

ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด ไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามที่รักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มี ยาพาคลิแทคเซล

ปวีณา เมืองพรม
ณัฐธิดา อารีเปี่ยม

บทคัดย่อ พาคลิแทคเซลเป็นยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก และภาวะพหุสัณฐานของยีนที่สัมพันธ์กับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาคลิแทคเซลอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 rs776746 และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 กับผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทคเซลจากผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามจำนวน 49 ราย พบความชุกของ CYP3A5*3 เท่ากับร้อยละ 67.5 และความถี่จีโนไทป์ของ CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 และ CYP3A5*3/*3 เท่ากับ 4, 30 และ 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.9, 51.7 และ 41.4 ตามลำดับ อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของกลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *1/*1 และ *1/*3 อยู่ที่ร้อยละ 31 สูงกว่ากลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *3/*3 ซึ่งมีอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 25 ($P=0.646$) สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาพบอาการปฏิกิริยาแพ้ยาอีกเสบมากที่สุดร้อยละ 69.4 รองลงมาคือ ภาวะโลหิตจางและภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบร้อยละ 65.3 และร้อยละ 42.8 ตามลำดับ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 พบมากที่สุดคือภาวะโลหิตจางพบร้อยละ 10.2 รองลงมาคือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 8.2 และพบว่ากลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ CYP3A5 *3/*3 มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือดระดับ 3-4 มากกว่ากลุ่มอื่น (ร้อยละ 25 และร้อยละ 17.2 ตามลำดับ) ทั้งนี้จากผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 กับการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาพาคลิแทคเซล อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งมีโอกาสดูแลจะควบคุมไม่ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็ง 6.75 เท่า (95% CI=1.67-27.34, $P=0.005$) (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:41-52)

คำสำคัญ: พาคลิแทคเซล ยาเคมีบำบัด มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5

Genetic Polymorphism of CYP3A5 in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Paclitaxel-Based Chemotherapy

by Pawienar Mueangprom, Nutthada Areepium

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10400

Abstract Paclitaxel, an anticancer drug, is recommended first-line therapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Genetic polymorphisms of Paclitaxel's metabolic pathway may affect treatment outcomes and adverse events. The purpose of this study was to explore the prevalence of CYP3A5 rs776746 and determine the association of genetic polymorphism and treatment outcomes in Thai NSCLC treated with Paclitaxel-based chemotherapy. Among 49 patients, the prevalence of CYP3A5*3 was 67.5%; the number of patients with CYP3A5*1/*1, CYP3A5*1/*3 and CYP3A5*3/*3 were 4, 30 and 24 persons, or 6.9%, 51.7% and 41.4%, respectively. The response rate of patients with *1/*1 and *1/*3 was 31%, while the response rate of patients with *3/*3 was 25%. The most common adverse symptoms found in this study was peripheral neuropathy (69.4%). The other common adverse events were anemia and neutropenia, at 65.3% and 42.8%, respectively. Grade 3 or 4 anemia were found in 10.2% of patients and grade 3-4 neutropenia 8.2%. The incidence of grade 3 or 4 hematologic toxicity among patients with CYP3A5*3/*3 was higher than CYP3A5*1 (25% vs 17.2%). This study found that CYP3A5 polymorphism was not associated with treatment outcomes or adverse events in Paclitaxel-based chemotherapy among Thai advanced-NSCLC patients. However, our study indicated that NSCLC patients with a family history of cancer had significantly greater disease progression (6.75 times; 95% CI=1.67-27.34, *P*-value = 0.005) compared with cases with no family history of cancer. (*Thai Cancer J* 2020;40:41-52)

Keywords: Paclitaxel, chemotherapy, non-small-cell lung cancer, genetic polymorphism, CYP3A5

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่สูงเป็นอันดับ 1 ของโลก¹ โดยเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งสูงที่สุดในเพศชาย และอันดับ 2 ในเพศหญิง² สำหรับประเทศไทยมะเร็งปอดเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่สูงเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และอันดับ 4 ในเพศหญิง³ เนื่องจากโรคมะเร็งปอดในระยะเริ่มต้นจะไม่แสดงอาการ และอาการแสดงของมะเร็งปอดไม่มีความจำเพาะต่อโรค ทำให้ผู้ป่วยมารับการวินิจฉัยและได้รับการรักษาที่ล่าช้า ผู้ป่วยมักจะมาด้วยระยะของโรคที่ลุกลามหรือแพร่กระจายซึ่งเป็นสาเหตุให้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง และ

ยังคงมีแนวโน้มว่าจะมีอัตราการเสียชีวิตเป็นอันดับที่ 1 ในกลุ่มของโรคมะเร็งต่อไป²

พาคลิแทกเซลเป็นยาเคมีบำบัดที่มีข้อบ่งชี้รักษาโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเต้านม เป็นต้น ยาชนิดนี้ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวเลือกลำดับแรกในการรักษามะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะลุกลาม สามารถใช้ในสูตรการรักษา ร่วมกับยากกลุ่มสารประกอบแพลตตินัม หรือใช้เป็นยาเดี่ยว^{4,5} มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการจับกับทูบูลินที่ตำแหน่งเบต้าทำให้ไมโครทูบูลเกิดความเสถียร มีผลยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์และทำให้เซลล์ตายในที่สุด จากการศึกษาพบว่ายาพาคลิแทกเซล

ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลักโดยเอนไซม์ CYP450 หลายชนิด ได้แก่ CYP2C8, CYP3A4 และ CYP3A5 ก่อนจะถูกกำจัดผ่านทางน้ำดีและขับออกจากร่างกายพร้อมอุจจาระ⁶ มีการศึกษาที่ยืนยันว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย

CYP3A5 เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม CYP3A sub-family มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารหลายชนิดรวมถึงยาพาคลิแทคเซลซึ่งส่วนมากเกิดขึ้นที่ตับ และยังพบได้ในเนื้อเยื่อบริเวณอื่นของร่างกาย เช่น ทางเดินอาหาร ไต และต่อมลูกหมาก เป็นต้น เอนไซม์ CYP3A5 ถูกควบคุมการแสดงออกโดยยีน CYP3A5 ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 7 โคลัส 7q22.1 มีการศึกษาพบว่าผู้ที่มีอัลลีลแบบ CYP3A5*1 อย่างน้อย 1 อัลลีลจะมีการแสดงออกของโปรตีนและการทำงานของเอนไซม์ที่มากกว่าผู้ที่มีอัลลีลแบบ CYP3A5*3/*3 เป็นผลมาจากเกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่ตำแหน่งอินทรอน 3 โดยนิวคลีโอไทด์ตำแหน่งที่ 6986 เปลี่ยนจาก A เป็น G ทำให้เกิด splicing defect ได้ mRNA ที่ไม่ถูกต้อง ส่งผลให้การสร้างเอนไซม์ CYP3A5 ลดลง⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ⁸ โดยพบความถี่ของอัลลีล CYP3A5*3 ในชาวไทยร้อยละ 66 ซึ่งใกล้เคียงกันในกลุ่มของชาวเอเชีย แต่แตกต่างจากคนเชื้อชาติอื่น⁹

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กที่รักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทคเซลพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ส่งผลต่อการ

พยากรณ์โรค โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี CYP3A5*3/*3 มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์กลุ่มอื่น (ร้อยละ 56.45 และ ร้อยละ 17.78, $P<0.001$) และอัตราการรอดชีพโดยรวม (overall survival) (22.6 และ 14.4, $P=0.042$) ผู้ป่วยที่มี homozygous CYP3A5*3 ยังเป็นปัจจัยที่อาจลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตได้ประมาณร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น (95% CI=0.402-0.948, $P=0.028$)¹⁰ และมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีนแบบ CYP3A5*3/*3 จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาพาคลิแทคเซล ทั้งภาวะปลาสมาประสาทอักเสบ¹¹ และการกดไขกระดูก^{12,13} น้อยกว่ากลุ่มที่มียีนแบบ CYP3A5*1/*1 และ CYP3A5*1/*3 ในขณะที่บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 กับผลการรักษา และการเกิดความเป็นพิษจากยา^{14,15}

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 กับการตอบสนองต่อการรักษาและความเป็นพิษจากยาพาคลิแทคเซลในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามยังคงมีข้อสรุปที่ขัดแย้งกัน โดยปัจจัยหนึ่งที่อาจเป็นข้อจำกัดคือ ความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติของกลุ่มตัวอย่าง อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ดังกล่าวในประเทศไทย การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการมีภาวะพหุสัณฐานของยีนกับการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทคเซลในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามชาวไทย

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลาม (ระยะ IIIb หรือ IV ตาม AJCC 7th edition) ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทกเซล ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งวันที่ 12 มิถุนายน ถึงวันที่ 30 ธันวาคม 2561 ผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ ได้แก่ อายุ 18 ปีขึ้นไป มีคะแนน Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0-2 สามารถประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ สามารถสื่อสารได้และลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 49 ราย ผู้วิจัยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยจากการซักประวัติและสืบค้นจากเวชระเบียน และเก็บตัวอย่างเลือดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อนำไปวิเคราะห์ชนิดของสารพันธุกรรม

การประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาพิจารณาจากขนาดของก้อนมะเร็งที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทกเซลอย่างน้อย 2 รอบการรักษา โดยอาศัยภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัย อาทิ CT scan อ้างอิงตามเกณฑ์ของ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria version 1.1¹⁶ โดยแพทย์ผู้ทำการรักษา และประเมินผล การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยอาศัยการ ซักประวัติร่วมกับผลการตรวจเลือดจากห้องปฏิบัติการ ในทุกรอบของการมารับยาเคมีบำบัด การจำแนกความ

รุนแรงของเหตุการณ์การไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอ้างอิง จาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03¹⁷ โดยผู้วิจัยเป็นผู้ประเมิน งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No. 233/61)

การสกัดดีเอ็นเอและการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5

ผู้วิจัยเก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำของผู้ป่วยปริมาตร 5 ซีซี ใส่ในหลอด EDTA anticoagulation จากนั้นปั่นด้วยความเร็ว 2,500 x g เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง เพื่อแยกเก็บชั้นเม็ดเลือดขาว (buffy coat) และทำการสกัดดีเอ็นเอด้วยชุดสกัดดีเอ็นเอสำเร็จรูป QIAamp® DNA Blood mini kit นำสารละลายดีเอ็นเอที่สกัดได้เก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียสจนกว่าจะนำไปใช้ในการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 rs776746 ด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) โดยใช้ TaqMan® genotyping assays rs776746 (Applied Biosystems Inc., USA) แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems Inc., USA) และวิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรม SDS โดยอาศัยวิธี fluorescence measurements

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้นำไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok, Thailand) ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนาในการแสดงค่าต่าง ๆ

อาทิ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ เป็นต้น สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา และการทดสอบ Hardy-Weinberg equilibrium ใช้สถิติ Chi-square test โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 และวัดขนาดความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรด้วย odds ratio (OR) และ 95% confidence interval (95% CI)

ผลการศึกษา

การศึกษาจากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 49 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรพาคลิแทคเซล ร่วมกับคาร์โบพลาติน ขนาดยาพาคลิแทคเซลเท่ากับ 175-200 mg/m² และ target area under the curve (AUC) ของยาคาร์โบพลาตินเท่ากับ 5-6 mg/ml/min ความถี่ของการให้ยาทุก 21 วัน จำนวนครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัดคือ 2-6 ครั้ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ 4 และ 6 ครั้ง จำนวน 20 และ 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.8 และ 38.7 ตามลำดับ

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 59 ปี เป็นเพศหญิงจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 53.1) ใกล้เคียงกับเพศชายคือ 23 ราย (ร้อยละ 46.9) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะของโรคอยู่ในระยะที่ IV (ร้อยละ 87.8) มีชนิดของเซลล์มะเร็งเป็น adenocarcinoma (ร้อยละ 89.9) ไม่มีประวัติสูบบุหรี่ (ร้อยละ 55.1) และไม่มีญาติสายตรงเป็นโรคมะเร็ง (ร้อยละ 63.3) ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ

กับผลการรักษาพบว่าประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งของคนในครอบครัวสัมพันธ์กับการควบคุมขนาดของก้อนมะเร็ง โดยผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งมีโอกาสที่โรคจะควบคุมไม่ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งถึง 6.75 เท่า (95% CI=1.67-27.34, $P=0.005$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง
จำนวน 49 ราย

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)
อายุเฉลี่ย (ปี)	59.0 ± 8.98
เพศ	
ชาย	23 (46.9)
หญิง	26 (53.1)
ระยะของโรค	
IIIb	6 (12.2)
IV	43 (87.8)
ECOG performance status	
0-1	46 (93.9)
2	3 (6.1)
ชนิดของเซลล์มะเร็ง	
Adenocarcinoma	44 (89.9)
Squamous cell carcinoma	2 (4.1)
Others	3 (6.1)
การสูบบุหรี่	
สูบ	22 (44.9)
ไม่สูบ	27 (55.1)
ประวัติการเป็นมะเร็งในครอบครัว	
มี	18 (36.7)
ไม่มี	31 (63.3)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างและการควบคุมขนาดก้อนมะเร็ง

ข้อมูลลักษณะ	การควบคุมขนาดก้อนมะเร็ง		Odds Ratio	95% CI		P
	ควบคุมไม่ได้	ควบคุมได้		Lower	Upper	
	(PD) จำนวน (ร้อยละ)	(CR+PR+SD) จำนวน (ร้อยละ)				
เพศ						
ชาย	7 (30.4)	16 (69.6)	1.46	0.41	5.21	0.75
หญิง	6 (23.1)	20 (76.9)	1			
ระยะของโรค						
IIIb	0 (0.0)	6 (100.0)	N/A	N/A	N/A	0.12
IV	13 (30.2)	30 (69.8)				
ECOG						
0-1	13 (28.3)	33 (71.7)	N/A	N/A	N/A	0.28
2	0 (0.0)	3 (100.0)				
ชนิดของเซลล์มะเร็ง						
Adenocarcinoma	13 (29.5)	31 (70.5)	N/A	N/A	N/A	0.37
Squamous cell carcinoma	0 (0.0)	2 (100.0)				
Others	0 (0.0)	3 (100.0)				
การสูบบุหรี่						
สูบ	8 (36.4)	14 (63.6)	2.51	0.68	9.25	0.20
ไม่สูบ	5 (18.5)	22 (81.5)	1			
ประวัติการเป็นมะเร็ง						
ในครอบครัว						
มี	9 (50.0)	9 (50.0)	6.75	1.67	27.34	0.005
ไม่มี	4 (12.9)	27 (87.1)	1			

CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NA: not available

ความชุกของการเกิดภาวะพหุสัณฐานของ ยีน CYP3A5 rs776746 A>G ในกลุ่มตัวอย่างชาวไทย ที่เป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะลุกลามอยู่ที่ ร้อยละ 67.3 โดยความถี่ของจีโนไทป์แบบ *1/*1, *1/*3 และ *3/*3 เท่ากับ 3, 26 และ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.1, 53.1 และ 40.8 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3 สำหรับ ภาวะพหุสัณฐานของยีนพบว่าการกระจายของยีน CYP3A5 ในการศึกษาขึ้นอยู่กับสมมติฐานของ Hardy-Weinberg

ตารางที่ 3 การกระจายของยีน CYP3A5

อัลลีล	จำนวน	ร้อยละ	จีโนไทป์	จำนวน	ร้อยละ
*1	32	32.7	*1/*1	3	6.1
			*1/*3	26	53.1
*3	66	67.3	*3/*3	20	40.8

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 กับผลการรักษา

จีโนไทป์	ผลการรักษา					
	การตอบสนองต่อการรักษา		P	การควบคุมขนาดก้อนมะเร็ง		P
	ตอบสนอง	ไม่ตอบสนอง		ควบคุมได้	ควบคุมไม่ได้	
	(CR+PR) จำนวน (ร้อยละ)	(SD+PD) จำนวน (ร้อยละ)		(CR+PR+SD) จำนวน (ร้อยละ)	(PD) จำนวน (ร้อยละ)	
*1/*1, 1/*3	9 (31.0)	20 (69.0)	0.646	22 (75.9)	7 (24.1)	0.648
*3/*3	5 (25.0)	15 (75.0)		14 (70.0)	6 (30.0)	

ผลการตอบสนองต่อการรักษาเมื่อพิจารณาตาม RECIST criteria version 1.1 ในการศึกษาไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่าเป็น complete response (CR) ในขณะที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินผลการรักษาเป็น partial response (PR) จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 28.6), stable disease (SD) จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 44.9) และ progressive disease (PD) จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 26.5)

เมื่อจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ CYP3A5 จะได้กลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ CYP3A5*1/*1 และ CYP3A5*1/*3 ซึ่งมีการแสดงออกของยีน CYP3A5 หรือเรียกว่า CYP3A5 expressers และกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ CYP3A5*3/*3 ซึ่งไม่มีการแสดงออกของยีน CYP3A5 หรือที่เรียกว่า CYP3A5 non-expressers จากผลการศึกษา

พบว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 31 มากกว่ากลุ่ม CYP3A5 non-expressers ซึ่งมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 25 แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับความสามารถในการควบคุมขนาดของก้อนมะเร็ง โดยกลุ่ม CYP3A5 expressers และกลุ่ม CYP3A5 non-expressers มีอัตราการควบคุมขนาดของก้อนมะเร็งอยู่ที่ร้อยละ 75.9 และร้อยละ 70.0 ตามลำดับ แต่ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 4)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัด สูตรที่มียาพาคลิแทคเซลในการศึกษานี้พบอาการปฏิกิริยาแพ้ยาพาคลิแทคเซลมากที่สุด จำนวน 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.4 รองลงมาคือ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ น้ำหนักตัวลดลง คลื่นไส้อาเจียน และ

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน CYP3A5 และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

อาการไม่พึงประสงค์จากยา	*1/*1, *1//3 N=29 จำนวน (ร้อยละ)	*3/*3 N=20 จำนวน (ร้อยละ)	P
อาการปลายประสาทอักเสบ (N=34)			
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด	18 (62.1)	16 (80.0)	0.181
ระดับความรุนแรง 1-2	16 (55.2)	16 (80.0)	0.169
ระดับความรุนแรง 3-4	2 (6.9)	0 (0.0)	
ภาวะโลหิตจาง (N=32)			
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด	19 (65.5)	13 (65.0)	0.970
ระดับความรุนแรง 1-2	16 (55.2)	11 (55.0)	0.975
ระดับความรุนแรง 3-4	3 (10.3)	2 (10.0)	
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (N=21)			
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด	11 (37.9)	10 (50.0)	0.401
ระดับความรุนแรง 1-2	9 (31.0)	8 (40.0)	0.916
ระดับความรุนแรง 3-4	2 (6.9)	2 (10.0)	
การลดลงของน้ำหนักร่างกาย (N=14)			
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด	7 (24.1)	7 (35.0)	0.408
ระดับความรุนแรง 1-2	6 (20.7)	7 (35.0)	0.299
ระดับความรุนแรง 3-4	1 (3.5)	0 (0.0)	
อาการคลื่นไส้อาเจียน (N=14)			
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด	9 (31.0)	5 (25.0)	0.646
ระดับความรุนแรง 1-2	9 (31.0)	5 (25.0)	-
ระดับความรุนแรง 3-4	0 (0.0)	0 (0.0)	
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (N=7)			
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิด	5 (17.2)	2 (10.0)	0.476
ระดับความรุนแรง 1-2	5 (17.2)	1 (5.0)	0.088
ระดับความรุนแรง 3-4	0 (0.0)	1 (5.0)	

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 65.3), 21 ราย (ร้อยละ 42.8), 14 ราย (ร้อยละ 28.6), 14 ราย (ร้อยละ 28.6) และ 7 ราย (ร้อยละ 14.3) ตามลำดับ ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3-4 พบมากที่สุดคือภาวะโลหิตจาง จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 10.2) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 8.2) อาการปลายประสาทอักเสบ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 4.1) น้ำหนักตัวลดลงและภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 2.0) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ CYP3A5*3/*3 เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือด (hematological toxicity) ที่ความรุนแรงระดับ 3-4 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ CYP3A5*1/*1 และ CYP3A5*1/*3 อยู่ที่ร้อยละ 25 และ 17.2 ตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) 7 ราย (ร้อยละ 14.3) มี 3 รายที่เกิดอาการมากกว่า 1 ครั้ง อาการปวดกล้ามเนื้อ 7 ราย (ร้อยละ 14.3) ผื่นคันที่ผิวหนัง 6 ราย (ร้อยละ 12.2) ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ 3 ราย (ร้อยละ 6.1) และภาวะเลือดออก อ่อนเพลีย ไข้ สะอึก อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 2)

วิจารณ์และสรุป

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาพาคليتาคเซลในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามของการศึกษานี้อยู่ที่ร้อยละ 28.6 และทั้งหมดเป็นการตอบสนองแบบ

partial response ใกล้เคียงกับการศึกษาในชาวเกาหลีใต้คือร้อยละ 29.9¹⁸ ขณะที่การศึกษาในชาวจีนพบการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 40.2¹⁰ ซึ่งสูงกว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในงานวิจัยนี้อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ในการวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยระยะที่ IV ถึงร้อยละ 87.8 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมมากกว่า ส่วนการศึกษาในคนผิวขาวพบการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 36¹¹

การศึกษารังนี้พบความชุกของการเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 rs776746 A>G ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามอยู่ที่ร้อยละ 67.3 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างสุขภาพดีชาวไทยที่พบการเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีนนี้อยู่ที่ร้อยละ 66⁹ และสอดคล้องกับข้อมูลที่มีการนำเสนอก่อนหน้านี้ว่าความชุกของ CYP3A5*3 ในชาวไทยและชาวเอเชียมีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน โดยพบได้ในชาวจีนร้อยละ 73.8¹⁰ และชาวญี่ปุ่นร้อยละ 79.4⁸ แต่แตกต่างกับ Caucasian และ African American^{8,11,19} สำหรับความชุกของจีโนไทป์แบบ CYP3A5*3/*3 ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP3A5 น้อยหรือไม่มี การแสดงออกของเอนไซม์ CYP3A5 ในการศึกษาครั้งนี้พบจำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.8 ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลที่พบในชาวไทยสุขภาพดีคือร้อยละ 46⁹ รวมถึงพบได้ในชาวจีนและชาวญี่ปุ่นร้อยละ 58 และ 68.5 ตามลำดับ^{8,10} ขณะที่ชาว Caucasian พบได้ถึงร้อยละ 95 แต่สำหรับชาว African American พบเพียงร้อยละ 27¹⁹

จากผลการศึกษานี้พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *1/*1 และ *1/*3

อยู่ที่ร้อยละ 31 สูงกว่ากลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *3/*3 ซึ่งมีอัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 25 ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่ากลุ่ม CYP3A5 expressers มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่ากลุ่มที่เป็น CYP3A5 non-expressers อยู่ที่ร้อยละ 17.78 ต่อร้อยละ 56.45 ($P<0.001$) อีกทั้งยังพบว่ากลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *3/*3 จะได้ประโยชน์จากยาเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *1/*1 และ *1/*3 (95% CI=0.067-0.416; $P<0.001$) โดย Jiang LP และคณะ¹⁰ ได้อธิบายเพิ่มเติมว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยระยะที่ III สูงกว่าของผู้ป่วยระยะที่ IV (OR=3.741, 95% CI=1.612-8.685; $P=0.003$) ซึ่งอาจอธิบายความแตกต่างของผลการรักษาของทั้งสองงานวิจัยนี้ได้ เนื่องจากการศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยระยะที่ IV ซึ่งมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีและมีความรุนแรงของโรคมมากกว่า ในขณะที่การศึกษาของ Jiang LP และคณะ¹⁰ มีกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยระยะที่ IV อยู่ที่ร้อยละ 66.4 อย่างไรก็ตามการศึกษารั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน CYP3A5 rs776746 A>G กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทคเซล ซึ่งอาจเนื่องมาจากการที่ขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษามีจำนวนน้อย นอกจากนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ ชนิดของเซลล์มะเร็ง ECOG PS ระยะเวลาของโรค ประวัติการสูบบุหรี่และประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว กับการตอบสนองต่อการรักษา แต่ปัจจัยที่พบความสัมพันธ์ในการศึกษานี้คือประวัติการเป็นโรคมะเร็งของคนในครอบครัวสัมพันธ์กับการควบคุมขนาดของ

ก้อนมะเร็งในผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งมีโอกาสที่โรคจะควบคุมไม่ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งถึง 6.75 เท่า

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทคเซลพบภาวะปลายประสาทอักเสบมากที่สุดร้อยละ 69.4 คล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบอยู่ที่ร้อยละ 63¹¹ และพบผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับ 3 คิดเป็นร้อยละ 4.1 โดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย มีจีโนไทป์แบบ *1/*1 และ *1/*3 ส่งผลให้ผู้ป่วย 1 รายที่มีจีโนไทป์แบบ *1/*1 ต้องลดขนาดยาพาคลิแทคเซลลง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ระบุว่าความเป็นพิษต่อระบบประสาทของยาพาคลิแทคเซลขึ้นกับขนาดยา (dose-dependent) และอัลลีลที่ส่งผลกับการเพิ่มกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาคลิแทคเซลสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อระบบประสาท รวมถึงการมีภาวะพิษฐานของยีน CYP3A5*3 สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อระบบประสาทโดยเป็นปัจจัยป้องกัน (hazard ratio=0.51; 95% CI=0.30-0.86; $P=0.012$)¹¹ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือดพบภาวะโลหิตจางมากที่สุด และมีความรุนแรงที่ระดับ 3-4 ถึงร้อยละ 10.2 ซึ่งมากกว่าที่พบในชาวเกาหลีใต้คือร้อยละ 5.2 อาจเป็นเพราะผู้ป่วยบางส่วนเคยได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นมาก่อน เช่น tyrosine kinase inhibitors เป็นต้น นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ *3/*3 มีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือดระดับรุนแรงมากกว่ากลุ่มอื่น (ร้อยละ 25.0 และร้อยละ 17.2) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

พาคติแตกเชลกับภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5

แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 กับการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาพาคติแตกเชล ซึ่งอาจเป็นผลมาจากข้อจำกัดด้านขนาดของกลุ่มตัวอย่าง และอีกสาเหตุหนึ่งคือผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะของโรคที่รุนแรง อาจส่งผลให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลกระทบจากภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ที่มีต่อยาพาคติแตกเชลเพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยมะเร็งปอดต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer fact sheet February 2017 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Accessed July 15, 2017
2. American Cancer Society. Global cancer facts & figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
3. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. รายงานประจำปี 2558. กรุงเทพฯ:สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2559.
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด. โฉมสีดการพิมพ์; 2558.
5. National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guideline in oncology (NCCN guideline) non-small cell lung cancer version 2.2018 Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed December 24, 2017
6. Oshiro C, Marsh S, McLeod H, et al. Taxane pathway. Pharmacogenet Genomics 2009;19:979-83.
7. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basic of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet 2001;27:383-91.
8. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley LJ, et al. Japanese-US common-arm analysis of paclitaxel plus carboplatin in advance non-small-cell lung cancer: a model for assessing population-related pharmacogenomics. J Clin Oncol 2009;27:3540-6.
9. Supanya D, Tassaneeyakul W, Sirivongs D, Pongskul C, Reungjui S, Avihingsanon Y, et al. Prevalence of CYP3A5 polymorphism in a Thai population. Thai J Pharmacol 2009;31:95-7
10. Jiang LP, Zhu ZT, CY H. Effects of CYP3A5 genetic polymorphism and smoking on the prognosis of non-small-cell lung cancer. Onco Targets Ther 2016; 9:1461-9.
11. Leskela S, Jara C, Leando- Garcia LJ, Martinez A, Garcia-Donas J, S.H. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. Pharmacogenomics J 2011;11:121-9.
12. Hu L, Lv Q-L, Guo Y, Cheng L, Wu N-Y, Qin C-Z, et al. Genetic variation of CYP3A5 influences paclitaxel/carboplatin-induced toxicity in Chinese epithelial ovarian cancer patients. J Clin Pharmacol 2016; 56:349-54.
13. Gréen H, Khan MS, Jakobsen-Falk I, Åvall-Lundqvist E, Peterson C. Impact of CYP3A5*3 and CYP2C8-HapC on Paclitaxel/Carboplatin-induced myelosuppression in patients with ovarian cancer. J Pharm Sci 2011;100:4205-9.
14. Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. Clin Cancer Res 2005;11:8097-104.
15. Marsh S, Paul J, King CR, Gifford G, McLeod HL, Brown R. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome after platinum plus taxane chemotherapy in ovarian cancer: the Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2007; 25:4528-35.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
17. National cancer institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03: U.S. Department of health and human services; 2010.

18. Park HS, Lim SM, Shin HJ, Cho A, Shin J-G, Lee MG, et al. Pharmacogenetic analysis of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel and carboplatin chemotherapy. Pharmacogenet Genomics 2016;26:116-25.
19. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He Y-Q, Klein K, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenet Genomics 2001; 11:773-9.