อิริโนทีแคน ในมุมมองเภสัชพันธุศาสตร์
Irinotecan: Pharmacogenetic Perspective

นิพนธ์ปริทัศน์

สุรชัย เล็กสุวรรณกุล* และ ปิยนุช วงศ์อนันต์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330
*** Corresponding author:** surachai_benz@hotmail.com
วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ2564;16(1):81-86.

Review Article

Surachai Leksuwankun* and Piyanuch Wonganan
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, 10330 Thailand
*** Corresponding author:** surachai_benz@hotmail.com
Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2021;16(1):81-86.

บทคัดย่อ

อิริโนทีแคนเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน ยามีลักษณะเป็น prodrug ที่ต้องผ่านกระบวนการไฮโดรไลซิสล์ (hydrolysis) เป็น 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และถูกเปลี่ยนแปลงผ่านกระบวนการ glucuronidation ซึ่งจะถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางน้ำดีเป็นหลัก ยาออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ topoisomerase I ผลข้างเคียงที่สำคัญคืออาการท้องเสียถ่ายเหลวและภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ด้วยภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของกลุ่มยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา เช่น SLCO1B1, UGT1A, CYP3A และ ABC ส่งผลให้การตอบสนองต่อยาและอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *UGT1A1*28* และ *UGT1A1*6* ซึ่งส่งผลให้อาการท้องเสียถ่ายเหลวและภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเกิดได้มากขึ้น ดังนั้นการตรวจคัดกรองทางพันธุศาสตร์จึงมีความสำคัญ ทั้งนี้จะต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายและประสิทธิผลในการตรวจคัดกรอง บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาอิริโนทีแคนในมุมมองด้านเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์นำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาอิริโนทีแคนได้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: อิริโนทีแคน, เภสัชพันธุศาสตร์, พหุสัณฐาน

Editorial note
Manuscript received in original form: September 3, 2020;
Revised: September 28, 2020;
Accepted in final form: September 29, 2020;
Published online: March 30, 2021.

Abstract

Irinotecan is a chemotherapeutic drug used in many cancers, including colorectal cancer, lung cancer, and pancreatic cancer. It is a prodrug that is hydrolyzed into 7- ethyl- 10- hydroxy- camptothecin (SN- 38) , an active metabolite, which is further metabolized by glucuronidation and excreted mainly into the biliary system. Its primary mechanism is inhibiting topoisomerase I. There are many adverse effects including diarrhea and neutropenia. There are many genetic polymorphisms of enzymes and transporters involved in pharmacokinetics of irinotecan such as SLCO1B1, UGT1A, CYP3A, and ABC, leading to individual variability in drug efficacy and adverse effects. It is known that UGT1A1* 28 and UGT1A1* 6 *polymorphisms* could increase risk of diarrhea and neutropenia. Thus, pharmacogenetics screening test may be necessary for patients receiving irinotecan. However, cost- effectiveness should also be considered. This article aims to present a review of the scientific literature on genetic polymorphisms associated with pharmacologic profile of irinotecan for healthcare personnel applications.

Keywords: irinotecan, pharmacogenetics, polymorphism

Journal website: http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index

Introduction

การรักษาโรคมะเร็งมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน อาทิ ยาเคมีบำบัด ยารักษาแบบมุ่งเป้า การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด เป็นต้น ยาเคมีบำบัดเป็นยาที่กำจัดเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ได้แก่ เซลล์มะเร็ง และ เซลล์ปกติที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์รากผม เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร และเซลล์เม็ดเลือด จึงส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ เช่น ผมร่วง เยื่อบุช่องปากอักเสบ ถ่ายเหลว ซีด ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น ด้วยความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่แสดงให้เห็นถึงความผิดแผกทางพันธุกรรมของเอนไซม์หรือ transporter ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา ทำให้เข้าใจได้มากขึ้นว่าเหตุผู้ป่วยแต่ละรายตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน

ยา irinotecan ถูกใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งปอด เป็นต้น ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา คือ อาการท้องเสียถ่ายเหลว และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งมีระดับความรุนแรงแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายอันเนื่องมาจากปัจจัยที่สำคัญคือภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมและอธิบายข้อมูลพื้นฐานทางเภสัชศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับยา irinotecan เพื่อประยุกต์ให้บุคลากรทางการแพทย์นำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

การค้นพบ รูปแบบและการบริหารยา (Drug Discovery, Preparation and Administration)

Camptothecin เป็นสาร alkaloid ที่สกัดได้จากพืชชื่อ *Camptotheca acuminata* สารนี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ซึ่งถูกค้นพบตั้งแต่ทศวรรษที่ 1950 แต่ด้วยผลข้างเคียงที่รุนแรงจึงไม่ถูกนำมาพัฒนาเป็นยาต่อ อย่างไรก็ตาม ในทศวรรษที่ 1980 ซึ่งมีการค้นพบว่าเอนไซม์ DNA topoisomerase I มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด adenocarcinoma ทำให้สาร

อนุพันธ์ของ camptothecin เช่น irinotecan และ topotecan กลับมาได้รับความสนใจและถูกพัฒนาต่ออีกครั้งหนึ่ง จนทำให้ยา irinotecan ได้รับการอนุมัติให้เป็นยาสำหรับโรคมะเร็งเป็นครั้งแรกในปี 1994 และถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งจนถึงปัจจุบัน[1, 2]

Irinotecan มีลักษณะเป็นผงสีเหลือง สามารถละลายในน้ำได้ ยามีขนาด 40 และ 100 มิลลิกรัมบรรจุในขวดขนาด 2 และ 5 มิลลิลิตร ตามลำดับ ในการบริหารยาจะผสมยาใน 0.9% sodium chloride (normal saline) solution หรือ 5% dextrose in water และฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ความคงตัวของยาหลังผสมที่อุณหภูมิ 15 – 20 ºC ประมาณ 12 ชั่วโมง[3] นอกจากนี้ ยายังได้รับการพัฒนาให้อยู่ในรูป pegylated liposomal encapsulation เพื่อลดการจับกับโปรตีนและเพิ่ม permeability บริเวณเส้นเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็งโดยอาศัยหลักการ enhanced permeability and retention (EPR) อีกทั้งยายังถูกกำจัดได้ช้าลง ส่งผลให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้นและลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยยาในรูปแบบนี้ได้รับอนุมัติให้ใช้ร่วมกับยา 5-fluorouracil และ leucovorin ในการรักษาโรคมะเร็งตับอ่อนชนิดลุกลาม[4] ทั้งนี้ยังพบการบริหารยาด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ การฉีดเข้าเส้นเลือดแดงบริเวณตับ (hepatic artery infusion) เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่มีการลุกลามไปที่ตับ[5] อีกทั้งยังมีการวิจัยพัฒนายาให้อยู่ในรูปแบบของยาเม็ดรับประทานเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้สะดวกขึ้น[6]

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

Irinotecan เป็น prodrug ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็น active metabolite คือ SN-38 โดยเอนไซม์ carboxylesterases (CES) ที่พบในตับและในก้อนมะเร็ง[7] และ butyrylcholinesterase ที่พบในเลือด[8, 9] ทั้ง irinotecan และ SN-38 มี 2 isoform คือ hydroxy acid anion form ซึ่งเป็น inactive form และ lactone form ซึ่งเป็น active form ที่จะถูกไฮโดรไลซ์ให้อยู่ในรูป hydroxy acid anion form ได้ง่ายในสภาวะที่เป็นด่าง ดังนั้นความเป็นกรดด่างจึงสามารถส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาได้[9]

การบริหารยา irinotecan ทางหลอดเลือดดำจะทำให้ระดับยาลดลงแบบ multiexponential ซึ่งระดับของ SN-38 จะเพิ่มขึ้นสูงที่สุดภายในเวลา 1 ชั่วโมงหลังจากการบริหารยาแบบ IV infusion เป็นเวลา 90 นาที ยา irinotecan สามารถจับกับโปรตีนได้ประมาณ 30 - 68% ในขณะที่ SN-38 จับกับโปรตีนได้สูงถึง 95% ในพลาสมา ซึ่งโปรตีนที่ irinotecan และ SN-38 ชอบจับมากที่สุดคืออัลบูมิน ยา irinotecan และ SN-38 มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 6 - 12 ชั่วโมง และ 10 - 20 ชั่วโมง ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าค่าครึ่งชีวิตของ irinotecan และ SN-38 ในรูป active (lactone) form มีค่าไม่แตกต่างจากค่าครึ่งชีวิตของสารโดยรวม[10]

เมื่อเอนไซม์ carboxyesterase เปลี่ยน irinotecan ให้เป็น SN-38 แล้ว SN-38 จะถูกนำเข้าสู่ตับโดย organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 transporter ที่สร้างจากยีน *SLCO1B1* หลังจากนั้น SN-38 จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อด้วยกระบวนการ glucuronidation โดยอาศัยเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ได้เป็น SN-38G ซึ่งเป็นสารที่มีขั้วมากขึ้นและจะถูกกำจัดออกทางน้ำดี อย่างไรก็ตาม SN-38 ที่ถูกกำจัดออกทางน้ำดีแล้วสามารถถูกดูดกลับจากลำไส้มาที่ตับอีกครั้ง (enterohepatic recirculation) โดยเอนไซม์ ß-glucuronidases จากแบคทีเรียในลำไส้ ซึ่งสามารถอธิบายถึงเภสัชจลนศาสตร์ของ SN-38 ที่พบว่ามีปริมาณยาที่สูงขึ้นหลังจากที่ลดระดับลงแล้ว (rebound) นอกจากนี้ irinotecan บางส่วนยังถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 ให้ได้เป็น inactive metabolite คือ 7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (APC) และ 7-ethyl-10-(4-amino-1-piperidino) carbonyloxycamptothecin (NPC) โดย NPC สามารถถูกเปลี่ยนแปลงต่อด้วยกระบวนการ glucuronidation ในขณะที่มีรายงานว่าเอนไซม์ CYP3A5 สามารถกำจัดยา irinotecan ได้เช่นกัน แต่ได้ metabolite ที่แตกต่างออกไปจาก CYP3A4[1,9,11]

Irinotecan และ SN-38 ถูกขับออกทางน้ำดีเป็นส่วนใหญ่ ประมาณ 66% และมีอัตราการกำจัด (clearance) 12 - 21 ลิตรต่อชั่วโมงต่อตารางเมตร โดยการขับออกทางน้ำดีผ่านกลุ่มตัวพา ATP-binding cassette (ABC) นอกจากการขับออกทางน้ำดีแล้วพบว่ายาและ metabolite สามารถถูกขับออกทางปัสสาวะอีกประมาณ 11 - 20%

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

กลไกในการออกฤทธิ์ของ irinotecan ที่สำคัญคือการยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I (TOP1) ซึ่งมีหน้าที่คลายเกลียวของสาย DNA บริเวณที่เกิดเป็นเกลียวเชิงซ้อน (supercoiled DNA) โดยการการจับกับสาย DNA ด้วยพันธะ covalent ทางด้านปลาย 3’ เป็น TOP1 cleavage complex (TOP1cc) เพื่อตัดสาย DNA ป้องกันการขมวดปมของสาย DNA ในระหว่างการจำลองตัวเอง (DNA replication)[12] ทั้งนี้ irinotecan จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ TOP1 โดยการจับกับโมเลกุลของ DNA-bound TOP1 ส่งผลให้เกิดความเสียหายต่อสาย DNA และนำสู่การตายของเซลล์ตามลำดับ[13,14]

นอกจากกลไกการยับยั้งผ่าน TOP1cc แล้ว การศึกษาในห้องทดลองยังพบว่า irinotecan ทำให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis โดยออกฤทธิ์จับกับโปรตีน Bcl-xL ซึ่งเป็นสารต้านการตายของเซลล์ (antiapoptotic protein) ทำให้เกิดการปล่อยโปรตีน Bim ซึ่งเป็นสารสนับสนุนการตายของเซลล์ (proapoptotic protein) รวมไปถึงออกฤทธิ์โดยการจับกับโปรตีน MDM2 ทำให้เกิดการปลดปล่อยโปรตีน p53 จาก p53/MDM2 ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์และเกิดการหยุดวัฏจักรเซลล์[15]

เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics)

ยา irinotecan เป็นยาเคมีบำบัดที่มีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีนหลายยีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา เริ่มตั้งแต่การเปลี่ยน irinotecan เป็น SN-38 โดยเอนไซม์ carboxylesterases (CES) ซึ่งมีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CES1* และ *CES2* การนำพายาเข้าสู่เซลล์ตับด้วย OATP1B1 transporter ซึ่งมีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1* การกำจัดยาด้วยกระบวนการ oxidation และ glucuronidation ซึ่งมีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A* และ UGT1A ตามลำดับ ตลอดจนการขับยาออกจากเซลล์โดยกลุ่ม ABC transporter ซึ่งมีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABC*

พหุสัณฐานของยีน CES

Carboxylesterase 1 และ 2 เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการไฮโดรไลซ์ irinotecan ให้ได้ SN-38 ซึ่งเป็น active metabolite โดยยีนที่ใช้สังเคราะห์เอนไซม์ดังกล่าวคือยีน *CES1* และ *CES2* ตามลำดับ ยีน *CES1* มีหลาย isoform ได้แก่ 1A1, variance1A1, 1A2 และ 1A3 โดยพบว่าจำนวน isoform ที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับการทำงานของ CES1 ที่มากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา irinotecan เพียงชนิดเดียว ซึ่งผลทางเภสัชวิทยาที่พบว่ามีสัดส่วนของ SN-38 และ SN-38G ต่อ irinotecan ที่เพิ่มขึ้นในร่างกาย ในขณะที่ความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย irinotecan ร่วมกับยากลุ่ม platinum-based ไม่ชัดเจน โดยอาจเกิดจากการขับออกทางไตที่เพิ่มมากขึ้น และจากสารน้ำที่ให้ในปริมาณมากของสูตรยา[16] จากการศึกษาที่ผ่านมาพบพหุสัณฐานของยีน CES1A2 ที่มีการกลายพันธุ์ของเบส adenine เป็น cytidine ทำให้ CES1 ทำงานเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลต่อระดับยา imidapril[17] แต่ไม่พบผลกระทบต่อระดับยา irinotecan นอกจากนี้ ยังมีรายงานถึงพหุสัณฐานของ CES1A1 ที่มีการกลายพันธุ์ของนิวคลีโอไทด์ แต่พบว่ามีผลทางคลินิกที่น้อยมาก[16] นอกจาก CES1 แล้วยังพบพหุสัณฐานของยีน CES2 ที่มีการกลายพันธุ์หลายแบบ เช่น **1*, **2* และ **3* แต่ไม่ส่งผลการเปลี่ยนแปลงในระดับโปรตีนและการแสดงออก[18]

พหุสัณฐานของยีน *SLCO1B1*

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1* ส่งผลต่อกระบวนการนำยาเข้าสู่เซลล์ของ OATP1B1 transporter โดยพบความชุกของอัลลีล *SLCO1B1*1b* ในประชากรไทยมากที่สุดถึงร้อยละ 65 ตามมาด้วย **1a* และ **15* ซึ่งพบได้ร้อยละ 22 และ 13 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค[19]

*SLCO1B1*1b* (rs2306283) เกิดจากการกลายพันธุ์ของเบส adenine เป็น guanine ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนจาก asparagine เป็น aspartic acid โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีลชนิด **1b* มีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำ (neutropenia) น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีลชนิด **1a* ซึ่งมีสมมติฐานว่าผู้ที่มีอัลลีล *SLCO1B1*1b* ทำให้ OATP1B1 transporter ทำงานได้มากขึ้น จึงทำให้ยาถูกกำจัดได้มากขึ้น สามารถลด systemic exposure ของยาได้[20] อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีล *SLCO1B1*1b* มีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (performance-free survival) เพิ่มขึ้น[21,22] และอัตราการตอบสนองอย่างรวดเร็ว (rapid response rate) สูงขึ้น กล่าวคือพบผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม[22] ขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามในประเทศไทยพบว่า variance ดังกล่าวไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา แต่เมื่อวิเคราะห์ร่วมกับภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABCC2* (rs717620) พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาชนิดตอบสนองบางส่วน (partial response) และมีการตอบสนองที่คงที่ (stable disease) มากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากความแปรปรวนในการตอบสนองต่อการรักษา (inter-individual variability on treatment response)[23]

*SLCO1B1*15* (rs4149056) เกิดจากการกลายพันธุ์ของเบส thymine เป็น cytidine ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนจาก valine เป็น alanine โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดและมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีอัลลีล *SLCO1B1*15* มีระดับ SN-38 ในร่างกายสูง นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีลดังกล่าวร่วมกับอัลลีล *UGT1A1*28* มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ neutropenia ระดับ 3 หรือ 4 เพิ่มขึ้นอีกด้วย[21,24] ทั้งนี้เกิดจากกระบวนการขับยาออกจากร่างกายที่ลดลง เนื่องจากลดกระบวนการนำพายาเข้าสู่เซลล์ตับและลดกระบวนการ glucuronidation[25]

พหุสัณฐานของยีน *CYP3A4* และ *CYP3A5*

CYP3A4 เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการออกซิไดส์ยา irinotecan ให้ได้ metabolite 2 ชนิดคือ APC และ NPC มีรายงานว่าภาวะพหุสัณฐานมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ กล่าวคือ *CYP3A4*1B* (rs2740574) ทำให้เอนไซม์ทำงานมากขึ้น[26] และอาจส่งผลต่อกระบวนการกำจัดยา ในทางตรงกันข้าม *CYP3A4*16B* (rs12721627) ทำให้ความสามารถของเอนไซม์ในการออกซิไดส์ยาลดลง ในขณะที่ *CYP3A4*18B* (rs28371759) ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[24] อย่างไรก็ตาม มีรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A4* กับผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ อาการท้องเสียถ่ายเหลว และภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำ นอกจาก CYP3A4 แล้วยังมีรายงานภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP3A5* โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ *CYP3A5*3C* มีอัตราการตอบสนองต่อยาได้ดีกว่าแบบ wild type เมื่อได้รับยาสูตรผสม irinotecan, 5-FU และ leucovorin[27] ทั้งนี้ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ CYP3A4 และ CYP3A5 ยังมีอยู่อย่างจำกัด ประกอบกับยังมีปัจจัยอื่นที่สามารถ

ส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ เช่น อาหาร เชื้อชาติ ดังนั้นยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป[28]

พหุสัณฐานของยีน UGT1A

ยีน *UGT1A* ถูกสังเคราะห์เป็นเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยนสาร SN38 ให้เป็น SN38G ที่สามารถขับออกทางน้ำดีได้มากขึ้น เอนไซม์ UGT มีหลาย isoform โดย isoform ที่สำคัญคือ UGT1A1 UGT1A7 และ UGT1A9

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ UGT1A1 ส่งผลกระทบที่สำคัญต่อผลการรักษาและผลข้างเคียงของยา irinotecan โดยอัลลีล *UGT1A1*28* (rs8175347) เกิดจากเบส TA ที่เพิ่มขึ้นบริเวณ TATA sequence ของ promoter ซึ่งมีความชุกมากที่สุดในชาวอาฟริกัน ชาวยุโรปและชาวเอเชีย ร้อยละ 42.6, 38.7 และ 16.0 ตามลำดับ[29] สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ชาวไทยพบยีนที่มีอัลลีลนี้ข้างเดียว (**1/*28*) (heterozygous) ร้อยละ 25.3 และยีนที่มีอัลลีลนี้ทั้ง 2 ข้าง (**28/*28*) (homozygous) ร้อยละ 2.20[30] ส่วนอัลลีล *UGT1A1*6* (rs4148323) เกิดจากการกลายพันธุ์ของเบส guanine เป็น adenine ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนจาก glycine เป็น arginine ซึ่งพบได้บ่อยในชาวเอเชียโดยมีความชุกร้อยละ 19[31] จากข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ชาวไทยพบว่ามียีนที่มีอัลลีลในรูปแบบ heterozygous (**1/*6*) ร้อยละ 13.2-15.9 แต่ไม่พบแบบ homozygous (**6/*6*)[30,32] ทั้งนี้มีรายงานว่ายีนทั้ง 2 ชนิดนี้ทำให้การทำงานของเอนไซม์ UGT ลดลง ส่งผลทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาที่มากขึ้น[33,34] เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ neutropenia และอาการท้องเสียถ่ายเหลว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มียีนทั้งในรูปแบบ homozygous และ heterozygous โดยผู้ที่มียีนแบบ homozygous จะมีความเสี่ยงที่สูงกว่า[35,36] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ชาวไทยพบว่าภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีนเพียง 1 ชนิดไม่ส่งผลต่อภาวะ neutropenia และอาการท้องเสียอย่างมีนัยสำคัญ แต่หากวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีนทั้ง 2 ชนิดร่วมกันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ neutropenia[32] ทั้งนี้ถึงแม้ว่าการขจัดออกของยาจะลดลง แต่ไม่ทำให้เกิดการตอบสนองต่อยาทางคลินิกที่ดีขึ้น รวมไปถึงไม่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็ง[37,38] ในขณะที่อัลลีล *UGT1A1*93* (rs10929302) ซึ่งเกิดจากการกลายพันธ์ของเบส guanine เป็น adenine มีผลทำให้การแสดงออกของเอนไซม์ลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ neutropenia มากขึ้น[19] รวมไปถึงภาวะ anemia, leukopenia และ thrombocytopenia อีกด้วย โดยไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบทางเดินอาหารและการตอบสนองต่อยา[39] นอกจากนี้ ยังมีการตรวจพบอัลลีล *UGT1A1*60* (rs4124874) ที่เกิดจากการกลายพันธ์ของเบส thymine เป็น guanine แต่ไม่พบผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ผลการรักษาและผลข้างเคียงจากยาที่แน่ชัด[39-41]

ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ UGT1A7 อันเนื่องจากการกลายพันธุ์ของเบสสามารถพบได้หลายรูปแบบได้แก่ **1* (wild type), **2*, **3* และ **4* ซึ่งมีผลทำให้การทำงานของกระบวน glucuronidation ลดลง[42] เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการท้องเสียถ่ายเหลว[40] คลื่นไส้อาเจียน[41] รวมถึงภาวะ neutropenia [43] ส่วน UGT1A9 พบว่ามีอัลลีลที่สำคัญคือ *UGT1A9*1b* ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของเบส cytidine เป็น thymidine ส่งผลให้เอนไซม์ทำงานมากขึ้น ทำให้ระดับ SN-38 ในร่างกายลดลง[44,45] ในขณะที่ *UGT1A9*22* (rs3832043) ซึ่งเกิดจากการเพิ่มของเบส thymidine บริเวณ promoter ก็สามารถส่งผลให้เอนไซม์ทำงานได้มากขึ้นเช่นเดียวกัน โดยพบว่าผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาที่ลดลง แต่ยังไม่พบหลักฐานงานวิจัยที่แสดงให้เห็นผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา[46-48]

พหุสัณฐานของยีน ABCC

ยีน *ABC* เป็นยีนที่สังเคราะห์โปรตีนขนส่ง (transporter) ในกลุ่ม ATP-binding cassette ซึ่งทำหน้าที่ในการขับยาออกทางน้ำดี ดังนั้นภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *ABC* จึงส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา โดยมี sub-family ที่สำคัญคือ ABCB1, ABCC1, ABCC2 และ ABCG1 ซึ่ง *ABCB1* (rs1128503) มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ RNA ที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนขนส่ง ทำให้ยาถูกขับออกจากร่างกายได้น้อยลง[49] และยังพบความสัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อเม็ดเลือด มีอาการเยื่อบุอักเสบ ท้องเสียรุนแรง คลื่นไส้อาเจียนและมีอาการอ่อนเพลียที่สูงขึ้น[50,51] เช่นเดียวกันกับ *ABCC1* (rs215074) และ *ABCG1* (rs17767083, rs2234718) ที่ทำให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงได้สูงขึ้น นอกจากนี้ พหุสัณฐานของยีน *ABCG1* ยังทำให้เกิดท้องเสียรุนแรงได้มากขึ้นในผู้ป่วยชาวแคนาดาอีกด้วย[52] ในขณะที่ยีน ABCC2 มีพหุสัณฐาน rs2273697 ที่ส่งผลให้ปริมาณยาลดลงในร่างกาย จากการเพิ่มขึ้นของ mRNA ของโปรตีนขนส่ง[53,54] แต่ผู้ป่วยที่มีพหุสัณฐาน rs717620 จะตอบสนองต่อยาได้ดีขึ้น[55] และสำหรับผู้ป่วยชาวไทยพบว่าเมื่อวิเคราะห์ร่วมกับ SLCO1B1 จะส่งผลทำให้การตอบสนองต่อยาได้มากขึ้นเช่นกัน[23]

โดยสรุปแล้วจะเห็นได้ว่าพหุสัณฐานของยีนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา irinotecan ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการได้รับผลข้างเคียงที่สำคัญของยา เช่น ท้องเสียถ่ายเหลว เยื่อบุอักเสบ และ ภาวะ neutropenia เป็นต้น โดยจากหลักฐานงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทำให้มีการพัฒนาการตรวจคัดกรองทางเภสัชพันธุศาสตร์มากขึ้น เพื่อให้การรักษาเป็นไปตามเวชกรรมเฉพาะบุคคล (personalized medicine)[56] โดยในปัจจุบัน US FDA แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองอัลลีล *UGT1A1*28* และแนะนำให้มีการลดปริมาณยา irinotecan ในการรักษาลง 1 ระดับในกรณีที่ผู้ป่วยมีอัลลีล *UGT1A1*28* แบบ homozygous[10] อย่างไรก็ตามด้วยมีภาวะพหุ

สัณฐานทางพันธุกรรมของยีนจำนวนมากที่เข้ามาเกี่ยวข้อง[56] การลดปริมาณยาเพื่อลดผลข้างเคียงอาจส่งผลต่อการรักษา ตลอดจนค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรอง[57] ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการพิจารณาแนวทางเวชปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา irinotecan ซึ่งต้องมีการศึกษาต่อไป

References

1. Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacol Res* 2019;148:104398.
2. O'Leary J, Muggia FM. Camptothecins: a review of their development and schedules of administration. *Eur J Cancer* 1998;34(10):1500-1508.
3. Chabot GG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(4):245-259.
4. Lamb YN, Scott LJ. Liposomal irinotecan: A review in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Drugs* 2017;77(7):785-792.
5. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J Surg* 2016;40(5):1178-1190.
6. Kümler I, Sørensen PG, Palshof J, et al. Oral administration of irinotecan in patients with solid tumors: an open-label, phase I, dose escalating study evaluating safety, tolerability and pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83(1):169-178.
7. Xu G, Zhang W, Ma MK, McLeod HL. Human carboxylesterase 2 is commonly expressed in tumor tissue and is correlated with activation of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2002;8(8):2605-2611.
8. Rudakova EV, Boltneva NP, Makhaeva GF. Comparative analysis of esterase activities of human, mouse, and rat blood. *Bull Exp Biol Med* 2011;152(1):73-75.
9. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, Mathijssen RHJ, Bins S. Individualization of irinotecan treatment: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(10):1229-1254.
10. US Food and Drug Administration. Irinotecan hydrochloride. (Accessed on Jan. 30, 2020, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020571s051lbl.pdf)
11. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin Cancer Res* 2000;6(5):2012-2020.
12. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):789-802.
13. Li M, Liu Y. Topoisomerase I in human disease pathogenesis and treatments. *Genom Proteom Bioinfo* 2016;14(3):166-171.
14. Stenvang J, Kümler I, Nygård SB, et al. Biomarker-guided repurposing of chemotherapeutic drugs for cancer therapy: a novel strategy in drug *development*. *Front Oncol* 2013;3:313.
15. Lee B, Min JA, Nashed A, et al. A novel mechanism of irinotecan targeting MDM2 and Bcl-xL. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;514(2):518-523.
16. Sai K, Saito Y, Tatewaki N, et al. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(2):222-233.
17. Geshi E, Kimura T, Yoshimura M, et al. A single nucleotide polymorphism in the carboxylesterase gene is associated with the responsiveness to imidapril medication and the promoter activity. *Hypertens Res* 2005;28(9):719-725.
18. Charasson V, Bellott R, Meynard D, Longy M, Gorry P, Robert J. Pharmacogenetics of human carboxylesterase 2, an enzyme involved in the activation of irinotecan into SN-38. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(6):528-535.
19. Na Nakorn C, Waisayarat J, Dejthevaporn C, Srisawasdi P, Wongwaisayawan S, Sukasem C. Genetic variations and frequencies of the two functional single nucleotide polymorphisms of SLCO1B1 in the Thai population. *Front Pharmacol* 2020;11:728.
20. Crona DJ, Ramirez J, Qiao W, et al. Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study. *Pharmacogenom J* 2016;16(1):54-59.
21. Teft WA, Welch S, Lenehan J, et al. OATP1B1 and tumour OATP1B3 modulate exposure, toxicity, and survival after irinotecan-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2015;112(5):857-865.
22. 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. *PLoS One* 2013;8(10):e77223.
23. Treenert A, Areepium N, Tanasanvimon S. Effects of ABCC2 and SLCO1B1 polymorphisms on treatment responses in Thai metastatic colorectal cancer patients treated with irinotecan-based chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(10):2757-2764.
24. 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 cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59(1):69-75.
25. Xiang X, Rao Jada S, Hua Li H, et al. Pharmacogenetics of SLCO1B1 gene and the impact of *1b and *15 haplotypes on irinotecan disposition in Asian cancer patients. *Pharmacogen Genom* 2006;16(9):683-691.
26. Amirimani B, Ning B, Deitz AC, Weber BL, Kadlubar FF, Rebbeck TR. Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. *Environ Mol Mutagen* 2003;42(4):299-305.
27. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3227-3233.
28. Palmirotta R, Carella C, Silvestris E, et al. SNPs in predicting clinical efficacy and toxicity of chemotherapy: walking through the quicksand. *Oncotarget* 2018;9(38):25355-25382.
29. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(14):8170-8174.
30. Sukasem C, Atasilp C, Chansriwong P, Chamnanphon M, Puangpetch A, Sirachainan E. Development of pyrosequencing method for detection of UGT1A1 Polymorphisms in Thai colorectal cancers. *J Clin Lab Anal* 2016;30(1):84-89.
31. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and a common mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese. *J Hum Genet* 1999;44(1):22-25.

32. Atasilp C, Chansriwong P, Sirachainan E, et al. Correlation of UGT1A1(*)28 and (*)6 polymorphisms with irinotecan-induced neutropenia in Thai colorectal cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2016;31(1):90-94.
33. Iyer L, Hall D, Das S, et al. Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(5):576-582.
34. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28(2):83-92.
35. Yang Y, Zhou M, Hu M, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14(5):e479-e89.
36. Liu XH, Lu J, Duan W, et al. Predictive value of UGT1A1* 28 polymorphism in irinotecan-based chemotherapy. *J Cancer* 2017; 8(4):691-703.
37. Chen X, Liu L, Guo Z, et al. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with Lung Cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(6):1109-1117.
38. Dias MM, Pignon JP, Karapetis CS, et al. The effect of the UGT1A1*28 allele on survival after irinotecan-based chemotherapy: a collaborative meta-analysis. *Pharmacogenom J* 2014;14(5):424-431.
39. Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2009;14(2):136-142.
40. Han JY, Lim HS, Shin ES, 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(15):2237-2244.
41. Kim SY, Hong YS, Shim EK, et al. S-1 plus irinotecan and oxaliplatin for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a prospective phase II study and pharmacogenetic analysis. *Br J Cancer* 2013;109(6):1420-1427.
42. Guillemette C, Ritter JK, Auyeung DJ, Kessler FK, Housman DE. Structural heterogeneity at the UDP-glucuronosyltransferase 1 locus: functional consequences of three novel missense mutations in the human UGT1A7 gene. *Pharmacogenetics* 2000;10(7):629-644.
43. Lévesque E, Bélanger AS, Harvey M, et al. Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/ irinotecan-based regimens. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345(1):95-101.
44. Sandanaraj E, Jada SR, Shu X, et al. Influence of UGT1A9 intronic I399C>T polymorphism on SN-38 glucuronidation in Asian cancer patients. *Pharmacogenom J* 2008;8(3):174-185.
45. Girard H, Villeneuve L, Court MH, et al. The novel UGT1A9 intronic I399 polymorphism appears as a predictor of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin glucuronidation levels in the liver. *Drug Metab Dispos* 2006;34(7):1220-1228.
46. Girard H, Court MH, Bernard O, et al. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics* 2004;14(8):501-515.
47. Yamanaka H, Nakajima M, Katoh M, et al. A novel polymorphism in the promoter region of human UGT1A9 gene (UGT1A9*22) and its effects on the transcriptional activity. *Pharmacogenetics* 2004;14(5):329-332.
48. Han JY, Lim HS, Park YH, Lee SY, Lee JS. Integrated pharmacogenetic prediction of irinotecan pharmacokinetics and toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;63(1):115-120.
49. Mathijssen RH, Marsh S, Karlsson MO, et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res* 2003;9(9):3246-3253.
50. Salvador-Martín S, García-González X, García MI, et al. Clinical utility of ABCB1 genotyping for preventing toxicity in treatment with irinotecan. *Pharmacol Res* 2018;136:133-139.
51. Riera P, Artigas-Baleri A, Salazar J, et al. ABCB1 Genetic Variants as Predictors of Irinotecan-Induced Severe Gastrointestinal Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Front Pharmacol* 2020;11:973.
52. Chen S, Villeneuve L, Jonker D, et al. ABCC5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenet Genom* 2015;25(12):573-583.
53. Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, 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(11):2137-2142.
54. de Jong FA, Scott-Horton TJ, Kroetz DL, et al. Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCC2 transporter protein. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(1):42-49.
55. Han JY, Lim HS, Yoo YK, et al. Associations of ABCB1, ABCC2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 2007;110(1):138-147.
56. Marsh S, Hoskins JM. Irinotecan pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010;11(7):1003-1010.
57. Gold HT, Hall MJ, Blinder V, Schackman BR. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 before irinotecan administration for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009;115(17):3858-3867.