근에 직장암 환자를 대상으로 한 연구에서는 TS tandem repeat의 다형성이 5-FU와 동시방사선 치료에 대한 반응을 예측할 수 있음을 제시 하였다.²⁷⁾ 즉 국소적으로 진행된 직장암 환자에서 TSER*3 동형접합자인 경우는 수술전 선행항암방사선요법 후 20%에서 병기가 호전된 데 반해서 나머지 환자에서는 60%에서 종양의 병기가 호전되었다고 보고하였다. 이러한 TS 유전형이 실제 임상에서 반응을 예측하는 예측인자로 사용될 수 있을지를 평가하기 위해 현재 TSER 유전형에 근거해 항암화학요법을 치료 약

제를 달리 선택하는 전향적인 임상연구가 진행 중이다.

2) EGFR (Epidermal growth factor receptor)와 tyrosine kinase inhibitors

과거 10여 년간의 연구들로부터 다양한 성장인자 (growth factor)와 성장인자 수용체 (growth factor receptor)들이 암의 병태생리에 결정적인 역할을 한다는 것이 밝혀졌으며 EGFR은 현재까지 가장 광범위하게 연구되고 있는 성장인자 중 하나이다. EGFR은 비소세포폐암을 포함하여 많은 상피세포종양에서 흔히 과발현되어 있거나 정상적인 조절이 깨어져 있는데, EGFR 신호전달계는 암세포의 분열과 혈관형성에 중요한 역할을 하므로 암 치료의 표적으로 주목을 받고 있다.²⁸⁾

Gefitinib (Iressa[®])과 erotinib (Tarceva[®])은 EGFR tyrosine kinase domain에 작용하는 EGFR 억제제이다. 이전에 치료를 받은 적이 있는 비소세포폐암 환자에서 gefitinib을 사용 하였을 때 효과는 인종간에 차이가 있어서 서양인에서는 반응율이 11%정도였던 반면 일본인에서는 28%로 반응율이 더 높았다. 여러 임상 연구결과를 분석해 보면 gefitinib의 효과는 선암, 여자, 비흡연자, 아시아인에서 상대적으로 높게 나타났다. 2004년에 Lynch등은 EGFR 억제제에 효과가 있었던 환자 9명을 대상으로 유전자서열을 분석한 결과 8명에게서 tyrosine kinase domain (exon 18, 19 and 21)의 somatic mutation이 있음을 발견하였다.²⁹⁾ 이러한 EGFR 돌연변이는 치료에 대한 반응이 상대적으로 높았던 군 (선암, 여자, 비흡연자, 아시아인)에서 높게 보고되어서 임상적 소견과도 잘 연관되어 있다. 최근 한국인을 대상으로 한 보고를 보면 EGFR 돌연변이 검사가 민감도는 52-92%, 특이도는 79-

91%, 그리고 음성 예측율이 86-90% 정도로, 매우 정확하게 gefitinib의 효과를 예측할 수 있었다.³⁰⁾ 그러나, 우리나라에서 흡연력이 없는 선암의 환자를 선별하여 유전형 검사없이 gefitinib을 치료로 시행한 경우에 69%의 높은 반응율을 보고한 바가 있다.³¹⁾ 따라서, gefitinib 치료 전에 모두 환자에서 EGFR 돌연변이 검사 시행을 권고하기 위해서는 유전형 검사를 통해 선별한 경우와 임상적 지표만으로 선별한 경우를 비교하는 임상 시험이 필요하겠다

향후 전망 및 결론

지금까지의 약물유전체 연구는 여러 가지 종류의 항암제에 대한 효과나 감수성(tolerability)에 유전적인 원인이 중요한 역할을 한다는 것을 증명하였다. 그러나 약물유전학 방법으로 좀 더 유의한 예측인자를 발견하고, 예후를 더 정확하게 예견할 수 있게 되려면 앞으로도 많은 연구가 필요하다. 우선 지금까지 보도된 많은 연구들이 후향적인 분석에 그 기초를 두고 있기 때문에 이러한 약물유전학 연구결과들을 실제 임상에 적용하기 위해서는 전향적인 연구를 통해서 충분한 환자수를 가지고 이를 증명하는 것이 필요하다. 최근에는 항암제와 관련하여 많은 임상 시험이 이루어 지고 있는데, 아직 항암치료의 효과나 부작용과 관련하여 약물 유전학에 관한 연구가 같이 시행되어야 한다.

궁극적으로는 환자 개개인의 유전학적인 특징을 치료 전에 검사하여 이에 근거한 개별화된 맞춤치료를 실현하는 것이 목표가 되어야 하며, 그러기 위해서는 모든 임상시험의 계획 단계에서부터 임상 약리학자, 통계학자들의 참여가 필요하고, 또한 여기에는 비용과 노력이 많이 들기 때문에 제약회사나 정부차원의 지원도 필수적이

라고 할 수 있겠다.

지금까지는 주로 항암제의 반응에 영향을 미치는 대사효소나 수송단백 및 표적 등의 단일 유전자가 미치는 효과에 대해서 많은 연구가 되어 왔다. 그러나 대부분의 약물의 최종적인 효과와 부작용은 약물의 약동학과 약력학에 관여하는 여러 가지 유전자 산물들이 상호작용을 거친 결과로 결정되기 때문에, 단일 유전자 변이로 모든 것을 설명하는 데는 한계가 있다. 또 해당 약물의 약리학적인 정보가 충분하지 않기 때문에 약물유전체학의 대상이 되는 candidate gene을 선정하는데 어려운 점이 많다. 따라서, 이러한 문제점들은 극복하기 위해서는 앞으로는 polygenic model³²⁾ 이나 genome-wide approach (gene-expression arrays, genome-wide scans 또는 proteomic assay)를 통해서 적절한 candidate gene을 발굴하고, 이들의 임상적 유용성을 검사하는 것이 필요하다.

결론적으로 항암제의 개발과 임상적인 적용에 있어서 약물 유전체학적인 접근은 필수적이며 이를 통해 우수한 신약개발과 또 환자 개개인의 유전학적인 정보에 근거한 맞춤치료도 앞으로 기대해 볼 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Evans WE, Relling MV. *Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science* 1999;286:487-491
2. McLeod HL, Evans WE. *PHARMACOGENOMICS: Unlocking the Human Genome for Better Drug Therapy. Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2001;41:101-121
3. Evans WE, McLeod HL. *Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. N Engl J Med* 2003;348: 538-549

4. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. *Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia* 2000;14:567-572
5. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. *Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. J Pediatr* 1991;119:985-989
6. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, Kalwinsky D, Keller F, Khatib Z, Margolin J, Murray J, Quinn J, Ravindranath Y, Ritchey K, Roberts W, Rogers ZR, Schiff D, Steuber C, Tucci F, Kornegay N, Krynetski EY, Relling MV. *Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. J Clin Oncol* 2001;19:2293-2301
7. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, Pui CH, Evans WE. *Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-2008
8. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. *Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. Blood* 1999;93:2817-2823
9. Iyer L, King CD, Whittington PF, Green MD, Roy SK, Tephly TR, Coffman BL, Ratain MJ. *Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. J Clin Invest* 1998;101:847-854
10. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramirez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. *Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. J Clin Oncol* 2004;22:1382-1388
11. Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Katori N, Jinno H, Hasegawa R, Kaniwa N, Sawada J, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Kitamura Y, Kamatani N, Minami H, Ohtsu A, Shirao K, Yoshida T, Saijo N. *UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. Clin Pharmacol Ther* 2004;75:501-515
12. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, Jang IJ, Lee DH, Lee JS. *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* 24: 2237-2244,
13. Kim TW, Innocenti F. *Insights, challenges and future directions in irinogenetics. Ther Drug Monit*, 2007 (in press)
14. Noble S, Goa KL. *Gemcitabine. A review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. Drugs* 1997;54:447-472
15. Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Sawada J, Kamatani N, Furuse J, Ishii H, Yoshida T, Ueno H, Okusaka T, Saijo N. *Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: the impact of a cytidine deaminase polymorphism. J Clin Oncol* 2007;25:32-42
16. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. *Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. Cancer Res*

- 1987;47:2203-2206
17. Lyss AP, Lilenbaum RC, Harris BE, Diasio RB. Severe 5-fluorouracil toxicity in a patient with decreased dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Invest* 1993; 11:239-240
18. Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985;313:245-249
19. van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH. Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity. *Nucleosides Nucleic Acids* 2004;23:1371-1375
20. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res* 1993;53:5433-5438
21. Ridge SA, Sludden J, Wei X, Sapone A, Brown O, Hardy S, Canney P, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ, Cassidy J, McLeod HL. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:497-500
22. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1G>A mutation. *Int J Cancer* 2002; 101:253-258
23. Chang HM, Kim TW, Ryu MH, Lee H, Park JH, Lee JS, Kim WK, Kang WK. Prevalence of the IVS14+1G>A mutation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Cancer Research and Treatment* 2004;36(Suppl 1):420-423
24. van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, Maring JG, Vreken P, van Gennip AH. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000;6:4705-4712
25. Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL. Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 2000;10:217-223
26. Hsiao HH, Yang MY, Chang JG, Liu YC, Liu TC, Chang CS, Chen TP, Lin SF. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in the Taiwanese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:445-451
27. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, Garcia-Foncillas J, Azinovic I, Martinez E, Illaramendi JJ, Arias F, Martinez Monge R, Salgado E, Angeletti S, Brugarolas A. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-1786
28. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1S-13S
29. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-2139
30. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, Oh DY, Kim JH, Kim DW, Chung DH, Im SA, Kim YT, Lee JS, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor

- receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. J Clin Oncol 2005;23:2493-2501*
31. Lee DH, Han JY, Lee HG, Lee JJ, Lee EK, Kim HY, Kim HK, Hong EK, Lee JS. *Gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers. Clin Cancer Res 2005;11:3032-3037*
32. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, Yang W, Veerman AJ, Kazemier KM, Pei D, Cheng C, Pui CH, Relling MV, Janka-Schaub GE, Pieters R, Evans WE. *Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. N Engl J Med 2004;351:533-542*