

## ภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรอิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิวิโคไวริน

อภิสรดา ตรีเนตร<sup>1</sup>  
ณัฐธิดา อารีเปี่ยม<sup>1</sup>  
สีบพงศ์ ธนสารวิมล<sup>2</sup>

**บทคัดย่อ** อิริโนทีแคนเป็นยาหลักที่ใช้เป็นอันดับสองหรือสามในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และได้ตรงระยะแพร่กระจาย มีหลายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยานี้รวมทั้งเภสัชพันธุศาสตร์ของยีน ABCC2 ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการกำจัดยาดังกล่าว การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีนนี้กับผลการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายชาวไทยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิวิโคไวริน (IFL) จากผู้ป่วยจำนวน 31 ราย ผลการศึกษาพบความชุกของยีน ABCC2 (C>T) rs717620 เท่ากับร้อยละ 19.35 ผู้ป่วยมี genotype แบบ C/C และ C/T จำนวน 19 ราย และ 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.3 และ 38.7 ตามลำดับ การศึกษานี้ไม่พบ T/T genotype และ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 กับผลการรักษา จากผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายชาวไทยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดอิริโนทีแคน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อติดตามผลการรักษาเกี่ยวกับภาวะพหุสัญญาณที่เกิดขึ้นนี้เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นแนวทางพิจารณาการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:155-162)  
คำสำคัญ: อิริโนทีแคน เคมีบำบัด ภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ <sup>2</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

## ABCC2 Polymorphism in Thai Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin Chemotherapy

by Apatsara Treenert<sup>1</sup>, Nutthada Areepium<sup>1\*</sup>, Suebpong Tanasanvimon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, <sup>2</sup>Department of Medical Oncology Unit, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok

\*Correspondence; email: Nutthada.A@pharm.chula.ac.th

**Abstract** Irinotecan is an anticancer medication used for the second-or third-line treatment of metastatic colorectal cancer. Several factors impact upon its effectiveness and toxicity, including ABCC2 polymorphisms. ABCC2 is responsible for irinotecan metabolism, especially in the excretion process. This study aimed to explore the prevalence of ABCC2 polymorphisms in Thai metastatic colorectal cancer treated with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy regimen. Thirty-one patients were included in the study. The prevalence of ABCC2 (C>T) rs717620 was found to be 19.35%. Nineteen patients (61.3%) were C/C genotype and 12 patients (38.7%) were C/T. No patient in this study was T/T genotype. No treatment response or serious adverse events were associated with ABCC2 polymorphism. This study demonstrated that ABCC2 polymorphism was detectable in Thai metastatic colorectal cancer. Further study is needed to discover its impact, to improve treatment outcomes in irinotecan-based chemotherapy. (*Thai Cancer J* 2017;37:155-162)

**Keywords:** irinotecan, chemotherapy, ABCC2 polymorphisms, metastatic, colorectal cancer

## บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคที่พบได้มากและเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ปีค.ศ. 2012 พบแนวโน้มอุบัติการณ์ของโรคเพิ่มขึ้น โดยพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่รายใหม่ 1.36 ล้านรายและเสียชีวิต 0.69 ล้านราย<sup>1</sup> ในประเทศไทยจากสถิติล่าสุดของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบผู้ป่วยรายใหม่มากเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเต้านม โดยในเพศชายพบสูงเป็นอันดับสองและเป็นอันดับสามในเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 37.68) พบโรคในระยะแพร่กระจาย<sup>2</sup> ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการใช้ยาเคมีบำบัดโดยมีสูตรมาตรฐานในการรักษา คือ สูตรรวมของยา 5-fluorouracil, leucovorin และ irinotecan หรือ oxaliplatin ร่วมกับ

ยากลุ่ม monoclonal antibody directed against vascular endothelial factor เช่น bevacizumab หรือยากลุ่ม epidermal growth factor receptor เช่น cetuximab หรือ panitumumab

ยาอิริโนทีแคนมีข้อบ่งใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายโดยให้เป็นยาสูตรรวมหรือให้เป็นสูตรเดี่ยวในทางเลือกที่สอง อิริโนทีแคนออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I ที่ทำหน้าที่ในขบวนการ DNA replication เมื่อเอนไซม์ไม่ทำงานมีผลทำให้เซลล์มะเร็งไม่เกิดการแบ่งตัว ไม่มีการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็ง และตายในที่สุด SN-38 เป็นเมแทบอไลต์ของอิริโนทีแคนมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I แรงกว่าอิริโนทีแคนประมาณ 1000 เท่า ส่วนใหญ่ถูกกำจัดโดยผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดย uridine 5'-diphosphate-glucurono-

syltransferase (UDP- glucuronosyltransferase or UGT) ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่าภาวะพหุสัณฐานของยีนนี้มีผลต่อความเป็นพิษจากยาอิริโนทีแคน อย่างไรก็ตาม นอกจากภาวะพหุสัณฐานของยีน UGT1A ยังมียีนอื่นที่มีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมนี้ด้วย

ABCC2 เป็นยีนที่มีความสำคัญซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม transporters ของ ABC superfamily อยู่บนโครโมโซม 10q24 ทำหน้าที่สำคัญในการกำจัดยาอิริโนทีแคนและ SN-38 และ SN-38G ทางท่อน้ำดี พบส่วนใหญ่ที่ ตับ ไต และลำไส้เล็ก พบว่าหากยีน ABCC2 เปลี่ยนแปลงเบสที่ตำแหน่ง g.99782821 C>T, rs717620 จากเบสไซโทซีน (C) เป็นไทมีน (T) จะส่งผลทำให้การกำจัดยาอิริโนทีแคนทางท่อน้ำดีลดลงประมาณร้อยละ 20<sup>3</sup> ผู้ป่วยที่มีลักษณะ genotype แบบ C/T หรือ T/T อาจมีการกำจัดยาอิริโนทีแคนช้ากว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะ genotype แบบ C/C

การศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายพบว่า ภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดของยาอิริโนทีแคนและ SN-38 โดยกลุ่มที่มี genotype แบบ C/T หรือ T/T มีระดับยาในเลือดเมื่อเวลาผ่านไปโดยพิจารณาจากค่า area under the curve (AUC) ของ SN-38 มากกว่ากลุ่มที่มี genotype แบบ C/C ( $P=0.026$ )<sup>4</sup> และกลุ่มที่มี genotype แบบ C/T หรือ T/T มีค่า AUC ของยาอิริโนทีแคนมากกว่ากลุ่มที่มี genotype แบบ C/C<sup>5</sup> กลุ่มที่มี genotype แบบ C/C มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี genotype แบบ C/T หรือ T/T ร้อยละ 52.5 และ 23.8 ตามลำดับ (odds ratio=3.54, 95% CI=1.09-11.5,  $P=0.031$ ) และใน

กลุ่มที่มี genotype แบบ C/C มีระยะเวลาการรอดชีพโดยรวม (7.9 เดือน) สูงกว่ากลุ่ม C/T หรือ T/T (6.5 เดือนและ 3 เดือนตามลำดับ,  $P=0.009$ )<sup>6</sup> ในด้านความเป็นพิษพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 มีความสัมพันธ์กับความเสียหายที่ลดลงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับรุนแรง (OR=0.22, 95% CI=0.06-0.85)<sup>7</sup> อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาภาวะพหุสัณฐานของยีนดังกล่าว ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกของการเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานของยีนกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิวิโคโลรีนในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายชาวไทย

## วัตถุประสงค์และวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 31 รายที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมวิจัย คือ อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย ซึ่งรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดอิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิวิโคโลรีน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึง เดือนมิถุนายน ปี พ.ศ. 2560 ที่ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย มีรอยโรคสามารถประเมินผลการตอบสนองการรักษาได้ งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เอกสารรับรองที่ 699/59)

ผู้วิจัยเก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำ

ปริมาณ 5-10 มิลลิลิตร ของผู้ป่วยจำนวน 31 ราย ใส่ในหลอด EDTA แล้วนำเลือดมาปั่นด้วยความเร็ว 2500 g นาน 10 นาที แยกเก็บชิ้นเม็ดเลือดขาว โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำ  $-80^{\circ}$  C หลังจากนั้นนำมาสกัดดีเอ็นเอด้วยชุดสกัด QIAamp® DNA Blood Mini kit นำดีเอ็นเอที่สกัดได้วัดความเข้มข้นด้วยเครื่อง Thermo Scientific NanoDrop 2000c spectrophotometer และเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิต่ำ  $-80^{\circ}$  C จนถึงเวลาวิเคราะห์ genotype

### การวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2

การตรวจหาภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 ด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) โดยใช้ TaqMan® genotyping assays rs717620 (Applied Biosystems, USA) การวิเคราะห์สารประกอบด้วย DNA template 2  $\mu$ l (10 ng/ $\mu$ l of genomic DNA) + nuclease-free water 7  $\mu$ l + TaqMan® Universal master mix 10  $\mu$ l + TaqMan® probe with primers 1  $\mu$ l จนได้ปริมาตรสุดท้ายเป็น 20  $\mu$ l ใส่ในเครื่อง StepOnePlus Real time PCR System (Applied Biosystem Inc., Foster City, CA USA) โดยตั้งโปรแกรมดังนี้ initial denaturation ที่  $60^{\circ}$ C นาน 30 วินาที จากนั้น  $95^{\circ}$ C นาน 10 นาที และตามด้วย 15 วินาทีที่  $95^{\circ}$ C จำนวน 40 รอบ 1 นาทีที่  $60^{\circ}$ C และ 30 วินาทีที่  $60^{\circ}$ C นำไปวิเคราะห์หา genotype จากวิธี fluorescence measurements ด้วย SDS software

### การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาใช้

เกณฑ์ของ response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria, version 1<sup>8</sup> โดยแพทย์ผู้ทำการรักษา

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand) โดยแสดงข้อมูลทั่วไปในรูปสถิติเชิงพรรณนา และใช้สถิติ chi-square test ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ระยะโรค และชนิดของเซลล์มะเร็ง ภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 กับการตอบสนองต่อการรักษา กำหนดค่า  $P$  ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

จากการศึกษาเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง 31 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร อิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิวิโคโลวริน โดยการให้ยา irinotecan ขนาดยา 125-150  $\text{mg}/\text{m}^2$  ฉีดเข้าหลอดเลือดดำนาน 90 นาที ร่วมกับ leucovorin ขนาดยา 20  $\text{mg}/\text{m}^2$  และ fluorouracil ขนาดยา 500  $\text{mg}/\text{m}^2$  เข้าทุก 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 60.23 ปี ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 74.2) เป็นเพศชาย ร้อยละ 58.1 มีชนิดของเซลล์มะเร็งเป็นแบบ moderately differentiated ร้อยละ 45.2 มีตำแหน่งของโรคอยู่ที่ลำไส้ใหญ่และร้อยละ 64.5 ได้รับขนาดยาอิริโนทีแคนเริ่มต้น 100-125  $\text{mg}/\text{m}^2$  ดังแสดงในตารางที่ 1

การศึกษานี้พบความชุกของการเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 rs717620 C>T ร้อยละ

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=31)

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อายุเฉลี่ย (ปี)		60.23 ± 11.6
<b>เพศ</b>		
ชาย	23	74.2
หญิง	8	25.8
<b>ชนิดของเซลล์มะเร็ง</b>		
well differentiated	10	32.2
moderately differentiated	18	58.1
poorly differentiated	3	9.7
<b>ตำแหน่งของโรค</b>		
colon	14	45.2
sigmoid	9	29
rectum	8	25.8
<b>จำนวนอวัยวะที่โรคลุกลาม</b>		
1	9	29
2	15	48.4
>2	7	22.6
<b>ขนาดยาอิริโนทีแคน</b>		
100-125 mg/m <sup>2</sup>	20	64.5
150 mg/m <sup>2</sup>	11	35.5

19.35 และพบความถี่ของ genotype แบบ C/C และ C/T เท่ากับ 19 และ 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.3 และ 38.7 ตามลำดับ แต่ไม่พบผู้ป่วยที่มี genotype แบบ T/T (ตารางที่ 2)

จากผู้ป่วยทั้งหมด 31 ราย มีเพียง 1 รายที่มีการตอบสนองต่อการรักษาโดยได้รับการประเมินว่ามี partial response คิดเป็นร้อยละ 3.2 ผู้ป่วยจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 41.9) ได้รับการประเมินเป็น stable disease และผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 54.8) มีโรคลุกลามหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และเมื่อ

พิจารณาผลของภาวะพหุสัณฐานของยีนกับการตอบสนองต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วย 1 รายที่ตอบสนองต่อการรักษามี genotype แบบ CC ขณะที่ผู้ป่วยที่มี genotype แบบ C/T หรือ T/T ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาเลย อย่างไรก็ตามความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.41$ ) ดังแสดงในตารางที่ 2

ด้านอาการไม่พึงประสงค์ ในการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโตรฟิลต่ำรุนแรงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบแรกจำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 6.5 และพบอาการท้องเสียรุนแรงหลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 กับการตอบสนองต่อการรักษา

ABCC2 genotype	Response (CR+PR) จำนวน (ร้อยละ)	Non response (SD+PD) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
C/C	1 (100)	18 (60)	0.41
C/T, T/T	0 (0)	12 (40)	

CR=complete response, PR=partial response, SD=stable disease, PD=progression disease

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 กับอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์	C/C จำนวน (ร้อยละ)	C/T, T/T จำนวน (ร้อยละ)	P-value
<b>ภาวะโลหิตจาง</b>			1.0
ระดับความรุนแรง 1-2	18 (60)	12 (40)	
ระดับความรุนแรง 3-4	1 (100)	0 (0)	
<b>ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ</b>			1.0
ระดับความรุนแรง 1-2	18 (62.1)	11 (37.9)	
ระดับความรุนแรง 3-4	1 (50)	1 (50)	
<b>ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ</b>			0.38
ระดับความรุนแรง 1-2	19 (63.3)	11 (36.7)	
ระดับความรุนแรง 3-4	0 (0)	1 (100)	
<b>ท้องเสีย</b>			0.51
ระดับความรุนแรง 1-2	17 (58.6)	12 (41.4)	
ระดับความรุนแรง 3-4	2 (100)	0 (0)	

จำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 6.5 นอกจากนี้ยังพบภาวะโลหิตจางรุนแรงและเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงหลังได้รับเคมีบำบัดครั้งที่ 1 อย่างละ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.2 อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่สัมพันธ์กับภาวะพหุสัญญาณของยีน ABCC2 ดังแสดงในตารางที่ 3

### วิจารณ์และสรุป

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการตอบสนอง

ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรอิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิวิโคโรจีนในผู้ป่วยชาวยุโรปมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 31<sup>9</sup> และในผู้ป่วยชาวเอเชียพบร้อยละ 22<sup>10</sup> ขณะที่ในการศึกษานี้พบการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 3.22 อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยไม่ได้รับยาสูตรนี้เป็นทางเลือกแรกในการรักษา และเป็นผู้ป่วยที่โรคมีความรุนแรงมาก

ความชุกของการเกิดภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 rs717620 C>T ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามที่พบในการศึกษานี้คือร้อยละ 19.35 ขณะที่รายงานอื่นพบว่า ภาวะพหุสัณฐานของยีนนี้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายชาว Caucasians พบได้ร้อยละ 15 ถึง 32 แต่ไม่พบภาวะพหุสัณฐานนี้ในชาวแอฟริกา<sup>11,12</sup> ส่วนชาวเอเชียพบได้ร้อยละ 20.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้<sup>6</sup>

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะยีน ABCC2 มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยกลุ่มที่มี genotype แบบ C/C มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี genotype แบบ C/T หรือ T/T โดยกลุ่มที่มี genotype แบบ C/C มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 52.5 และกลุ่มผู้ป่วยที่มี genotype แบบ C/T หรือ T/T มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 23.8 (odds ratio: 3.54, 95% CI: 1.09-11.5,  $P=0.031$ )<sup>6</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่มีการตอบสนองต่อการรักษามีลักษณะ genotype แบบ C/C อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอิริโนทีแคน อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยเกินไป ด้านอาการไม่พึงประสงค์ในเลือดที่พบมากที่สุดคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 6.5 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาในเอเชียพบได้ร้อยละ 29.2 และระบบทางเดินอาหารที่พบมากที่สุดคือ อาการท้องเสียระดับรุนแรงซึ่งพบร้อยละ 6.5 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาในเอเชียพบได้ร้อยละ 28.5<sup>10</sup> และไม่พบว่าภาวะพหุสัณฐาน

ของยีน ABCC2 มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง

การศึกษานี้เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงสูตรเดียวคือ สูตรอิริโนทีแคน ฟลูออโรยูราซิล และลิโดโวจีน ทำให้ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามชาวไทย และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 กับการตอบสนองและอาการไม่พึงประสงค์จากยา แม้ว่าผลการศึกษาที่ได้จะไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 ทั้งต่อการตอบสนองต่อยาและอาการไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มี genotype แบบ CC ก็มีอัตราการตอบสนองต่อยาและอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงทั้งด้านระบบเลือดและอาการท้องเสียมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น จึงควรมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานของยีน ABCC2 กับผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดอิริโนทีแคนในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาดูแลผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายชาวไทยที่ได้รับยาอิริโนทีแคนต่อไปในอนาคต

#### เอกสารอ้างอิง

1. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. ESMO 2016;27:926-33.
2. Information Technology Division National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry [Internet]. 2015. Available at: [http://www.nci.go.th/th/File\\_download/Nci%20Cancer%20Registry/HOSPITAL-BASED%202015.pdf](http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/HOSPITAL-BASED%202015.pdf). Accessed Nov 20, 2017.

3. Haenisch S, Zimmermann U, Dazert E, Wruck CJ, Dazert P, Siegmund W, et al. Influence of polymorphisms of ABCB1 and ABCC2 on mRNA and protein expression in normal and cancerous kidney cortex. *pharmacogenomics J* 2007;7:56-65.
4. Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Sunakawa Y, Yamashita K, et al. Association of ATP-binding cassette, sub-family C, number 2 (ABCC2) genotype with pharmacokinetics of irinotecan in Japanese patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI). *Biol Pharm Bull* 2008;31:2137-42.
5. Zhou Q, Sparreboom A, Tan EH, Cheung YB, Lee A, Poon D, et al. Pharmacogenetic profiling across the irinotecan pathway in Asian patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:415-24.
6. Akiyama Y, Fujita K-i, Ishida H, Sunakawa Y, Yamashita K, Kawara K, et al. Association of ABCC2 Genotype with Efficacy of First-line FOLFIRI in Japanese Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012;27:325-35.
7. Chu XY, Kato Y, Sugiyama Y. Multiplicity of biliary excretion mechanisms for irinotecan, CPT-11, and its metabolites in rats. *Cancer Res* 1997;57:1934-8.
8. 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.
9. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
10. Tai CJ, Liu JH, Chen WS, Lin JK, Wang WS, Yen CC, et al. Irinotecan (CPT11) plus high-dose 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) as salvage therapy for metastatic colorectal cancer (MCRC) after failed oxaliplatin plus 5-FU and LV: a pilot study in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:136-40.
11. de Jong FA, Scott-Horton TJ, Kroetz DL, McLeod HL, Friberg LE, Mathijssen RH, et al. Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCC2 transporter protein. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:42-9.
12. Innocenti F, Kroetz DL, Schuetz E, Dolan ME, Ramirez J, Relling M, et al. Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2009;27:2604-14.