

Academic article

เภสัชพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากลุ่ม Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)

Pharmacogenomics and the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs)

ปนัดดา เดชวงศ์ญา, นพดล นันตะมูล\*,  
ณัฐพรินทร์ แพทยานนท์, และอัศวิน ดาดูเคล  
Panudda Dechwongya, Nopphadol Nuntamool\*,  
Natharin Phattayanon, and Assawin Dadookel

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ  
Faculty of pharmacy, Payap University

\*Corresponding Author, e-mail: nopphadol\_n@payap.ac.th

Received: 23 March 2023; Revised: 15 August 2024; Accepted: 16 August 2024

บทคัดย่อ

การกลายพันธุ์ของโปรตีนตัวรับบนผิวเซลล์ epidermal growth factor receptor (EGFR) มีบทบาทสำคัญในการเจริญเติบโต เพิ่มจำนวน และการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งหลายชนิด พบมากถึงประมาณครึ่งหนึ่งของมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) โดยเฉพาะในผู้ป่วยเชื้อชาติเอเชีย ให้การรักษาด้วยยามุ่งเป้าที่ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบจำเพาะเจาะจงต่อ EGFR พบว่า มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม ยากลุ่ม epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) จึงกลายเป็นการรักษาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย NSCLC ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของตัวรับ EGFR อย่างไรก็ตาม ความแปรผันทางพันธุกรรม และความแตกต่างของชนิดการกลายพันธุ์ของเซลล์มะเร็งส่งผลให้เกิดการตอบสนองต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs ที่แตกต่างกัน อีกทั้งความแปรผันทางพันธุกรรมของเซลล์ร่างกายปกติยังส่งผลให้เกิดความแปรผันทั้งในด้านเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งล้วนแล้วแต่ส่งผลต่อระดับยา ณ เซลล์เป้าหมาย และการตอบสนองที่ดีทางคลินิก บทความนี้ได้กล่าวถึงความสำคัญของการรักษาด้วยยากลุ่ม EGFR-TKIs ในผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ซึ่งมีขอบเขตครอบคลุมถึงการศึกษาก่อนการปฏิบัติเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการแปรผันทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยา คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

**คำสำคัญ:** เภสัชพันธุศาสตร์, ยากลุ่ม EGFR-TKI, การตอบสนอง, อาการไม่พึงประสงค์

Abstract

The mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) on the surface of cells plays a crucial role in the growth, proliferation, and survival of various cancer cells. About half of non-small cell lung cancer (NSCLC) cases, particularly among Asian patients, have this mutation. Studies have demonstrated that treatment with targeted drugs that specifically inhibit EGFR is more effective than traditional chemotherapy. Therefore, EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have become the first-line treatment for NSCLC patients with EGFR mutations. However, genetic variability and different types of cancer cell mutations result in varying responses to EGFR-TKIs. Furthermore, genetic variations in normal body cells affect both pharmacodynamics and pharmacokinetics, influencing drug levels in the target cells and clinical response. This article discusses

the importance of pharmacogenomics in treating patients with *EGFR* mutations using EGFR-TKIs. It covers the study of the relationship between genetic variations and drug response, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, factors affecting drug response, and the occurrence of adverse drug reactions.

**Keywords:** Pharmacogenomics, EGFR-TKI, Drug response, Adverse Drug Reactions

## บทนำ

Epidermal growth factor receptor (EGFR) เป็นโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีคุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ cytoplasmic kinase ซึ่งมีบทบาทในการส่งสัญญาณจากลิแกนด์ (เช่น growth factor) จากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ โปรตีนตัวรับ EGFR มีน้ำหนัก 170 กิโลดาลตัน ควบคุมการสร้างโดยยีน *EGFR* บนโครโมโซมคู่ที่ 7 (7p11.2) สามารถพบได้ทั่วไปในเซลล์ร่างกายปกติ จัดเป็นโปรตีนตัวรับในกลุ่ม HER/ErbB family ของโปรตีนตัวรับในกลุ่ม tyrosine kinase (RTKs) อันประกอบด้วยโปรตีนตัวรับ 4 กลุ่ม ได้แก่ HER1 (EGFR/erbB1), HER2 (neu/erbB2), HER3 (erbB3) and HER4 (erbB4) โดย EGFR มีโครงสร้างเป็นไกลโคโปรตีนแทรกตัวอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ (type I transmembrane growth factors receptor) เมื่อถูกจับโดยลิแกนด์จะทำงานผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ในบริเวณส่วนที่อยู่ไซโทพลาซึม (cytoplasmic domain) กระบวนการนี้ส่งผลให้เกิดการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ ผ่านทาง RAS-RAF-MEK-MAPK, ทาง PI3K-PTEN-AKT, ทาง JNK, และ STAT ซึ่งมีผลให้เกิดการสังเคราะห์สารพันธุกรรมภายในนิวเคลียส เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์ และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์มากขึ้น<sup>1</sup>

การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ในโรคมะเร็งหลายชนิด อาทิ มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปอด มีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง tyrosine kinase ของตัวรับ EGFR ซึ่งเป็นการรักษาแบบมุ่งเป้าในโรคมะเร็ง พบการกลายพันธุ์ที่มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างที่ตำแหน่ง kinase domain บนโปรตีนตัวรับ EGFR ประมาณร้อยละ 10-15 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวคอเคเซียน และสูงถึงร้อยละ 50 ในชาวเอเชีย พบว่า มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติเอเชีย เพศหญิง โดยชนิดของชิ้นเนื้อมะเร็งเป็น adenocarcinoma ทั้งที่มีประวัติสูบบุหรี่และในผู้ที่ไม่มีสูบบุหรี่<sup>2,3</sup> ลักษณะของการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ การกลายพันธุ์บริเวณ exon 19 (exon 19 deletion) และ exon 21 (L858R) พบได้ร้อยละ 85-90 ของลักษณะการกลายพันธุ์ทั้งหมด การแปรผันทางพันธุกรรมนี้

มีผลเปลี่ยนแปลงการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนตัวรับ และการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเติบโต และการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ โปรตีนตัวรับ EGFR ที่เกิดการกลายพันธุ์มีความสามารถในการกระตุ้นกระบวนการเติมฟอสเฟตได้ด้วยตัวเอง (autophosphorylation) โดยไม่ต้องอาศัยการจับกับลิแกนด์ จึงมีการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์อย่างต่อเนื่อง มีการกระตุ้นการเติบโตและการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ที่มากขึ้นผิดปกติ จึงสนับสนุนให้เซลล์มะเร็งเติบโตและเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็ว<sup>2</sup>

โปรตีนตัวรับ EGFR จึงได้กลายเป็นเป้าหมายที่สำคัญของการรักษามะเร็งปอด นำไปสู่การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง EGFR ขึ้น นอกจากนี้ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase (EGFR-TKIs) บนยีน *EGFR* มีประสิทธิภาพการรักษาที่ดี โดยเฉพาะในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน การรักษาด้วยยาในกลุ่ม EGFR-TKIs มีประสิทธิภาพดีเหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR*<sup>4</sup> ยาในกลุ่ม EGFR-TKIs จึงการเป็น การรักษาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนก่อนเริ่มการรักษาจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการจำแนกผู้ป่วย เพื่อการวางแผนการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ให้สอดคล้องกับทั้งลักษณะทางพยาธิวิทยา การแสดงออกทางคลินิกที่พบ ตลอดจนจนลักษณะการกลายพันธุ์ที่ติดต่อยา กลุ่ม EGFR-TKIs<sup>5</sup>

การพัฒนายาโมเลกุลขนาดเล็กที่ออกฤทธิ์ต้าน EGFR ได้กลายเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษา NSCLC ผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มีความไวต่อยาและได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม EGFR-TKIs ยารุ่นแรกในกลุ่มนี้ ได้แก่ gefitinib และ erlotinib ออกฤทธิ์ต้าน EGFR โดยการแย่งจับแบบย้อนกลับได้ ที่ตำแหน่ง ATP-binding site บน tyrosine kinase domain ยารุ่นที่สอง ได้แก่ afatinib และ dacomitinib ได้ถูกพัฒนาให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น โดยการแย่งจับแบบไม่ย้อนกลับที่ตำแหน่งเดียวกันของ EGFR และยังสามารถจับกับโปรตีนตัวรับอื่นใน ErbB family เช่น EGFR, HER2 และ HER4 ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม EGFR-TKIs จะมีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีในการใช้เป็นสูตรการรักษาเริ่มต้น อย่างไรก็ตาม พบว่าเกิดการดื้อต่อยาได้ภายในระยะเวลา 1 ปีแรก ถึงร้อยละ 50-60 ผ่านกลไกการกลายพันธุ์แบบ T790M ของยีน *EGFR* นำไปสู่การพัฒนาารุ่นที่สามที่ยังสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง EGFR ได้ แม้มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* ได้แก่ osimertinib ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์แบบ T790M นอกจากนี้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่แตกต่างกัน ทั้งด้านขอบเขตการยับยั้งเอนไซม์ kinase ชนิดต่างๆ การจับกับตัวรับแบบย้อนกลับได้หรือย้อนกลับไม่ได้ ยังมีความแตกต่างด้านเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยาแต่ละชนิดในกลุ่ม EGFR-TKIs รวมถึงแนวโน้มการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน<sup>2</sup>

ปัจจัยใดๆที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง ทั้งต่อระดับยา ในเลือด ปริมาณยาที่เข้าสู่เซลล์เป้าหมาย การเปลี่ยนแปลง โปรตีนตัวรับ โปรตีนนำส่งยา หรือโปรตีนเป้าหมายของยา ล้วนแล้วแต่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา การตอบสนองทางคลินิก และประสิทธิภาพการรักษาได้ทั้งสิ้น ความแปรผันทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญ ที่ก่อให้เกิดความแปรผันทางชีวภาพ ของทั้งโปรตีน ฮอร์โมน โกรทแฟคเตอร์ และกระบวนการเมแทบอลิซึมระดับเซลล์ ซึ่งมีบทบาทในการทำงานเชื่อมโยงกัน ตั้งแต่การนำยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ตลอดจนการเกิดพิษจากยาหลากหลายชนิด รวมถึง ยากลุ่ม EGFR-TKIs ด้วยเช่นกัน ความแปรผันทางพันธุกรรมของโปรตีนตัวรับ โปรตีนนำส่งสารเข้า-ออกเซลล์ เอนไซม์ต่างๆ มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับยาในเลือด และการตอบสนองต่อยา ตั้งแต่การดูดซึม การกระจายยา ทั้งนี้ การแปรผันทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจะส่งผลต่อการตอบสนองต่อ ยากลุ่ม EGFR-TKIs ได้มากหรือน้อย ขึ้นกับทั้งลักษณะความแปรผันที่เกิดขึ้น และคุณลักษณะที่แตกต่างของยาแต่ละตัว ทั้งด้านเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งต้องนำมาพิจารณาประกอบกัน

### เภสัชพลศาสตร์

เซลล์มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มีคุณลักษณะเฉพาะในการกระตุ้นตัวเองให้เกิดการเติมหมู่ ฟอสเฟต (autophosphorylation) โดยเอนไซม์ tyrosine kinase ที่ตำแหน่ง tyrosine residue บน kinase domain ในส่วนที่เป็น cytoplasmic domain จึงเกิดการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ (downstream signal) ผ่านทางช่องทางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) หลากหลายช่องทาง อาทิ RAS-RAF-MEK-MAPK pathway, PI3K-PTEN+AKT pathway, และ STAT pathway การส่งสัญญาณผ่านช่องทางดังกล่าวลงสู่ภายในเซลล์ ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ไปสู่เนื้อเยื่อบริเวณอื่น (metastasis) และลดการตายของเซลล์ตามปกติ (apoptosis)

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ของโปรตีนตัวรับ EGFR แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มที่มีโครงสร้างเป็น monoclonal antibody ได้แก่ ยา cetuximab และ panitumumab ซึ่งออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับโปรตีนตัวรับ EGFR ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular domain) ทำให้ลิแกนด์ไม่สามารถเข้าจับกับตัวรับ EGFR ได้ และอีกกลุ่มหนึ่งมีโครงสร้างเป็น small molecule ที่จับกับส่วน cytoplasmic domain ภายในเซลล์ ตรงตำแหน่ง ATP-binding site และยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตโดยเอนไซม์ tyrosine kinase ซึ่งก็คือ ยากลุ่ม EGFR-TKIs ในการพัฒนา ยารุ่นแรก ได้แก่ ยา erlotinib และ gefitinib โมเลกุลของยา

ได้ถูกออกแบบให้สามารถจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับ EGFR และยับยั้งการส่งสัญญาณลงสู่ภายในเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่า ยาสามารถจับกับตัวรับ EGFR ที่มีการกลายพันธุ์ได้ดีกว่าตัวรับ EGFR ปกติ (wild-type) โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์แบบ G719A/C บน exon 18 แบบ L858R และ L861Q บน exon 21 และการกลายพันธุ์แบบ in-frame deletion บน exon 19 ด้วยเหตุนี้จึงส่งผลให้ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* มีความไวต่อ ยากลุ่ม EGFR-TKIs ต่อมา ยาในรุ่นที่สอง ได้แก่ ยา dacomitinib และ afatinib ได้ถูกพัฒนาประสิทธิภาพทางคลินิกโดยการเพิ่มความสามารถในการจับกับโปรตีนตัวรับชนิดอื่นในกลุ่ม EGFR/HER2 family แบบไม่ผันกลับ (irreversible) และมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่มีการดื้อยาโดยกลไกการกลายพันธุ์บางชนิดได้ และยาในรุ่นที่สาม ได้แก่ ยา osimertinib ที่ถูกพัฒนาขึ้นให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์แบบ T790M ซึ่งดื้อต่อ ยากลุ่ม TKIs ณ ตำแหน่ง ATP-binding site ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายของยา EGFR-TKIs ทั้งในรุ่นแรกและในรุ่นที่สอง<sup>3</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

ยากลุ่ม EGFR-TKIs มีลักษณะเป็นโมเลกุลขนาดเล็กจับกับโปรตีนได้ดี ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) ผ่านกลุ่มเอนไซม์ cytochrome-P450 (CYP450) และยังเป็น substrate ของโปรตีนนำส่ง P-glycoprotein (P-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP)<sup>6</sup> ยารุ่นแรกในกลุ่มนี้คือ ยา gefitinib ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงทางหลักผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 และมีส่วนน้อยที่จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A5<sup>7</sup> โดยพบว่าเอนไซม์ CYP1A1 ก็เป็นอีกตัวที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา gefitinib แต่การแปลผลการทำงานของเอนไซม์นี้ยังมีข้อจำกัดอีกมากเพราะสามารถพบ CYP1A1 ได้ข้างนอกตับด้วย เช่น ในปอด<sup>8</sup> ยา gefitinib ยังเป็น substrate ของ P-gp และ BCRP อีกด้วย<sup>9</sup> ส่วนยา erlotinib นอกจากจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 แล้วยังสามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของยีน *CYP3A4* ทำให้เอนไซม์นี้มีการทำงานที่เพิ่มขึ้นมาอีกเล็กน้อยได้<sup>10</sup> ส่วน P-gp และ BCRP นั้น พบว่ามีความสำคัญในการขจัดยา erlotinib<sup>11</sup> ยา afatinib เป็นยากลุ่ม EGFR-TKIs ตัวเดียวที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP450 โดยจะถูกขับออกในรูปแบบเดิมในอุจจาระ แต่ก็ยังเป็น substrate ทั้ง ของ P-gp และ BCRP<sup>12</sup> สำหรับยา dacomitinib ถูกเปลี่ยนแปลงทางหลักโดยเอนไซม์ CYP2D6 ให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ แต่ไม่ได้ผ่านทั้ง P-gp และ BCRP<sup>13</sup> ส่วนยา osimertinib นั้นถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 ในปริมาณร้อยละ 44.40 CYP2A6 ร้อยละ 15.50 CYP2C9 ร้อยละ 12.00 CYP3A5 ร้อยละ 9.60 และ CYP2E1 ร้อยละ 3.00 แต่ถูกขับทาง P-gp และ BCRP เพียงเล็กน้อย<sup>14,15</sup> อีกด้วย ยา mobocertinib

เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม EGFR-TKIs นี้ โดยถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP3A5 ได้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ 2 ตัว<sup>16</sup> โดยยังไม่ทราบว่ายา mobocertinib นี้จะเป็น substrate ของ P-gp และ BCRP หรือไม่

## การดื้อยา

การดื้อต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลักๆ ได้แก่ การดื้อต่อยาโดยไม่อาศัยการกลายพันธุ์ของยีน (non-genetic mechanism) เช่น การเปลี่ยนชนิดทางพยาธิวิทยาของเซลล์ (histological transformation) การเปลี่ยนแปลงชนิดและโครงสร้างของเซลล์จากเอพิทีเลียลไปเป็นมีเซนไคมอล (epithelial to mesenchymal transition) และการเปลี่ยนแปลงในระดับเหนือยีน (epigenetic alteration) จากกลไกเหล่านี้ ล้วนส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs อีกกลไกหนึ่งคือ การดื้อต่อยาโดยอาศัยกลไกการกลายพันธุ์ของยีน (genetic-dependent mechanism) เช่น การเพิ่มจำนวนโปรตีนตัวรับ EGFR ให้มากขึ้น (amplification) การเพิ่มปริมาณของโปรตีนตัวรับ EGFR (upregulation) การหลอมรวมกันของโปรตีนตัวรับ EGFR (fusion) และการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* (mutation)<sup>217</sup>

การดื้อต่อยาโดยอาศัยกลไกการกลายพันธุ์ของยีน *EGFR* สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ การกลายพันธุ์แบบปฐมภูมิ (primary mutation) ซึ่งใช้เป็นปัจจัย การพยากรณ์โรค การตอบสนองต่อยา หรือการดื้อต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs เช่น การกลายพันธุ์แบบ V689M, N700D, L718P, V765A, V783A, A839T, และ K846R มีการตอบสนองต่อยา gefitinib ได้ดี ในขณะที่ การกลายพันธุ์แบบ E709Q/L, A763V, N826S, และ V752I จะดื้อต่อยา ส่วนการกลายพันธุ์แบบทุติยภูมิ (secondary mutation) พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ยากลุ่ม EGFR-TKIs และมีการตอบสนองต่อยามาก่อน จากนั้น จึงเริ่มมีการกลายพันธุ์ในลักษณะที่ดื้อต่อยาขึ้น การกลายพันธุ์แบบทุติยภูมิที่พบได้บ่อยที่สุด คือ การกลายพันธุ์แบบ T790M บน exon 20 โดยมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของกรดอะมิโน ณ ตำแหน่งโคดอนที่ 790 จาก threonine ไปเป็น methionine การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งดังกล่าวก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีนในส่วน tyrosine kinase domain โครงสร้างโปรตีนที่ถูกแทนที่ด้วยกรดอะมิโน methionine ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันขนาดใหญ่กว่า ก่อให้เกิดความเกะกะขึ้นในโครงสร้าง ณ ตำแหน่ง ATP-binding site ซึ่งเป็นตำแหน่งเป้าหมายของยา EGFR-TKIs จึงขัดขวางการจับเกาะของยา ยาจึงไม่สามารถยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ได้<sup>2,3,18</sup>

## เภสัชพันธุศาสตร์

ในปัจจุบันมีศาสตร์ใหม่ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง และนำมาใช้ในการดูแลรักษาคนไข้ ได้แก่ เภสัชพันธุศาสตร์

ซึ่งมาจากคำว่า pharmacogenetics และ pharmacogenomics ซึ่ง 2 คำนี้ยังไม่ได้มีนิยามแยกความหมายที่ชัดเจน โดยเภสัชพันธุศาสตร์ เป็นศาสตร์ที่ศึกษาถึงความหลากหลายของยีนมนุษย์ที่มีความสัมพันธ์กับกระบวนการต่าง ๆ ในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาทั้งเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ทำให้ส่งผลต่อทั้งระดับยาในร่างกาย และการตอบสนองต่อยา เช่น ผู้ป่วยบางรายอาจใช้ยาไม่ได้ผล หรือผู้ป่วยบางรายเกิดอาการแพ้ยาอย่างรุนแรง เป็นต้น<sup>19</sup>

การศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ในขณะนี้ปัจจุบันได้มีการค้นคว้าทั้งพันธุกรรมของคนไข้ (germline) และของมะเร็ง (somatic) โดย DNA ของ germline จะสืบทอดมาจากเลือดของคนไข้ หรือเยื่อกระดูกไขกระดูก ส่วน DNA ของ somatic นั้นจะได้อาจมาจากการเกิดขึ้นใหม่ของมะเร็งเป็นหลักซึ่งจะมีกระบวนการเก็บที่ยากกว่าการเก็บจากเลือด ในการประยุกต์ใช้ข้อมูลการแปรผันของยีนใน germline จึงมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งอาจส่งผลต่อทั้งประสิทธิภาพของยา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ในขณะที่การแปรผันของยีน somatic ในเซลล์มะเร็งจะมีประโยชน์ในกระบวนการเภสัชพลศาสตร์ของยา ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาเป็นหลัก<sup>20</sup>

ยากลุ่ม EGFR-TKIs มีประสิทธิภาพดีในการรักษา non-small cell lung cancer (NSCLC) ที่ตรวจพบยีน *EGFR* mutation อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการใช้ยากลุ่ม EGFR-TKIs ยังไม่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่มียีน *EGFR* แบบ wild type อีกทั้งยังมีปัจจัยทั่วไปอื่นๆที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยา เช่น อายุ เพศ ภาวะโภชนาการ โรคร่วม และสถานะของคนไข้ แต่ยังมีปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างต่อการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยเฉพาะรายคือปัจจัยด้านการแปรผันทางพันธุกรรมทั้งในตัวผู้ป่วย และในเซลล์มะเร็ง โดยการแปรผันของยีน *EGFR* ในเซลล์มะเร็งนั้นส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาอย่างชัดเจน ส่วนการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนผู้ป่วยนั้นก็มีการศึกษาที่แสดงถึงการตอบสนองต่อการรักษาเช่นกัน<sup>21</sup>

## การแปรผันของยีน

### 1. ยีน *EGFR*

การแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *EGFR* ใน somatic ที่สำคัญ และพบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา ได้แก่ rs712829 (G→T substitution at -216 upstream from the initiator codon), rs712830 (C→A substitution at -191 upstream from the initiator codon) และ rs11568315 (CA simple sequence repeat in intron 1)

#### 1.1 *EGFR*-216 (rs712829)

การแปรผันของ *EGFR*-216 พบอยู่บน SP1-binding site ซึ่งเป็นส่วน transcription factor ของยีน *EGFR* ซึ่งส่งผลต่อการแสดงออกของยีน พบว่าการที่เบส G ถูกแทนที่โดย

เบส T นั้นจะส่งผลให้การแสดงออกของ *EGFR* mRNA เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 40<sup>22</sup> และยังมีการศึกษาที่พบว่า อัลลีล T สัมพันธ์กับอัตราการคงที่ของโรคที่เพิ่มขึ้น หรือการตอบสนองที่ดี ( $P=0.01$ ) การเกิดผื่นแพ้ผิวหนัง และอาการท้องเสีย ( $P=0.004$ , multivariate model) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์ อัลลีล T ร่วมกับยีน *EGFR* intron 1 ที่มีการซ้ำกันของ CA สั้นๆ ( $\leq 16$  CA) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการชะลอการดำเนินไปของโรค (progression free survival; PFS) (LRT  $P=0.0006$ ; adjusted hazard ratio (AHR), 0.60 (95% confidence interval, 0.36–0.98)) และยืดระยะเวลาการรอดชีพ (overall survival; OS) (LRT  $P=0.02$ ; AHR, 0.60 (0.36–1.00)) เมื่อเทียบกับการแปรผันของยีนแบบอื่น<sup>23</sup>

### 1.2 *EGFR*-191 (rs712830)

การศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IB-IV เชื้อชาติ Caucasian 175 ราย เป็นการศึกษา haplotype ของ *EGFR*-216G/-191C โดยหากมี haplotype G-C จะจำแนกเป็น *EGFR*\*1 พบว่า *EGFR*\*1 สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ดีของ OS (HR=0.54; 95%CI=0.32, 0.91; non-*EGFR*\*1 vs *EGFR*\*1) และ PFS (HR=0.65; 95%CI=0.42, 0.99; non-*EGFR*\*1 vs *EGFR*\*1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>24</sup> ในด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้น มีงานวิจัยที่พบความสัมพันธ์ของ haplotype *EGFR*-216G/-191C กับการเกิดผื่นผิวหนังที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.029$ )<sup>25</sup>

### 1.3 *EGFR* intron 1 CA repeats (rs11568315)

พบการซ้ำกันของเบส CA บน intron 1 ของยีน *EGFR* ซึ่งพบการซ้ำกันได้ตั้งแต่ 9 ถึง 21 ตัว โดยการซ้ำกันเป็นสายยาวจะสัมพันธ์กับการที่มีระดับ mRNA และระดับโปรตีนที่ต่ำ<sup>26</sup> มีงานวิจัยในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่พบว่า การซ้ำกันของ CA สั้นๆ ( $< 16$  CA) ส่งผลให้มีการตอบสนองที่ดีของ OS และ PFS<sup>27</sup> และงานวิจัยในผู้ป่วย ระยะ IIIB-IV ชาวเอเชีย 52 คน ที่มีการซ้ำกันของ CA สายยาว ( $> 16$  CA) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ผิวหนังได้<sup>26</sup>

### 1.4 *EGFR* 497G>A (rs11543848)

การแปรผันนี้เป็นลักษณะ nonsynonymous โดยมีกาแทนที่เบส G ด้วยเบส A ที่ตำแหน่ง codon ที่ 497 บน exon 13 ทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก arginine ไปเป็น lysine ส่งผลให้การทำงานของ *EGFR* ลดลง<sup>28</sup> โดยการศึกษาทางคลินิกพบว่าอัลลีล A มีความสัมพันธ์กับระยะเวลา OS ที่ยาวขึ้นจากการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ I-IV ชาวเอเชียจำนวน 225 ราย (Log-rank test,  $p=0.0072$  and  $p=0.0038$ , respectively) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่ใช้ยา gefitinib<sup>29</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของอัลลีล A กับการเกิดผื่นแพ้ผิวหนังที่ต่ำในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIB-IV ชาว Caucasian ที่ใช้ยา EGFR-TKIs<sup>25</sup>

## 2. Metabolizing enzymes

ยา EGFR-TKIs จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ CYP450 เป็นหลัก<sup>7,8,13,14,16</sup> ซึ่งยีนที่แปลรหัสเอนไซม์นี้มีมากจะมีการแปรผันทางพันธุกรรมโดยที่พบคือเป็นลักษณะ single nucleotide polymorphisms (SNPs) เกิดจากเบสตัวเดียวเปลี่ยนแปลงไป และมักถูกจำแนกลักษณะรหัสพันธุกรรม (genotype) โดยใช้การจัดกลุ่ม haplotype เป็น star genotype (\* genotype) ส่วนการทำงานของเอนไซม์จะถูกจำแนกเป็นลักษณะ predicted phenotype โดยการทำงานของเอนไซม์ที่ปกติจะเรียกว่า extensive metabolizers (EM) ซึ่งจะเป็นคนส่วนใหญ่ หากมีการทำงานของเอนไซม์ที่เพิ่มขึ้นจะเรียกว่า ultrarapid metabolizers (UM) แต่ถ้ามีการทำงานลดลงจะเรียกว่า poor-metabolizers (PM) ส่วน phenotype อีกแบบที่มีการทำงานอยู่ระหว่าง PM กับ EM จะถูกเรียกว่า Intermediate metabolizers (IM)<sup>30</sup>

### 2.1 เอนไซม์ CYP1A1/CYP1A2

เอนไซม์ CYP1A1 เป็นเอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา EGFR-TKIs<sup>7,8</sup> จากการศึกษาพบว่ายีน *CYP1A1*\*2A และ *CYP1A1*\*2C สัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์ที่ลดลง<sup>31</sup> โดยการศึกษาในผู้ป่วย advanced NSCLC ชาวเอเชียจำนวน 115 คน พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP1A1*\*2A-TT จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี (TT vs CT/CC,  $p=0.011$ ) และ OS (0.73 for TT vs CT/CC, HR=0.48; CI95%=0.31) ที่ดีกว่า CT/CC ในการใช้ยา EGFR-TKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะเมื่อวิเคราะห์ร่วมกับ *EGFR* intron 1 CA repeats โดยพบว่า *CYP1A1* TT และการซ้ำกันของ CA สั้นๆ ใน *EGFR* intron 1 ( $\leq 16$  CA) จะมีการตอบสนองที่ดีกว่า ( $p = 0.002$ ) เมื่อเทียบกับ *CYP1A1* T/C หรือ C/C allele และการซ้ำกันของ CA ที่ยาวมากกว่า 16 ตัว ส่วน *CYP1A1*\*2C นั้นไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EGFR-TKI<sup>32</sup> ส่วนความสัมพันธ์ของการแปรผันของยีน *CYP1A1* กับอาการไม่พึงประสงค์นั้นยังไม่มีการศึกษา

สำหรับเอนไซม์ CYP1A2 นั้นมีการศึกษาที่พบว่า *CYP1A2*\*1F ที่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ ส่งผลต่อการขจัดยา erlotinib ทำให้ระดับยาต่ำลง<sup>33</sup> มีการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC คนไทยที่แสดงให้เห็นถึงการแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP1A2* ต่อการตอบสนองต่อยาอย่างชัดเจน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib 80 mg เพียงอย่างเดียว วันละครั้ง พบว่า มีการเพิ่มอัตราการเกิด bullous dermatitis ในผู้ป่วยที่มียีน *CYP1A2* rs762551 (C/C) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.006$ ) และพบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP1A2* rs2069514 (A/A) จะมี time to treatment failure (TTF) เพียง 3 เดือน ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ wild type และ heterozygous mutant ( $p < 0.001$ )<sup>34</sup> แต่เอนไซม์ CYP1A2 ยังถูกเหนี่ยวนำให้เพิ่มจำนวนขึ้นในคนที่สูบบุหรี่<sup>35</sup> ทำให้ปัจจัยการสูบบุหรี่มีผลรบกวนการทำงานของเอนไซม์

และการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นการศึกษาการแปรผันของเอนไซม์นี้จึงยังมีความซับซ้อน

## 2.2 เอนไซม์ CYP2A6

เอนไซม์ CYP2A6 ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา osimertinib ประมาณร้อยละ 15.50<sup>14</sup> ยีน *CYP2A6* มีการแปรผันที่หลากหลายพบทั้ง การเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (SNPs) เช่น \*2, \*9, การลบยีนทั้งหมดและบางส่วน เช่น \*4, ยีนไฮบริดกับ *CYP2A7* เช่น \*12 และการแปลงยีน เช่น \*46 การแปรผันที่พบว่ามีผลสำคัญต่อการทำงานของเอนไซม์ ได้แก่ *CYP2A6*\*4<sup>36</sup> จากการศึกษาการใช้ยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP2A6*\*4 มีการเพิ่มอัตราการเกิดอาการท้องเสียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งส่งผลให้ต้องลดขนาดการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังพบอีกว่าผู้ป่วยกลุ่ม *CYP2A6* rs28399433 mutant-type (C/C) มี PFS 6 เดือน ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม A/A และ A/C (33.30 และ 42.00 ตามลำดับ)<sup>34</sup>

## 2.3 เอนไซม์ CYP2C9

เอนไซม์ CYP2C9 ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา osimertinib ประมาณร้อยละ 12.00<sup>14</sup> ยีน *CYP2C9* มีความแปรผันที่หลากหลาย โดย star genotype ที่สำคัญคือ *CYP2C9*\*2 (rs1799853) และ *CYP2C9*\*3 (rs1057910) ซึ่งจะมีผลทำให้เอนไซม์ทำงานลดลง สำหรับ \*2 จะพบในคนเชื้อชาติ คอเคเซียน ร้อยละ 10-20 แต่พบได้น้อยในคนเอเชีย (ร้อยละ 1-3) และแอฟริกัน (ร้อยละ 0-6)<sup>37</sup> ส่วน \*3 สามารถพบได้ในคนเอเชียถึงร้อยละ 10<sup>38</sup> จากการศึกษาการใช้ยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C9* rs1057910 (C/C) สัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ acneiform rash อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินอกจากนี้ rs1057910 (A/C) ยังสัมพันธ์กับผลการรักษาโดยพบ TTF และ PFS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ wild type (C/C) (14 เดือนกับ 23 เดือน และ 24 เดือนกับ 42 เดือน ตามลำดับ)<sup>34</sup>

## 2.4 เอนไซม์ CYP2D6

เอนไซม์ CYP2D6 ถูกแปลรหัสมาจากยีน *CYP2D6* ซึ่งมีขนาดค่อนข้างใหญ่โดยจะอยู่บน chromosome คู่ที่ 22 ร่วมกับ pseudo genes *CYP2D8* และยีน *CYP2D7* โดยพบว่ายีน *CYP2D6* มีความแปรผันที่หลากหลายแบ่งเป็น star genotype มีลักษณะ star genotype ที่พิเศษเช่น \*5 ที่พบการขาดหายไปของยีน *CYP2D6* ทั้งยีนส่งผลให้ไม่มีการทำงานของเอนไซม์นี้เลย และยังพบการผันแปรแบบเพิ่มจำนวนยีน (duplication) สำหรับการแปลผลลักษณะปรากฏ หรือ การทำงาน (Predicted phenotype) ของเอนไซม์ CYP2D6 ได้มีแนวทางการแปลผลโดยคิดตามผลรวมคะแนน โดยจะเป็นการนำคะแนนของ 2 อัลลีลมารวมกันหากได้เท่ากับ 0 จะแปลเป็น PM หากมีค่าอยู่ระหว่าง 0 – 1.25 จะแปลเป็น IM หากอยู่ระหว่าง 1.25-2.25 จะแปลเป็น EM หากมากกว่า 2.25

จะแปลเป็น UM<sup>39,40</sup> มีหลายงานวิจัยที่ประเมินความสัมพันธ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา gefitinib เช่น ผื่นหรือพิษต่อตับในคนที่มี CYP2D6 predicted phenotype เป็นแบบที่มีการทำงานที่ลดลง มีงานวิจัยในคนญี่ปุ่นที่พบว่าคนที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 แบบ EM และ IM จะมีระดับยาที่ออกฤทธิ์ในเลือดสูง แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์<sup>41</sup> แต่มีอีกงานวิจัยในคนญี่ปุ่นที่พบว่าคนที่มียีน *CYP2D6* \*10/\*10 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นมากในการใช้ยา gefitinib<sup>42</sup> ซึ่งคล้ายกับอีกการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ชาวญี่ปุ่นจำนวน 60 รายที่พบการเกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ CYP2D6 เป็นแบบ PM มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ PM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ CYP2D6 PM vs. non-PM: 80.0% vs. 27.3%, P = 0.0364)<sup>43</sup> มีอีกงานวิจัยที่แสดงถึงระดับยา gefitinib ในเลือดที่สูงในคนที่มี CYP2D6 predicted phenotype เป็นแบบ EM เมื่อเทียบกับในคนที่เป็นแบบ PM<sup>44</sup> พบงานวิจัยในผู้ป่วย NSCLC ชาวเอเชีย 2 งานวิจัยที่ประเมินผลของยีน *CYP2D6* \*5 และ \*10 กับอาการเกิดพิษจากยา gefitinib แต่ปรากฏว่าไม่พบความต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดอาการท้องเสีย ผื่นผิวหนัง หรือการเกิดพิษต่อตับ<sup>45,46</sup> ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มียานวิจัยที่ประเมินถึงการตอบสนองที่ดีทางคลินิกของยาในกลุ่มนี้กับการแปรผันของยีน *CYP2D6*

## 2.5 เอนไซม์ CYP3A4/CYP3A5

เอนไซม์ CYP3A4 เป็นอีกตัวที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา กลุ่ม EGFR-TKIs ซึ่งการแปรผันของยีน *CYP3A4* นั้นแสดงถึงการทำงานของเอนไซม์ที่แตกต่างกัน การศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ *CYP3A4* กับ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม EGFR-TKIs ยังให้ผลไม่ชัดเจน มีเพียงการศึกษาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา erlotinib ในคนเกาหลีกับการแปรผันของยีน *CYP3A4* แต่ก็ไม่พบความแตกต่างของค่าปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด (Area under the time-concentration curve; AUC) และความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (Cmax) จากการแปรผันของยีน *CYP3A4* แต่ละแบบ<sup>47</sup> ส่วนการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยา gefitinib, osimertinib และ mobocertinib ในยีน *CYP3A4* นั้นยังมีจำกัดอยู่ มีเพียง 1 การศึกษาของยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทย พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP3A4* rs28371759 (A/G) สัมพันธ์กับการเกิด QTc prolongation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>34</sup>

สำหรับเอนไซม์ CYP3A5 นั้นมีเพียง *CYP3A5*\*3 เท่านั้นที่มีการศึกษาทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์กับยา gefitinib การศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIIb-IV ชาวเอเชียจำนวน 31 ราย ไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยานี้ทั้งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และการตอบสนองที่ดีทางคลินิก<sup>45</sup> แต่การศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ชาวญี่ปุ่นจำนวน 60 ราย นั้นพบการเกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ CYP3A5

เป็นแบบ PM มากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่ PM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CYP3A5 PM vs. non-PM: 48.4% vs. 13.8%, P = 0.0069) <sup>43</sup>

### 3. Drug transporters

โปรตีนนำส่ง P-gp และ BCRP อยู่ในกลุ่มของ ATP-binding cassette (ABC) transporters และถูกแปลรหัสมาจากยีน *ABCB1* และ *ABCG2* ตามลำดับ <sup>48</sup> P-gp และ BCRP พบมากที่ผนังลำไส้และผนังกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier) เพื่อป้องกันการแพร่ผ่านของสารแปลกปลอมผ่านเนื้อเยื่อเข้าไปในกระแสเลือด และระบบประสาทส่วนกลาง ตามลำดับ <sup>49</sup> การแปรผันของ *ABCB1* และ *ABCG2* พบว่ามีความสัมพันธ์กับการแสดงออกของ P-gp และ BCRP ตามลำดับหากการแปรผันของ *ABCB1* และ *ABCG2* ทำให้การแสดงออกของ P-gp และ BCRP เพิ่มมากขึ้น อาจทำให้ส่งผลต่อชีวประสิทธิผลของยาที่สามารถจับกับ P-gp และ BCRP ได้ มีค่าลดลง เช่น gefitinib, erlotinib, afatinib และ osimertinib เนื่องจากระดับยาในกระแสเลือดลดลง <sup>50</sup> ในทางกลับกันหากการแสดงออกของ P-gp และ BCRP ลดลงจะทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาเพิ่มขึ้น และทำให้ความเป็นพิษของยาเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน <sup>51</sup>

#### 3.1 โปรตีน P-gp/ABCB1

Endo-Tsukude และคณะได้นำเสนอประเด็นการเกิดขึ้นที่มากขึ้นในคนญี่ปุ่นที่มียีน *ABCB1* 1236C > T แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <sup>52</sup> มี 1 การศึกษาในผู้ป่วย stage III-IV NSCLC ชาวเอเชียจำนวน 50 รายที่รักษาด้วยยา erlotinib พบความสัมพันธ์ของ haplotype *ABCB1* rs1045642-TT; rs2032582-TT; rs1128503-TT ที่สัมพันธ์กับระดับยา EGFR-TKI ในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา แต่ไม่ได้มีการประเมินด้านการตอบสนองที่ดีทางคลินิกกับการแปรผันใน haplotype นี้ <sup>51</sup>

#### 3.2 โปรตีน BCRP/ABCG2

การศึกษาของ Fukudo และคณะพบว่าคนญี่ปุ่นที่มียีน *ABCG2* 421C > A มีระดับยา erlotinib ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอาการท้องเสีย <sup>53</sup> สอดคล้องกับการศึกษาของยา osimertinib ในผู้ป่วย NSCLC คนไทยที่พบว่า A/A สัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ <sup>34</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Akasaka และคณะที่ศึกษาในคนญี่ปุ่นกลับไม่พบความเสี่ยงในการเกิดท้องเสียที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มียีน *ABCG2* 421C > A <sup>54</sup> แต่มีการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะ IIV ชาวเอเชีย จำนวน 83 รายที่รักษาด้วยยา gefitinib แล้วพบว่ายีน *ABCG2* G→A, rs2231137 อัลลีล A ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ผื่นผิวหนัง <sup>55</sup> ส่วนการศึกษาในคนไทยนั้นพบว่าอาการท้องเสียสัมพันธ์กับยีน *ABCG2* rs2622604 (T/T) <sup>34</sup>

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของยีน *ABCB1* และ *ABCG2* กับการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมอง ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ที่ใช้ยา osimertinib เมื่อวิเคราะห์ร่วมกันของจีโนไทป์ *ABCB1* 3435 CC และ/หรือ *ABCG2* 34 GA/AA พบว่ามีการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองโดยวัดจาก CNS disease-free survival (CNS-DFS) ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับจีโนไทป์ *ABCB1* 3435 CT/TT และ *ABCG2* 34 GG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.28; 95% CI 0.11–0.73; p = 0.009) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดพิษแบบรุนแรงของยา osimertinib เมื่อจำแนกตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) มีอัตราที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ *ABCG2* 421CA/AA เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนนี้ (27.0% versus 16.5%; p = 0.010) ซึ่งการเกิดพิษที่รุนแรงนี้ส่งผลต่อการลดขนาดยา หยุดยา และการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ <sup>56</sup>

โปรตีน P-gp และ BCRP ที่มีการทำงาน และการแสดงออกเพิ่มขึ้นที่ผนังกั้นระหว่างเลือดกับสมอง อาจทำให้การนำส่ง EGFR-TKIs เข้าระบบประสาทส่วนกลางลดลง การศึกษาในหลอดทดลองและ การศึกษาเบื้องต้นทางคลินิกของยา gefitinib, erlotinib, และ osimertinib <sup>9,15,57</sup> แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ P-gp และ BCRP จะมีปริมาณยาผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางลดลง ซึ่งจะส่งผลต่อผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองมีการตอบสนองต่อยาที่แย่ง ในทางกลับกันการลดลงของ P-gp และ BCRP ในทางทฤษฎีแล้วน่าจะเพิ่มความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ตารางที่ 1 งานวิจัยแสดงความสัมพันธ์ของเภสัชพันธุศาสตร์กับผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ ยากลุ่ม EGFR-TKIs

| ยีน และการแปรผัน                 | ประเทศที่ ศึกษา | ขนาด กลุ่ม ตัวอย่าง | ยาที่ศึกษา   | ผลการศึกษาด้าน ประสิทธิภาพ  | ผลการศึกษาด้าน ความปลอดภัย  | ผู้วิจัย              |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|--|---|---|-----------------------|
| <i>EGFR</i> -216 rs712829        | สหรัฐอเมริกา    | 92 คน               | Gefitinib  | อัลลีล T สัมพันธ์กับอัตรา การคงตัวของโรคที่เพิ่มขึ้น หรือการตอบสนองที่ดี อัลลีล T ร่วมกับ การซ้ำกัน ของ CA ล้วนๆ (< 16 CA) พบ ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ PFS ยืด ระยะเวลา OS  | การเกิดผื่นแพ้ ผิวหนัง และอาการ ท้องเสีย                                | Liu G et al, 2008     |
| *1 (-216G/-191C)                 | อิตาลี          | 175 คน              | Gefitinib  | *1 สัมพันธ์กับการตอบสนอง ที่ดีของ OS และ PFS  |   | Gregorc V et al, 2008 |
|                                  | เยอรมันนี       | 109 คน              | Erlotinib<br>Gefitinib<br>Cetuximab<br>Panitumumab |   | GC สัมพันธ์กับการ เกิดผื่นแพ้ผิวหนัง ที่ต่ำ                             | Parmar S et al, 2013  |
| 497G>A (rs11543848)              | เยอรมันนี       | 109 คน              | Erlotinib<br>Gefitinib<br>Cetuximab<br>Panitumumab |   | อัลลีล A สัมพันธ์ กับการเกิดผื่นแพ้ ผิวหนังที่ต่ำ                       | Parmar S et al, 2013  |
| intron 1 CA repeats (rs11568315) | ไต้หวัน         | 52 คน               | Gefitinib  |   | การซ้ำกันของ CA สายยาว (> 16 CA) ลดความเสี่ยง ต่อการเกิดผื่นแพ้ ผิวหนัง | Huang C-L et al, 2009 |
|                                  | จีน             | 84 คน               | Gefitinib  | การซ้ำกันของ CA ล้วนๆ (< 16 CA) ส่งผลให้มีการ ตอบสนองที่ดีของ OS และ PFS  |   | Ma F et al, 2009      |
| <i>CYP1A1</i> *2A                | จีน             | 115 คน              | Gefitinib<br>Erlotinib                             | ผู้ป่วยที่มี <i>CYP1A1</i> *2A-TT จะมีการตอบสนองต่อการ รักษาที่ดี และ OS ที่ดีกว่า CT/CC และเมื่อวิเคราะห์ร่วมกับการ ซ้ำกันของ CA ล้วนๆ (< 16 CA) จะมีการตอบ สอนงที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับ <i>CYP1A1</i> T/C หรือ C/C allele และ intron 1 CA repeats > 16 CA |   | Nie Q et al, 2011     |

| ยีน และการแปรผัน | ประเทศที่ศึกษา    | ขนาดกลุ่มตัวอย่าง | ยาที่ศึกษา | ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ | ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย   | ผู้วิจัย   |                                   |
|------------------|-------------------|-------------------|------------|---------------------------|---|--|-----------------------------------|
| CY-<br>P1A2      | rs762551          | ไทย               | 63 คน      | Osimertinib               |   | เพิ่มอัตราการเกิด bul-<br>lous dermatitis ในผู้<br>ป่วยกลุ่ม C/C จากการใช้ยา<br>osimertinib  | Majam<br>T et<br>al, 2023         |
|                  | rs2069514         | ไทย               | 63 คน      | Osimertinib               | TTF ลดลงในผู้ป่วยที่มี<br>ยีน CYP1A2 rs2069514<br>(A/A)   |  |                                   |
| CY-<br>P2A6      | *4                | ไทย               | 63 คน      | Osimertinib               |   | เพิ่มอัตราการเกิด<br>อาการท้องเสียในผู้ป่วย<br>ที่ใช้ยา osimertinib  | Majam T<br>et al, 2023            |
|                  | rs28399433        | ไทย               | 63 คน      | Osimertinib               | มี PFS ลดลงในผู้ป่วยกลุ่ม<br>C/C เมื่อเทียบกับกลุ่ม A/A<br>และ A/C  |  |                                   |
| CY-<br>P2C9      | *3<br>(rs1057910) | ไทย               | 63 คน      | Osimertinib               | A/C สัมพันธ์กับ TTF และ<br>PFS ที่ลดลงเทียบกับ C/C  | ผู้ป่วยกลุ่ม C/C<br>สัมพันธ์กับอัตรา<br>การเกิดอาการไม่<br>พึงประสงค์ acnei-<br>form-like rash   | Majam T<br>et al, 2023            |
| CY-<br>P2D6      |                   | ญี่ปุ่น           | 60 คน      | Gefitinib                 |   | พบการเกิดพิษต่อตับ<br>อย่างรุนแรงในผู้ป่วย<br>ที่มีการทำงานของ<br>CYP2D6 เป็นแบบ<br>PM มากกว่ากลุ่มที่<br>ไม่ใช่ PM  | Sugiyama E<br>et al, 2015         |
|                  | *10               | ญี่ปุ่น           | 289 คน     | Gefitinib<br>Erlotinib    |   | ผู้ป่วยกลุ่ม *10/*10 มี<br>ความเสี่ยงมากต่อการ<br>เกิดผื่นจากการใช้ยา<br>gefitinib   | Suzumura<br>T et al,<br>2012      |
| CY-<br>P3A4      | rs28371759        | ไทย               | 63 คน      | Osimertinib               |   | ผู้ป่วยกลุ่ม A/G<br>สัมพันธ์กับการเกิด<br>QTc prolongation   | Majam<br>T et<br>al, 2023         |
| CY-<br>P3A5      |                   | ญี่ปุ่น           | 60 คน      | Gefitinib                 |   | พบการเกิดพิษต่อตับ<br>อย่างรุนแรงในผู้ป่วย<br>กลุ่ม PM มากกว่ากลุ่ม<br>ที่ไม่ใช่ PM  | Sugiyama E<br>et al, 2015         |
| ABCB1            | 1236C>T           | ญี่ปุ่น           | 50 คน      | Erlotinib                 |   | การเกิดผื่นที่มากขึ้น  | Endo-<br>Tsukude C<br>et al, 2018 |
|                  |                   | ญี่ปุ่น           | 50 คน      | Erlotinib                 |   | haplotype ABCB1<br>rs1045642-TT;<br>rs2032582-TT;<br>rs1128503-TT<br>สัมพันธ์กับระดับยา<br>erlotinib ในเลือดที่<br>เพิ่มสูงขึ้น และการเพิ่ม<br>ความเสี่ยงในการเกิด<br>พิษจากยา | Hamada A<br>et al, 2012           |
|                  | 3435C>T           | เนเธอร์แลนด์      | 572 คน     | Osimertinib               | ABCB1 3435CC และ/<br>หรือ ABCG2 34GA/<br>AA มี CNS-DFS น้อย<br>กว่าเมื่อเทียบกับจีโนไทป์<br>ABCB1 3435CT/TT และ<br>ABCG2 34GG |  | Veerman<br>GDM et al,<br>2023     |

| ยีน และการแปรผัน | ประเทศที่ศึกษา | ขนาดกลุ่มตัวอย่าง | ยาที่ศึกษา  | ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ | ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย  | ผู้วิจัย                |
|------------------|----------------|-------------------|-------------|---------------------------|--|-------------------------|
| ABCG2 421C>A     | ญี่ปุ่น        | 88 คน             | Erlotinib   |                           | มีระดับยา erlotinib ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอาการท้องเสีย                                     | Fukudo M et al, 2013    |
|                  | ไทย            | 63 คน             | Osimertinib |                           | จีนไทป์ A/A สัมพันธ์กับอัตราการเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ  | Majam T et al, 2023     |
|                  | เนเธอร์แลนด์   | 572 คน            | Osimertinib |                           | มีอัตราการเกิดพิษแบบรุนแรงสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีจีนไทป์ ABCG2 421CA/AA เทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดการแปรผันทางพันธุกรรม | Veerman GDM et al, 2023 |
| rs2231137        | ญี่ปุ่น        | 83 คน             | Gefitinib   |                           | อัลลีล A สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ผื่นผิวหนัง   | Tamura M et al, 2012    |
| rs2622604        | ไทย            | 63 คน             | Osimertinib |                           | จีนไทป์ T/T สัมพันธ์กับอาการท้องเสีย   | Majam T et al, 2023     |

### อภิปราย และสรุป

ยากลุ่ม EGFR-TKIs เป็นยารักษาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วย NSCLC ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของตัวรับ EGFR ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ของโปรตีนตัวรับ EGFR ยีน *EGFR* มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจหาการกลายพันธุ์หรือการแสดงออกมากเกินไป (overexpression) ของ *EGFR* ซึ่งเป็น driver mutation ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดนี้ตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย การตรวจหา *EGFR* mutation เป็นขั้นตอนสำคัญที่ช่วยในการวางแผนการรักษาและการใช้ยาเฉพาะบุคคลที่เหมาะสม<sup>5</sup> จากหลายๆ การศึกษาพบว่า การแปรผันของยีน *EGFR* ที่แปลรหัสโปรตีน EGFR ซึ่งเป็นเป้าหมายของยารักษาในกลุ่มนี้นั้น มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนในด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงบทบาทการเป็นปัจจัยพยากรณ์ (prognostic factor) ทั้งด้านการตอบสนองที่ดีทางคลินิก ทั้งประสิทธิภาพในการยืดระยะเวลาการรอดชีพ (overall survival; OS) ระยะเวลาการชะลอการดำเนินไปของโรค (progression free survival; PFS) และด้านการดื้อต่อยากลุ่ม EGFR-TKIs รวมถึง ความสัมพันธ์ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น การเกิดผื่นผิวหนัง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการใช้ข้อมูลจากการศึกษาเหล่านี้ในทางปฏิบัติเช่น การกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของการรักษา การปรับขนาดยาเพื่อติดตามการรักษาทั้งทางด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย เนื่องด้วยการประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติยังมีข้อจำกัด เช่น การเก็บชิ้นเนื้อเพื่อตรวจยีนยังมีความซับซ้อน และมีวิธีการที่ยุ่งยากทำให้ยังมีข้อจำกัดในการนำไปใช้จริง

ส่วนการแปรผันของยีนใน germline ที่สำคัญคือยีนที่แปลรหัส CYP450 ซึ่งยาในกลุ่มนี้แต่ละตัวสามารถถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ได้หลายตัวทำให้ความแตกต่างในการทำงานของเอนไซม์ยังไม่แสดงผลต่อการออกฤทธิ์ของยาที่ชัดเจน รวมไปถึงการแปลผลการทำงานของเอนไซม์จากยีนอาจมีความผิดพลาดได้จากการแบ่งกลุ่ม predicted phenotype ที่ไม่เหมาะสม ดังนั้นปัจจุบันจึงยังไม่มีแนวทางการใช้ขนาดยาที่สามารถปรับตาม predicted phenotype ได้ ในด้านการแปรผันของยีนที่แปลรหัสโปรตีนนำส่งยานั้นพบเพียงยีน *ABCB1* และ *ABCG2* ที่แปลรหัสโปรตีน P-gp และ BCRP ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่เนื่องจาก P-gp และ BCRP ยังสามารถพบได้ในเซลล์มะเร็ง หาก P-gp และ BCRP ทำงาน หรือมีจำนวนเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เกิดการดื้อยา และทำให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ ดังนั้นข้อมูลการศึกษาในตอนนี้จึงยังไม่ได้สนับสนุนบทบาทของเภสัชพันธุศาสตร์ในการกำหนดขนาดยา หรือปรับปริมาณยาของยากลุ่ม EGFR-TKIs

บทความนี้ได้รวบรวมงานวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการแปรผันของยีนทั้งในส่วนของ germline และ somatic ต่อการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม EGFR-TKIs ในทุกรุ่น ทั้งด้านการตอบสนองที่ดี และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และมีการรวบรวมข้อมูลการวิจัยจากหลายเชื้อชาติรวมถึงการศึกษาปัจจุบันในคนไทย ซึ่งในปัจจุบันบทความหรือการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยากลุ่มนี้ยังมีน้อยโดยเฉพาะในคนไทย ซึ่งจากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นได้ว่ายังไม่ได้มีการกำหนดแนวทางปฏิบัติในการใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยากลุ่ม EGFR-TKIs ทั้งในแนวทางการรักษาเฉพาะโรคหรือแนวทางของ Clinical

Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) <sup>58</sup> อย่างไรก็ตามการแปรผันของยีนที่แปลรหัส CYP450 ได้แก่ *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* และ *CYP3A5* ที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลงส่งผลต่อระดับยาในเลือดที่สูงขึ้น และการแปรผันของยีน *ABCG2* ที่แปลรหัสโปรตีนนำส่ง BCRP ที่ส่งผลต่อระดับยาในเลือดที่สูงขึ้น พบว่าทั้งหมดแสดงให้เห็นผลที่ชัดเจนในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งได้รวบรวมไว้ในบทความนี้ แต่ในทางกลับกันหากการแปรผันเหล่านี้ทำให้การทำงานของโปรตีนเพิ่มขึ้นก็ส่งผลให้การรักษาที่ลดลงเช่นกัน ดังนั้นหากจะนำข้อมูลเหล่านี้ไปปรับใช้ในเวชปฏิบัติควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในการหาขนาดยาที่เหมาะสมตามการทำงานของยีน เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และให้ผลการรักษาที่ดี แต่ทั้งนี้ควรมีการเก็บข้อมูลในกลุ่มคนที่มากขึ้น และทำการศึกษาเป็นกลุ่มในเชื้อชาติที่มีการแปรผันของยีนที่ใกล้เคียงกัน หรือศึกษาเฉพาะในเชื้อชาติที่มีการแปรผันของยีนแตกต่างกัน เพื่อหาแนวทางการปรับใช้ขนาดยาในแต่ละเชื้อชาติตามการแปรผันทางพันธุกรรมเพื่อนำไปสู่การกำหนดเป็นแนวทางการรักษาตามเภสัชพันธุศาสตร์ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Chang YS, Choi CM, Lee JC. Mechanisms of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance and Strategies to Overcome Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(4):248-256. doi:10.4046/trd.2016.79.4.248
2. Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer*. 2021;2(4):377-391. doi:10.1038/s43018-021-00195-8
3. da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:49-69. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130206
4. Kucharczuk CR, Ganetsky A, Vozniak JM. Drug-Drug Interactions, Safety, and Pharmacokinetics of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):189-200.
5. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(43):75712-75726. Published 2017 Aug 9. doi:10.18632/oncotarget.20095
6. Gay C, Toulet D, Le Corre P. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol*. 2017;35(3):259-280. doi:10.1002/hon.2335
7. McKillop D, McCormick AD, Millar A, Miles GS, Phillips PJ, Hutchison M. Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib. *Xenobiotica*. 2005;35(1):39-50. doi:10.1080/00498250400026464
8. Alfieri RR, Galetti M, Tramonti S, et al. Metabolism of the EGFR tyrosin kinase inhibitor gefitinib by cytochrome P450 1A1 enzyme in EGFR-wild type non small cell lung cancer cell lines. *Mol Cancer*. 2011;10:143. Published 2011 Nov 23. doi:10.1186/1476-4598-10-143
9. Vlaming ML, Lappchen T, Jansen HT, et al. PET-CT imaging with [(18)F]-gefitinib to measure Abcb1a/1b (P-gp) and Abcg2 (Bcrp1) mediated

- drug-drug interactions at the murine blood-brain barrier. *Nucl Med Biol.* 2015;42(11):833-841. doi:10.1016/j.nucmedbio.2015.07.004
10. Svedberg A, Vikingsson S, Vikström A, et al. Erlotinib treatment induces cytochrome P450 3A activity in non-small cell lung cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(8):1704-1709. doi:10.1111/bcp.13953
  11. White-Koning M, Civade E, Georger B, et al. Population analysis of erlotinib in adults and children reveals pharmacokinetic characteristics as the main factor explaining tolerance particularities in children. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4862-4871. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-3278
  12. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(3): 235-250. doi:10.1007/s40262-016-0440-1
  13. Bello CL, LaBadie RR, Ni G, Boutros T, McCormick C, Ndongo MN. The effect of dacomitinib (PF-00299804) on CYP2D6 activity in healthy volunteers who are extensive or intermediate metabolizers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):991-997. doi:10.1007/s00280-011-1793-7
  14. Dickinson PA, Cantarini MV, Collier J, et al. Metabolic Disposition of Osimertinib in Rats, Dogs, and Humans: Insights into a Drug Designed to Bind Covalently to a Cysteine Residue of Epidermal Growth Factor Receptor. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(8):1201-1212. doi:10.1124/dmd.115.069203
  15. van Hoppe S, Jamalpoor A, Rood JJM, et al. Brain accumulation of osimertinib and its active metabolite AZ5104 is restricted by ABCB1 (P-glycoprotein) and ABCG2 (breast cancer resistance protein). *Pharmacol Res.* 2019;146:104297. doi:10.1016/j.phrs.2019.104297
  16. Zhang S, Jin S, Griffin C, et al. Effects of Itraconazole and Rifampin on the Pharmacokinetics of Mobocertinib (TAK-788), an Oral Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(9):1044-1053. doi:10.1002/cpdd.967
  17. Shah R, Lester JF. Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clash of the Generations. *Clin Lung Cancer.* 2020;21(3): e216-e228. doi:10.1016/j.clcc.2019.12.003
  18. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of EGFR mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2006;11(3): 190-198. doi:10.1007/s10147-006-0583-4
  19. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52(4):345-347. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x
  20. Patel JN, Mandock K, McLeod HL. Clinically relevant cancer biomarkers and pharmacogenetic assays. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(1):65-72. doi:10.1177/1078155212473862
  21. Jimeno A, Hidalgo M. Pharmacogenomics of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1766(2):217-229. doi:10.1016/j.bbcan.2006.08.008
  22. Liu W, Innocenti F, Wu MH, et al. A Functional Common Polymorphism in a Sp1 Recognition Site of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Promoter. *Cancer Research.* 2005; 65(1):46-53. doi:10.1158/0008-5472.46.65.1
  23. Liu G, Gurubhagavatula S, Zhou W, et al. Epidermal growth factor receptor polymorphisms and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Pharmacogenomics J.* 2008;8(2):129-138. doi:10.1038/sj.tpj.6500444
  24. Gregorc V, Hidalgo M, Spreafico A, et al. Germline polymorphisms in EGFR and survival in patients with lung cancer receiving gefitinib. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(3): 477-484. doi:10.1038/sj.clpt.6100320
  25. Parmar S, Schumann C, Rüdiger S, et al. Pharmacogenetic predictors for EGFR-inhibitor-associated skin toxicity. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(2):181-188. doi:10.1038/tpj.2011.51
  26. Huang CL, Yang CH, Yeh KH, et al. EGFR intron 1 dinucleotide repeat polymorphism is associated with the occurrence of skin

- rash with gefitinib treatment. *Lung Cancer*. 2009;64(3):346-351. doi:10.1016/j.lungcan.2008.09.009
27. Ma F, Sun T, Shi Y, et al. Polymorphisms of EGFR predict clinical outcome in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with Gefitinib. *Lung Cancer*. 2009;66(1):114-119. doi:10.1016/j.lungcan.2008.12.025
  28. Moriai T, Kobrin MS, Hope C, Speck L, Korc M. A variant epidermal growth factor receptor exhibits altered type alpha transforming growth factor binding and transmembrane signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(21):10217-10221. doi:10.1073/pnas.91.21.10217
  29. Sasaki H, Okuda K, Shimizu S, et al. EGFR R497K polymorphism is a favorable prognostic factor for advanced lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(2):313-318. doi:10.1007/s00432-008-0464-5
  30. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics*. 2010;4(4):278-281. doi:10.1186/1479-7364-4-4-278
  31. Kiyohara C, Nakanishi Y, Inutsuka S, et al. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics*. 1998;8(4):315-323. doi:10.1097/00008571-199808000-00005
  32. Nie Q, Yang XN, An SJ, et al. CYP1A1\*2A polymorphism as a predictor of clinical outcome in advanced lung cancer patients treated with EGFR-TKI and its combined effects with EGFR intron 1 (CA)<sub>n</sub> polymorphism. *Eur J Cancer*. 2011;47(13):1962-1970. doi:10.1016/j.ejca.2011.04.018
  33. Evelina Cardoso, Guidi M, Khoudour N, et al. Population Pharmacokinetics of Erlotinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: Its Application for Individualized Dosing Regimens in Older Patients. *Clin Ther*. 2020; 42(7):1302-1316. doi:10.1016/j.clinthera.2020.05.008
  34. Majam T, Sukasem C, Reungwetwattana T, et al. CYP450 and drug efflux transporters polymorphism influence clinical outcomes of Thai osimertinib-treated non-small cell lung cancer patients. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1222435. Published 2023 Nov 6. doi:10.3389/fphar.2023.1222435
  35. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):917-926. doi:10.1097/JTO.000000000000191
  36. PharmVar. *CYP2A6*. Accessed 30 July 2024. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2A6>
  37. PharmGKB. Very Important Pharmacogene: *CYP2C9*. Accessed 30 July 2024. <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166169913>
  38. PharmGKB. *CYP2C9*\*3. Accessed 30 July 2024. <https://www.pharmgkb.org/haplotype/PA165816544>
  39. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):234-242. doi:10.1038/sj.clpt.6100406
  40. PharmGKB. Gene Reference Materials for *CYP2D6*. Accessed 31 January 2023. <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>
  41. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, et al. Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib. *Med Oncol*. 2016;33(6):57. doi:10.1007/s12032-016-0773-5
  42. Suzumura T, Kimura T, Kudoh S, et al. Reduced CYP2D6 function is associated with gefitinib-induced rash in patients with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:568. Published 2012 Dec 4. doi:10.1186/1471-2407-12-568
  43. Sugiyama E, Umemura S, Nomura S, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on severe hepatotoxicity induced by EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with

- non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Lung Cancer*. 2015;90(2):307-313. doi:10.1016/j.lungcan.2015.08.004
44. Swaisland HC, Cantarini MV, Fuhr R, Holt A. Exploring the relationship between expression of cytochrome P450 enzymes and gefitinib pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(6):633-644. doi:10.2165/00003088-200645060-00006
  45. Kobayashi H, Sato K, Niioka T, Miura H, Ito H, Miura M. Relationship Among Gefitinib Exposure, Polymorphisms of Its Metabolizing Enzymes and Transporters, and Side Effects in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(4): 274-281. doi:10.1016/j.clc.2014.12.004
  46. Takimoto T, Kijima T, Otani Y, et al. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(5):502-507. doi:10.1016/j.clc.2013.03.003
  47. Choi HG, Jeon JY, Im YJ, et al. Pharmacokinetic properties of two erlotinib 150 mg formulations with a genetic effect evaluation in healthy Korean subjects. *Clin Drug Investig*. 2015;35(1): 31-43. doi:10.1007/s40261-014-0248-4
  48. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res*. 2001;42(7):1007-1017.
  49. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(16):1295-1302. doi:10.1093/jnci/92.16.1295
  50. Sakamoto S, Sato K, Takita Y, et al. ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Invest New Drugs*. 2020;38(6):1687-1695. doi:10.1007/s10637-020-00946-x
  51. Hamada A, Sasaki J, Saeki S, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with erlotinib pharmacokinetics and toxicity in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*. 2012;13(5):615-624. doi: 10.2217/pgs.11.176
  52. Endo-Tsukude C, Sasaki JI, Saeki S, et al. Population Pharmacokinetics and Adverse Events of Erlotinib in Japanese Patients with Non-small-cell Lung Cancer: Impact of Genetic Polymorphisms in Metabolizing Enzymes and Transporters. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(1):47-56. doi:10.1248/bpb.b17-00521
  53. Fukudo M, Ikemi Y, Togashi Y, et al. Population pharmacokinetics /pharmacodynamics of erlotinib and pharmacogenomic analysis of plasma and cerebrospinal fluid drug concentrations in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(7):593-609. doi:10.1007/s40262-013-0058-5
  54. Akasaka K, Kaburagi T, Yasuda S, et al. Impact of functional ABCG2 polymorphisms on the adverse effects of gefitinib in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(4): 691-698. doi:10.1007/s00280-009-1211-6
  55. Tamura M, Kondo M, Horio M, et al. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG2, ABCB1) and gefitinib toxicity. *Nagoya J Med Sci*. 2012;74(1-2):133-140.
  56. Veerman GDM, Boosman RJ, Jebbink M, et al. Influence of germline variations in drug transporters ABCB1 and ABCG2 on intracerebral osimertinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer. *EClinicalMedicine*. 2023;59: 101955. Published 2023 Apr 13. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101955
  57. de Vries NA, Buckle T, Zhao J, Beijnen JH, Schellens JH, van Tellingen O. Restricted brain penetration of the tyrosine kinase inhibitor erlotinib due to the drug transporters P-gp and BCRP. *Invest New Drugs*. 2012;30(2): 443-449. doi:10.1007/s10637-010-9569-1
  58. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Guidelines. Accessed 30 July 2024. <https://cpicpgx.org/guidelines/>

## การอ้างอิง

---

ปนัดดา เดชวงศ์ญา, นพดล นันต๊ะมูล, ญัฐพรินทร์ แพทยานนท์, อัคริน ดาดูเคล. เกล็ดพันธุศาสตร์กับการรักษาด้วยยากลุ่ม Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs). *วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์*. 2567; 6(3): 140-154. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/261964>

Dechwongya P., Nuntamool N., Phattayanon N., Dadookel A. Pharmacogenomics and the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs). *J Chulabhorn Royal Acad.* 2024; 6(3): 140-154. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/261964>

## Online Access

---

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/261964>

