

EFFECTS OF *SLCO1B3*, *ABCB1* AND *CYP3A5* POLYMORPHISMS ON CLINICAL RESPONSE  
AND ADVERSE EVENTS OF PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-  
SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy  
Department of Pharmacy Practice  
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2019  
Copyright of Chulalongkorn University

ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *SLCO1B3*, *ABCB1* และ *CYP3A5* ต่อการตอบสนองต่อการรักษา  
และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทกเซลในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ไขว้  
เซลล์เดี่ยวระยะลุกลาม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title                                EFFECTS OF *SLCO1B3*, *ABCB1* AND *CYP3A5* POLYMORPHI  
SMS ON CLINICAL RESPONSE AND ADVERSE EVENTS OF P  
ACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-  
SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS

By    Miss Pawienar Mueangprom

Field of Study                                Clinical Pharmacy

Thesis Advisor                              Assistant Professor Nutthada Areepium, Ph.D.

Thesis Co Advisor                         Associate Professor Virote Sriuranpong, Ph.D.

---

Accepted by the FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirement for the Master of Science in  
Pharmacy

..... Dean of the FACULTY OF  
PHARMACEUTICAL SCIENCES  
(Assistant Professor Rungpetch Sakulbumrungsil, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman  
(Assistant Professor Thitima Wattanavijitkul, Ph.D.)

..... Thesis Advisor  
(Assistant Professor Nutthada Areepium, Ph.D.)

..... Thesis Co-Advisor  
(Associate Professor Virote Sriuranpong, Ph.D.)

..... Examiner  
(Associate Professor CHANKIT PUTTILERPONG, Ph.D.)

..... External Examiner  
(Associate Professor Suphat Subongkot, Pharm.D)

ปวีณา เมืองพรม : ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *SLCO1B3*, *ABCB1* และ *CYP3A5* ต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทคเซลในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลาม. (

EFFECTS OF *SLCO1B3*, *ABCB1* AND *CYP3A5* POLYMORPHISMS ON CLINICAL RESPONSE AND ADVERSE EVENTS OF PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-

SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภญ. ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ. ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

พาคลิแทคเซลเป็นยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก และภาวะพหุสัณฐานของยีนที่สัมพันธ์กับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาคลิแทคเซลอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีนและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลามจำนวน 58 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มียาพาคลิแทคเซล จากผลการศึกษาพบความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *SLCO1B3* (rs7311358), *ABCB1* (rs2032582) และ *CYP3A5* (rs776746) อยู่ที่ร้อยละ 72.4, 40.5 และ 67.5 ตามลำดับ ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีนทั้ง 3 ชนิดกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทคเซลในผู้ป่วยชาวไทย อย่างไรก็ตามการศึกษาพบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *ABCB1* มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในกลุ่มตัวอย่าง ( $P=0.025$ ) และสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ( $P=0.044$ ) รวมถึงมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ( $P=0.024$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ภาวะพหุสัณฐานของยีน *SLCO1B3* สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ( $P=0.044$ ) และภาวะพหุสัณฐานของยีน *CYP3A5* สัมพันธ์กับการเกิดภาวะปลายประสาทอักเสบความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ( $P=0.040$ ) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะปลายประสาทอักเสบกับระยะของโรคที่ได้รับการวินิจฉัย ( $P=0.005$ ) และการสูบบุหรี่ ( $P=0.041$ ) อีกทั้งยังพบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนกับการสูบบุหรี่ ( $P=0.024$ ) และเพศ ( $P=0.015$ ) รวมถึงพบความสัมพันธ์ระหว่างสูตรเคมีบำบัดกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ( $P=0.039$ ) จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าภาวะพหุสัณฐานของยีนที่เกี่ยวข้องกับยาพาคลิแทคเซลสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งระบบโลหิตวิทยา และระบบอื่น ซึ่งผลที่ได้จะนำไปใช้ประโยชน์ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาพาคลิแทคเซล และวางแผนการจัดการที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายได้ในอนาคต

สาขาวิชา      เภสัชกรรมคลินิก

ปีการศึกษา      2562

ลายมือชื่อ นิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5976110133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: Paclitaxel, *SLCO1B3*, *ABCB1*, *CYP3A5*, genetic polymorphism, Non-small cell lung cancer

Pawienar Mueangprom :

EFFECTS OF *SLCO1B3*, *ABCB1* AND *CYP3A5* POLYMORPHISMS ON CLINICAL RESPONSE AND ADVERSE EVENTS OF PACLITAXEL-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS. Advisor: Asst. Prof. Nutthada Areepium, Ph.D.

Co-advisor: Assoc. Prof. Virote Sriuranpong, Ph.D.

Paclitaxel is recommended first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Genetic polymorphisms of Paclitaxel's metabolic pathway may affect treatment outcomes and adverse events. The purpose of this study was to determine the association of genetic polymorphisms and clinical outcomes. A total of 58 Thai NSCLC patients with Paclitaxel-based chemotherapy were enrolled for this cohort study. The prevalence of variant allele of *SLCO1B3* (rs7311358), *ABCB1* (rs2032582) and *CYP3A5* (rs776746) were 72.4%, 40.5% and 67.5%, respectively. This study found that *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* polymorphisms were not associated with clinical response and clinical benefit in paclitaxel-based chemotherapy among Thai advanced NSCLC patients. However, SNPs in *ABCB1* were associated with anemia ( $P=0.025$ ), grade 3 or 4 anemia ( $P=0.044$ ), and nausea/vomiting ( $P=0.024$ ). Moreover, *SLCO1B3* polymorphisms were significantly associated with grade 3 or 4 anemia ( $P=0.044$ ) and *CYP3A5* polymorphisms associated with grade 3 or 4 peripheral neuropathy ( $P=0.040$ ). In addition, initial stage and smoking status were significantly associated with neuropathy as  $P=0.005$  and  $P=0.041$ , respectively. Nausea and vomiting was associated with smoking status ( $P=0.024$ ) and gender ( $P=0.015$ ). And chemotherapy regimen was associated with neutropenia ( $P=0.039$ ). This study indicated that genetic polymorphism of genes in paclitaxel pathways associated with hematologic and non-hematologic adverse events in Thai advanced NSCLC. These finding might be useful to predict and manage adverse events for NSCLC patient with paclitaxel-based chemotherapy.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Student's Signature .....

Academic Year: 2019

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## ACKNOWLEDGEMENTS

First, I would like to thank all participants in my study and thesis project. Without their participation, my thesis could not have been successfully conducted.

I would like to express my sincere gratitude to my principal advisor Assistant Professor Nutthada Areepium, Ph.D. of the Clinical Pharmacy department, Faculty of Pharmaceutical Sciences at Chulalongkorn university for your kind assistance and useful suggestion. I am extremely grateful my advisor for giving me the opportunity to write and complete my thesis. I also would like to thank the experts who were involved in the process for this project. Associate Professor Virote Sriuranpong, Ph.D. of Faculty of Medicine at Chulalongkorn university as my thesis co-advisor, Assistant Professor Thitima Wattanavijitkul, Ph.D. as Chairman, Associate Professor Suphat Subongkot, Pharm.D. as External examiner, and Associate Professor Chankit Puttilerpong, Ph.D. as Committee. I am gratefully to their valuable comments on this thesis. A special acknowledgement goes to Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn university, and The 9th Anniversary of Chulalongkorn University Fund (Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund) for give me the opportunity and budget. Furthermore, I would like to thank my friends and colleagues for their encouragement and support which made my study completely success.

And Finally, I want to thank my beloved family for their support and always encourage me with love.

Pawienar Mueangprom

## TABLE OF CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iii
ABSTRACT (ENGLISH).....	iv
ACKNOWLEDGEMENTS.....	v
TABLE OF CONTENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xi
CHAPTER 1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Background and rationale.....	1
1.3 Objectives.....	4
1.4 Hypotheses.....	4
1.5 Conceptual Framework.....	5
1.6 Operational Definition.....	5
1.7 Benefits from the study.....	7
CHAPTER 2 LITERATURE REVIEWS.....	8
2.1 Non-small-cell lung cancer (NSCLC).....	8
2.2 Treatment of advanced non-small-cell lung cancer.....	13
2.3 Response evaluation.....	16
2.4 Paclitaxel and advanced non-small-cell lung cancer.....	17
2.5 Paclitaxel and Genetic polymorphisms.....	19
CHAPTER 3 METHODOLOGY.....	27
3.1 Research design.....	27

3.2 Scope of research .....	27
3.3 Population and Sample .....	27
3.3.1 Target population .....	27
3.3.2 Sample .....	27
Inclusion criteria.....	27
Exclusion criteria .....	28
Sample size and calculation .....	28
3.4 Method.....	28
Genotyping.....	30
3.5 Research related documents.....	31
3.6 Data analysis.....	31
3.7 Ethical consideration .....	32
CHAPTER 4 RESULTS .....	34
4.1 Patient’s characteristics .....	34
4.2 Tumor response .....	36
4.3 Genotypic distribution.....	41
4.4 Effect of genetic polymorphisms and clinical response .....	42
4.5 Adverse events .....	44
4.6 Association between patients’ characteristics and adverse events .....	47
4.7 Effects of genetic polymorphisms and adverse events .....	48
CHAPTER 5 DISCUSSIONS.....	57
5.1 Prevalence of genetic polymorphism.....	57
Prevalence of <i>SLCO1B3</i> polymorphism rs7311358 (699G>A).....	57
Prevalence of <i>ABCB1</i> polymorphism rs2032582 (2677G>T/A) .....	57



Prevalence of <i>CYP3A5</i> polymorphism rs776746 (6986A>G) .....	58
5.2 Effect of genetic polymorphisms on response outcomes.....	58
Treatment response.....	58
<i>SLCO1B3</i> polymorphism rs7311358 (699G>A) .....	59
<i>ABCB1</i> polymorphism rs2032582 (2677G>T/A).....	59
<i>CYP3A5</i> polymorphism rs776746 (6986A>G).....	60
5.3 Effects of genetic polymorphism on adverse events .....	61
Adverse events.....	61
<i>SLCO1B3</i> polymorphism rs7311358 (699G>A) .....	62
<i>ABCB1</i> polymorphism rs2032582 (2677G>T/A).....	62
<i>CYP3A5</i> polymorphism rs776746 (6986A>G).....	63
5.4 Conclusion .....	63
REFERENCES .....	65
APPENDIX.....	72
APPENDIX A Patient’s data and Medical record documentation .....	73
APPENDIX B Adverse events record form.....	78
APPENDIX C Classified grade of toxicity .....	80
APPENDIX D Information for Attendees research.....	89
APPENDIX E Inform consent of the study.....	98
VITA.....	101

## LIST OF TABLES

	Page
Table 1 Anatomic stages and prognostic groups according to the AJCC TMN staging system, 7 <sup>th</sup> edition (30, 31).....	10
Table 2 Chemotherapy regimens (first line drugs) in stage IIIB and IV NSCLC, Thailand 2013 (32).....	15
Table 3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale of performance status (33) .....	16
Table 4 Evaluation of treatment response for target lesions (34) .....	17
Table 5 Hypotheses and Statistics .....	32
Table 6 Patients' characteristics.....	35
Table 7 Number of chemotherapy cycles.....	36
Table 8 Tumor response.....	37
Table 9 Association between patients' characteristic and clinical response .....	38
Table 10 Association between patients' characteristic and clinical benefit.....	39
Table 11 Association between patient's characteristic and clinical benefits in patients treated with paclitaxel (175 mg/m <sup>2</sup> )/carboplatin (AUC5-6) (N = 49).....	40
Table 12 Allele frequency and genotype frequency .....	42
Table 13 Association between genetic polymorphisms and clinical response (N=58) 43	
Table 14 Association between genetic polymorphisms and clinical benefit (N=58) ...	44
Table 15 Association between chemotherapy factors and clinical response .....	45
Table 16 Association between chemotherapy factors and clinical benefit.....	45
Table 17 Incidences of adverse events and grading.....	46
Table 18 Association between patients' characteristic and adverse events.....	48

Table 19 Association between genetic polymorphisms and anemia..... 49

Table 20 Association between genetic polymorphisms and neutropenia..... 50



## LIST OF FIGURES

	<b>Page</b>
Figure 1 Conceptual Framework.....	5
Figure 2 Molecular structure of Paclitaxel.....	19
Figure 3 Intracellular metabolic pathway of paclitaxel (14).....	21
Figure 4 Genetic Pathway of Taxane (13).....	23
Figure 5 Procedure of methodology.....	30
Figure 6 Patient enrollment.....	34



# CHAPTER 1

## INTRODUCTION

### 1.1 Background and rationale

Cancer remains a major public health problem worldwide, the second leading causes of morbidity and mortality globally, about 9.6 million people died in 2018 (1). The new cases and deaths trend to increase because of many cancer risk factors, such as aging, tobacco and alcohol use, unhealthy diet, physical inactivity, overweight, pollutions and some chronic infections. Specifically, lung cancer is the most cause of cancer death, accounting for 1.76 million deaths. It is the highest cause of cancer death in male and the second highest in female (1, 2). The major pathologic type of lung cancer is non-small cell lung cancer (NSCLC) approximates 85% (3, 4). Similarly, in Thailand, the rate of deaths per hundred thousand with lung cancer patients was 18.48. As for the lung cancer continues the most common cause of cancer death among male and 4<sup>th</sup> highest in the female (5-7). According to the high death rate of lung cancer patients due to the fact that early stage of lung cancer has no symptom until they have spread. Symptoms that lead to the first time of diagnosis are unclear and non-specific. Then lung cancer patients present with locally advanced or metastatic disease up to 70% at first diagnosis (3). As a result of late diagnosis and treatment, they have poor prognostic and low survival rate. Although, mostly the patients are treated with chemotherapy which is beneficial.

The appropriate treatment of advanced or metastatic NSCLC patients with inefficacious targeted therapies is systemic chemotherapy (8). The first-line treatment for patient with good performance status is platinum-based chemotherapy plus one of new generation anti-cancer agents, such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine. This combination of two agents or doublet regimens is widely accepted because they have more efficacious and safer than single-agent therapy (8, 9). Moreover, these doublet regimens have no significant differences between advantage and disadvantage (10, 11).

There are many factors influence to treatment response of NSCLC patients, such as disease factors, pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of treatment agents, and patient characteristic. For example, treatment response is effected by age, gender, performance status, smoking, organ dysfunction and genetic polymorphisms. Recently, it is widely accepted that genetic variation of patients is a major factor that causes interindividual differences in clinical responses and adverse events/toxicities for the patient.

This study interested in advanced NSCLC patients treated with paclitaxel-based chemotherapy. Paclitaxel is widely used to treat various solid tumors including NSCLC. It can use as a single agent or combination therapy with platinum compounds (8, 9). Although paclitaxel is an effective chemotherapy agent, it still has limitation. Clinical outcomes of paclitaxel vary in relation to the genetic variation that has effects on pharmacokinetic changes. As for treatment responses and adverse events are unpredictable due to interindividual variability of drug transporter single nucleotide polymorphism (SNP) (9-20). Therefore, patients who treated with paclitaxel-based chemotherapy have to be monitored closely.

There are many SNPs had involved metabolic pathway of paclitaxel (13). This study is interested in three SNPs, which are associated with pharmacokinetic of paclitaxel, in the pathway. The two SNPs are drug transporter SNPs, *SLCO1B3* and *ABCB1*. And the last one SNP is *CYP3A5* that relate to drug metabolism enzyme. The evidence suggests that in vitro study paclitaxel is significantly transported by OATP1B3, which is an organic anion transporting polypeptide (OATP) related to *SLCO1B3* gene (16, 20, 21). A study found the variant of *SLCO1B3* gene 699G>A, which is stably transfected into MDCKII, lead to increase transporter function (21). Whereas other study found that variant of *SLCO1B3* 699G>A on oocyte's membrane is significantly reduced transportation of paclitaxel. In addition, patients with homozygous wild-type of this gene had higher incidence of severe anemia than others patients (17).

The genetic polymorphism of *ABCB1* gene effects to clinical response and toxicity of paclitaxel chemotherapy treatment. In NSCLC patients several studies found

the association between genetic polymorphisms of *ABCB1* and important toxicities, such as neutropenia and neuropathy. Furthermore, genetic variation of *ABCB1* is associated with progression-free survival and overall survival (18, 22). According to Park et al., patients with G/G, G/A and A/A genotypes of *ABCB1* 2677G>T/A showed lower PFS than other genotypes (17). While others studies observation found no association (23, 24). Similarly, genetic polymorphism of *CYP3A5* is extensively studying that effect to drug pharmacokinetic and clinical outcomes. The role of this gene relates to the metabolism of many drugs, including paclitaxel. Patient with polymorphism of *CYP3A5* gene is a non-expresser enzyme. The researcher found that NSCLC patients who have *CYP3A5*\*3/\*3 treating with paclitaxel-based chemotherapy have a significantly higher overall survival than others genotypes (25). In contrast, a study did not found the relationship between genetic polymorphism of *CYP3A5* and pharmacokinetic of paclitaxel describe as a cause of interindividual variability (24). Moreover, Leskela et al., found that the non-expressers have lower neurotoxicity risk of paclitaxel than the expressors (23). The allele frequency of *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* are approximately 80%, 60% and 50%, respectively (16, 18, 22).

However, the knowledge about associations of these genes are still controversial, maybe limitations of studies. For example, the sample of some studies had limitations, or some studies were retrospective studies that may have more bias, or the studies may have differences in confounding control or factors management is incomprehensive. And the major factor that leads to the different results is probable ethnicity.

In conclusion, there are no published data regarding the prevalence of *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* polymorphisms in Thai advanced NSCLC patients. And previous studies have yet to demonstrate the relationship between these genetic polymorphisms and clinical outcomes, such as clinical response and adverse events in Thai advanced NSCLC patients who treated with paclitaxel. In consequence, this study is interested to investigate the effect of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5* polymorphisms in efficacy and safety of paclitaxel-containing chemotherapy regimen

in Thai advanced non-small-cell lung cancer patients. The results of this study may support the information related to predictive biomarkers in order to use paclitaxel in advanced NSCLC patients. Our finding may help to manage treatment and adverse events of paclitaxel in each patient for the most effective treatment and the fewest toxicities that can improve quality of life in the patients.

## 1.2 Research question

How are differences in terms of clinical response and toxicity among Thai advanced non-small-cell lung cancer patients, who treated with paclitaxel containing chemotherapy regimen, having various genetic polymorphisms of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5*?

## 1.3 Objectives

1. Primary objective: To investigate the effects of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5* polymorphisms on clinical response of paclitaxel containing chemotherapy regimen in Thai advanced non-small-cell lung cancer patients.
2. Secondary objective: To investigate the effects of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5* polymorphisms on toxicity of paclitaxel containing chemotherapy regimen in Thai advanced non-small-cell lung cancer patients.

## 1.4 Hypotheses

1. *SLCO1B3* polymorphism is associated with clinical response and adverse events of paclitaxel-containing chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients.
2. *ABCB1* polymorphism is associated with clinical response and adverse events of paclitaxel-containing chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients.
3. *CYP3A5* polymorphism is associated with clinical response and adverse events of paclitaxel-containing chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients.



## 1.5 Conceptual Framework

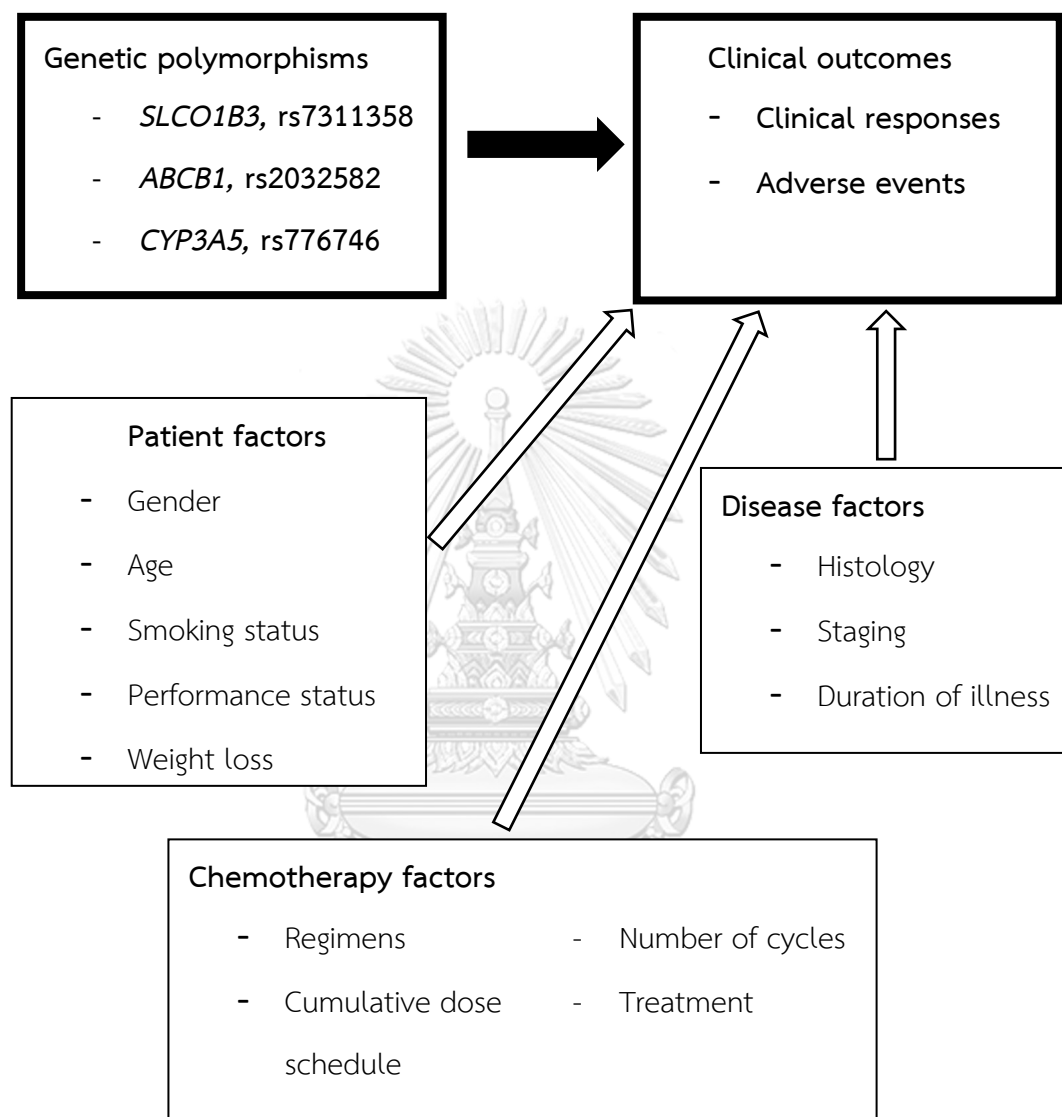


Figure 1 Conceptual Framework

## 1.6 Operational Definition

1. Participant is an advanced NSCLC patient treating with paclitaxel-base chemotherapy.

2. Advanced NSCLC patient is a NSCLC patient with stage IIIB or IV staging follows AJCC 7<sup>th</sup> edition.
3. Paclitaxel-based chemotherapy is defined as a regimen which consists of paclitaxel alone or paclitaxel with others agents.
4. *SLCO1B3* polymorphism is a variation of *SLCO1B3* gene in 699G>A, rs7311358.
5. *ABCB1* polymorphism is a variation of *ABCB1* gene in 2677G>T/A, rs2032582.
6. *CYP3A5* polymorphism is a variation of *CYP3A5* gene in 6986A>G, rs776746.
7. Response is an outcome of the treatment. Responses are observed from tumor response using the measurement of lesions follow Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. The RECIST criteria classified tumor response for 4 categories such as, Complete response (CR), Partial response (PR), Progressive disease (PD) and Stable disease (SD).
8. Responder is defined as patients, who have complete response (CR) and/or partial response (PR) using RECIST criteria version 1.1.
9. Non-responder is defined as patients, who have progressive disease (PD) and/or stable disease (SD) using RECIST criteria version 1.1.
10. Toxicity is defined as adverse events (AEs) that caused by paclitaxel-based chemotherapy and occur during chemotherapy treatment. These AEs are assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. CTCAE criteria classified AEs for each symptom with 5 grades of severity. Grade 1 is mild, grade 2 is moderate, grade 3 is severe or medically significant, grade 4 is life-threatening and grade 5 is death related to AEs.
11. Mild toxicity is toxicity grade 0-2
12. Severe toxicity is toxicity grade 3-4
13. Clinical benefit is an indicator for treatment response that defined as non-progression disease or CR+PR+SD categories classifying by RECIST criteria version 1.1

### 1.7 Benefits from the study

1. Identification of the association between genetic polymorphisms of *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* and clinical outcomes, such as treatment response and toxicities, from paclitaxel-based chemotherapy in Thai advanced NSCLC patients.
2. Enhance treatment method selection in terms of drug's type and dose that suit with patient. Also, to manage toxicity or adverse events from paclitaxel in each patient.
3. The results of this study may confirm the association of genetic polymorphism with clinical response and toxicity that related to predictive biomarkers in order to use paclitaxel in advanced NSCLC patients.
4. The conclusion of this study may assist the health's management organization in order to establish the most effective and suitable chemotherapy treatment for each advanced NSCLC patients which have *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* polymorphisms.



## CHAPTER 2

### LITERATURE REVIEWS

#### 2.1 Non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Lung cancer is the most of death cancer among cancers around the world, accounting for 1.69 million deaths in 2015 (26). Worldwide, lung cancer is the highest cause of cancer death in male and the second highest in female (2). Whereas, it is the highest rates of death both male and female. Estimated new cases and estimated deaths are 222,500 and 155,870 respectively in USA, 2017 (27). Similarly, Thailand in 2009 reported that lung cancer was a major of cancer among cancers in male and 4<sup>th</sup> highest in female. And between 2010 and 2014 rate of deaths per hundred thousand with lung cancer was 18.48 which was the most second of cancer death in Thai patients (5-7). The United Nations, World Population Prospects, the 2012 revision estimated number of new lung cancer cases and numbers of lung cancer deaths in 2020 about 2.26 million cases and 1.97 million cancer deaths worldwide, respectively. While estimated new cases and cancer deaths from lung cancer in 2020 for Thailand are 24,811 cases and 22,500 cancer deaths respectively. It seems that both of incidence and mortality of lung cancer are still increasing around the world with reduced rate (27).

Lungs are the major organ of the respiratory system. Their main function is a gas exchange, extracting oxygen from air and deliver to blood circulation. Lung cancer is a disease that abnormal cell of lung cell growing rapidly out of control. They can turn to a tumor cell and invade neighboring areas, then spread to others organs. The uncontrolled spreading or metastasis of lung cancer leads to death in patients. Lung cancer is usually found in the elderly which two-thirds of lung cancer patients are over 65 years old. For general people, men have more the opportunity to develop lung cancer than women. Whereas, women who smoke have a higher risk of lung cancer than men for 3 folds (9, 27, 28)

The major type of lung cancer is non-small-cell lung cancer (NSCLC) accounting for about 75-85% of all lung cancer cases (3, 4) and approximately 90% for Thai

patients (29). The others are small-cell lung cancer, is about 10-15% of lung cancers cases but this type tends to grow and spread rapidly. And the last type is lung carcinoid tumor that less than 5% of all cases. Moreover, NSCLC is classified into many subtypes with a difference of lung cell types. The two major subtypes of NSCLC are adenocarcinoma and squamous cell carcinoma or epidermoid carcinoma, and others types, such as a large cell or undifferentiated carcinoma, adenosquamous carcinoma and sarcomatoid carcinoma, are rarely found. In recently, adenocarcinoma is a major subtype of NSCLC accounting for approximately 40% of all NSCLC cases. They usually develop in the outer part of the lung. Squamous cell carcinoma or epidermoid carcinoma is about 25-30% of NSCLC cases. They form in a squamous cell inside the line of the respiratory tract. This type relates to the history of smoking. The large cell or undifferentiated carcinoma accounting for about 10-15% of NSCLC cases (2, 4).

The most important risk factor for lung cancer is tobacco use causing death of lung cancer approximately 80%. The risk for lung cancer in smoker is higher than a non-smoker, and others factors that increase higher risk are a longer duration of smoking, a higher amount of packs per day and cigar/pipe using. In addition, second-hand smoke or passive smoking is a risk of NSCLC in non-smoker that relative risk between 1.14 and 5.20. The risk of childhood is higher than adulthood for 3.6 times. Moreover, the risk factors are occupational exposures, such as radon, asbestos, metals, organic chemical, radiation, and air pollution, alcohol use, low intake vitamin supplements, low physical activity and genetic susceptibility (2, 4, 9). NSCLC can prevent by avoiding some risk factors, such as tobacco use and passive smoker, occupational exposures or increase consumption healthy diet and vitamin supplements, regular exercise. Whereas genetic variation related to NSCLC or response to treatment is unchanged or prevent.

The early stage of lung cancer is asymptomatic until they have spread. Symptoms that lead the patients to the first time of diagnosis, including cough, weight loss, weak, coughing up blood, chest pain, and hoarseness, are an unclear sign and non-specific symptom. Mostly, lung cancer patients present with locally advanced or metastatic disease up to 50-70% at first diagnosis (3). When patients present with the late stage of NSCLC that means they will have poor prognostic and low survival rate.

After NSCLC is diagnosed, staging of lung cancer is important to determine appropriate treatment for patients. Early stages of NSCLC, such as stage I, II and IIIA benefit from surgical treatment or radiation. While systemic chemotherapy is beneficial for patients with late-stage or locally advanced stage of NSCLC. Survival rates related to the stage of lung cancer at the first diagnosis. The patient who has found cancer at an early stage has a chance to cure. In the contrary, a patient who diagnosed with late-stage has a poor prognosis and very low survival rate. Shown in the table 1 patient with stage IA have 5 years survival up to 49%, while patient with stage IV have a chance to survive only 1% in 5 years (30, 31)

Table 1 *Anatomic stages and prognostic groups according to the AJCC TMN staging system, 7<sup>th</sup> edition (30, 31)*

Stage	T	N	M	5 years survival (%)
Occult carcinoma	TX	N0	M0	-
Stage 0	Tis	N0	M0	NE
Stage IA	T1a, T1b	N0	M0	49
Stage IB	T2a	N0	M0	45
Stage IIA	T2b	N0	M0	30
	T1a, T1b	N1	M0	
	T2a	N1	M0	
Stage IIB	T2b	N1	M0	31
	T3	N0	M0	

**Table 1** Anatomic stages and prognostic groups according to the AJCC TMN staging system, 7<sup>th</sup> edition (continue) (30, 31)

Stage	T	N	M	5 years survival (%)
Stage IIIA	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0	14
	T3	N1, N2	M0	
	T4	N0, N1	M0	
Stage IIIB	T4	N2	M0	5
	Any T	N3	M0	
Stage IV	Any T	Any N	M1a, M1b	1

Definition of T, N, and M of staging (30)

**T: Primary Tumor** (explained about size of tumor)

TX Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor < 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)

T1a Tumor < 2 cm in greatest dimension

T1b Tumor > 2 cm but < 3 cm in greatest dimension

T2 Tumor > 3 cm but < 7 cm or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if < 5 cm):

Involves main bronchus, > 2 cm distal to the carina

Invades visceral pleura

Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung

- T2a Tumor > 3 cm but < 5 cm in greatest dimension
- T2b Tumor > 5 cm but < 7 cm in greatest dimension
- T3 Tumor > 7 cm or one that directly invades any of the following: Chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus < 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
- T4 Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

**N: Nodes** (explained about spreading to regional lymph nodes)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
- N2 Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
- N3 Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

**M: Metastases** (explained about spreading to others organs)

- MX Distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis
- M1a Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion
- M1b Distant metastasis



## 2.2 Treatment of advanced non-small-cell lung cancer

Treatment of lung cancer is based on tumor characteristics, such as types of cancer cell, stage of disease, and molecular characteristic of cancer. The treatments of NSCLC are surgery, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy and palliative treatment. Surgery is a treatment of choice in stage I, II and IIIA ineligibility patient. Surgery types are selected based on tumor size and tumor location. Radiation therapy using depends on the stage of NSCLC. It can use alone or combined with chemotherapy, before or after surgery, and palliative treatment for relieving symptoms of metastatic NSCLC. And chemotherapy used as neoadjuvant therapy, adjuvant therapy and concurrent therapy with radiation. The others treatment including targeted therapy and immunotherapy are new agents that were designed for impact on specific tumor cells. Although these treatments are beneficial, they are new and very expensive. A lot of patients in developing countries and lower economies cannot absorb the cost of this therapy. Palliative care is used to relieve symptoms and increase quality of life for cancer patients in advanced stage who unable to respond or treat with others treatment.

Systemic chemotherapy is an appropriate treatment for advanced or metastatic NSCLC patients who have a good performance status and age under 70 years old. Recently, combination therapy of the 2 anti-cancer drugs is recommended for treatment while single agent chemotherapy may use in elderly patients who cannot tolerate toxicities of combination regimen. But the combination of two agents or doublet regimens is widely accepted because they have more efficacious and safer than single-agent therapy (8, 9). As for the standard regimen of advanced NSCLC is platinum-based chemotherapy plus one of new generation anti-cancer agents, such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, and irinotecan. Moreover, these doublet regimens have no significant differences between advantage and disadvantage (10, 11).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines version 2.2018 recommended platinum-based chemotherapy plus another agent (doublet regimen) for initial chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients who had negative results

of genetic mutation. Selection of chemotherapy regimens depends on histology of NSCLC. Survival of NSCLC patient related to the predictive prognostic factors, such as early-stage of disease at first diagnosis, good performance status ECOG PS 0-2, weight loss does not exceed 5% and female gender. Paclitaxel is an anti-cancer agent that used as single agent and combined agent in chemotherapy regimen treating all histological types of metastatic lung cancer (8). Also, ESMO guidelines 2017 recommend systemic therapy for stage IV NSCLC patients with ECOG PS 0-2. Doublet regimens of platinum-based chemotherapy are the first-line treatment for NSCLC. Carboplatin plus paclitaxel or nab-paclitaxel are recommended for patients who have PS 0-1 and age not exceed 70 years old. Bevacizumab adds to paclitaxel/carboplatin improved survival in NSCLC patients with ECOG PS 0-1 (9).

For Thailand, the National Health Security Office (NHSO) recommended platinum-based chemotherapy regimens as first-line treatment for stage IV NSCLC patients who have performance status 0-1. Elderly patients who over 70 years old should consider for single-agent chemotherapy. Selection of treatment for stage IV NSCLC patients with performance status 2 should consider depending on performance status. Radiological evaluation and performance status are used to assess and follow-up patients. The maximum of chemotherapy is 6 cycles.

First-line drugs for stage IV NSCLC patients who have performance status 0-1 of NHSO are three regimens including the following:

1. PE regimen is cisplatin plus etoposide
2. CG regimen is cisplatin plus gemcitabine
3. CbPac regimen is carboplatin plus paclitaxel

carboplatin can be used instead of cisplatin in patient who has precaution to the use of cisplatin, such as restrictive volume of hydration, renal dysfunction, and severe nausea/vomiting. Second-line drug for advanced NSCLC patients is docetaxel. Table 2 shown chemotherapy regimens for advanced NSCLC patients who have performance status 0-1 following NHSO 2013 (32).

Table 2 Chemotherapy regimens (first line drugs) in stage IIIB and IV NSCLC, Thailand 2013 (32)

	Regimen	Frequency	Drug	Dose and administration	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	cycle
1A	PE	q 21 d	Cisplatin	80 mg/m <sup>2</sup> IV D1	80	1	4-6
			Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> IV D1,2,3	100	3	
1B	carboplatin etoposide	q 21 d	Carboplatin	AUC 5-6mg/mL/min D1	Maximum total dose 750 mg	1	4-6
			Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> IV D1,2,3	100	3	
2A	CG	q 21 d	Cisplatin	80 mg/m <sup>2</sup> IV D1	80	1	4-6
			gemcitabine	1,000 mg/m <sup>2</sup> IV D1,8	1000	2	
2B	Carboplatin Gemcitabine	q 21 d	carboplatin/ gemcitabine	AUC 5 mg/mL/min D1 D1,8	Maximum total dose 750 mg	1	4-6
			gemcitabine	1,000 mg/m <sup>2</sup> IV D1,8	1000	2	
3	CbPac	q 21 d	Carboplatin	AUC 5-6mg/mL/min D1	Maximum total dose 750 mg	1	4-6
			Paclitaxel	200 mg/m <sup>2</sup> IV D1	200	1	

One of the important factors for predict survival of advanced NSCLC patients is the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale of performance status that is a standard criterion for assessing the functional status of patient and patient's prognosis. It describes diseases affect the ability of patient's activities daily living in terms of ability to care for themselves, daily activity, and physical ability, such as walking and working. The scale is 0-5 that 0 is mean patient performs daily activities

fully, without restriction. And patient's functioning reduces respectively levels 1-4. Then level 5 is dead (33). Table 3 described the level of ECOG PS scale

Table 3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale of performance status (33)

Grade	ECOG Performance Status
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any self-care; totally confined to bed or chair
5	Dead

### 2.3 Response evaluation

The assessment of treatment outcomes is an important point of cancer therapy. NCCN guidelines have recommended tumor response evaluation in advanced NSCLC patients after 2 cycles receiving systemic chemotherapy. If patient responses or stable disease then continue chemotherapy, tumor response evaluation will repeat every 2 cycles total 4-6 cycles with CT scan (8). Tumor response is an objective response that based on anatomical tumor burden. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) is a standard criterion to assess the size of tumor changing compared at baseline and after treatment. Imaging-based evaluation is appropriate to measure and determine lesions. RECIST version 1.1 has been widely used in clinical cancer trials that primary endpoint is tumor response. It classified tumor response of target lesions into 4 groups that shown in table 4 (34).

Table 4 Evaluation of treatment response for target lesions (34)

Tumor response	Definition
Complete Response (CR)	The disappearance of all target lesions. Any pathological lymph nodes must have a reduction in short axis to <10 mm.
Partial Response (PR)	At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters.
Progressive Disease (PD)	At least a 20% increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum on study including the baseline sum if that is the smallest on study. In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm. The appearance of one or more new lesions is also considered progression.
Stable Disease (SD)	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum diameters while treatment.

## 2.4 Paclitaxel and advanced non-small-cell lung cancer

Paclitaxel is widely used in the treatment of many solid tumors, such as ovarian cancer, breast cancer, lung cancer, head and neck cancer, and AID-related Kaposi's sarcoma. The combination regimens between paclitaxel and platinum compounds are effective treatment for various tumors.

As for, paclitaxel has been approved as a single agent and combination therapy for advanced NSCLC. Clinical studies demonstrated that paclitaxel as a single agent in advanced NSCLC patients using both every 3 weeks and weekly doses can improve

median overall survival for 6-10 months, response rate about 21.6% - 56% and 1-year survival rate 22% - 53%. In addition, myelosuppression, such as neutropenia and granulocytopenia, peripheral neuropathy and myalgia/arthritis were often observed. Patients tolerated for weekly paclitaxel more than every 3-week regimen. All studies were demonstrated for advanced NSCLC patients with performance status 0-2 (35-38). As for the combination between paclitaxel and platinum-based chemotherapy is acceptable higher than single-agent therapy in advanced NSCLC treatment. Phase II clinical studies suggested that these combinations had a better efficacy and well tolerated compared with a single agent. Response rate of combination therapy was between 28% - 55%, median survival about 12.3 - 14.8 months and 1-year survival rate 52% - 56% (39, 40). Paclitaxel is a third-generation chemotherapy agent improving survival in NSCLC patient compared with the second generation. A study showed paclitaxel plus cisplatin had significantly better response than etoposide plus cisplatin in NSCLC patients with stage IIIB and IV. Paclitaxel containing regimen had median survival times 9.9 months and 1-year survival rate 38.9%, while combined etoposide regimen had median survival times 7.6 months and 1-year survival rate 31.8%. On the other hand, paclitaxel-containing regimens increased granulocytopenia, myalgia, and neurotoxicity but not significantly different among the regimens (41). Moreover, efficacy and safety of paclitaxel combined with platinum compounds in advanced NSCLC were not different from the combination of others third-generation agents, such as gemcitabine and docetaxel. A large number of study suggested that the combination therapy of paclitaxel and cisplatin was similar to combination therapy of cisplatin with gemcitabine or cisplatin with docetaxel or carboplatin with paclitaxel, in terms of response rate, median survival, and 1-year survival rates. Whereas, carboplatin plus paclitaxel regimen had lower toxicity than others (11). A randomized phase III study that compared efficacy and toxicity of platinum-based combination with irinotecan, paclitaxel, gemcitabine, and vinorelbine in advanced NSCLC patients. The response rate, median survival time, and 1-year survival rate were similar among four groups but toxicity profiles were different. Toxicity of carboplatin/paclitaxel combination were grade 3/4 neutropenia, leucopenia, febrile neutropenia and anemia were 59%, 30%, 12% and 10%, respectively (10). Furthermore, paclitaxel/carboplatin plus a

monoclonal antibody; bevacizumab, can increase median survival for 12.3 months compared with 10.3 months in chemotherapy-alone group. The median progression-free survival and response rate were significantly higher in group of chemotherapy plus bevacizumab. But, this regimen possibly increased the risk of pulmonary hemorrhage and treatment-related deaths (42).

Although, paclitaxel has clinical benefit in advanced NSCLC patients. Toxicities of paclitaxel are considerable and cautious. The common toxicities of paclitaxel are myelosuppression (neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia and anemia), neurotoxicity (peripheral neuropathy), cardiotoxicity (hypotension, bradycardia), dermatologic toxicities (alopecia, rash, nail and skin change), gastrointestinal toxicities (nausea, vomiting, mucositis, diarrhea), musculoskeletal toxicities (arthralgia/myalgia), hypersensitivity reactions, infection, and elevation of aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and bilirubin (43). Peripheral neuropathy is the dose-limiting toxicity of paclitaxel in a portion of patients. It seems to depend on dose per treatment cycle, the schedule of treatment and the duration of infusion (44).

## 2.5 Paclitaxel and Genetic polymorphisms

Paclitaxel is an antitumor agent which was extracted from the bark of the western yew (*Taxus brevifolia*). Plants were found at the seashore of the Northwest United State by Monroe Wall and collaborators since 1971. The molecular structure of paclitaxel was defined as  $C_{47}H_{51}NO_{14}$  (45).

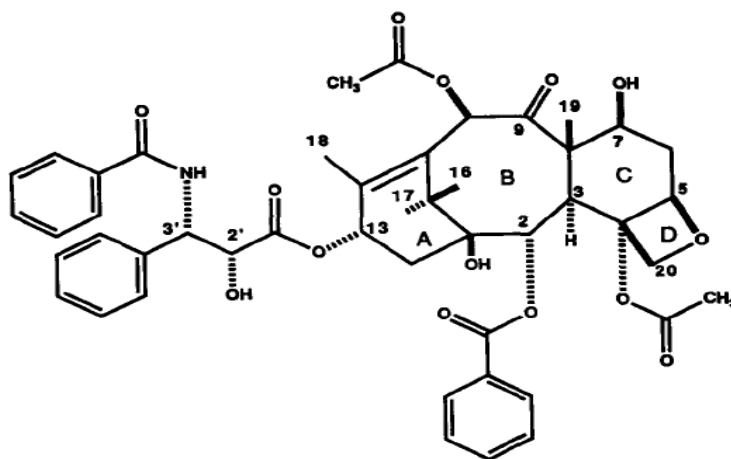


Figure 2 Molecular structure of Paclitaxel

Chemical structure of paclitaxel was a complex diterpene with taxane ring system that has a four-membered oxetane ring and ester side chain at C-13 which necessary for activity in mammalian cells. Productivity from natural sources was limited, therefore, available commercial products were from semi-synthesis. Paclitaxel is a strongly hydrophobic molecule, then, available products were prepared in polyethoxylated castor oil (Cremophor® EL) and dehydrated alcohol and the latest formulation is polymeric micelle nanoparticles bound to albumin or Nab-paclitaxel.

Paclitaxel inhibited cell in late G2/M phase of cell cycle. Paclitaxel specifically bound to the  $\beta$ -subunit site of tubulin in microtubules and interrupted the dynamic equilibrium of microtubules by enhanced the polymerization of tubulins to stable microtubules and stabilized microtubules led to decrease of depolymerization. These mechanisms lead to cell death. Furthermore, paclitaxel can bind to an apoptosis stopping protein called Bcl-2 and induces phosphorylation and apoptosis in cancer cells. The anticancer activity of paclitaxel depended on drug concentration. Paclitaxel completely blocked mitotic progression in the G2-M phase at high concentration ( $\geq 9$  nM) leading to apoptosis of cancer cell, whereas lower concentrations of paclitaxel were caused an abnormal mitosis and microtubule reassembled suppression, resulting in forming of the multinucleated cell, stopping DNA synthesis and cell death, subsequently (46, 47). Intravenous administration over 1 – 96 hours of paclitaxel have pharmacokinetic characteristics following extensive tissue distribution, high protein binding is about 90% - 95% primarily albumin, average clearances 87 – 503 mL/min/m<sup>2</sup> (5.2 to 30.2 L/h/m<sup>2</sup>) in variable systemic clearance and renal excretion of parent drug less than 10% (48). Paclitaxel is mostly metabolized in the liver by the cytochrome P450. CYP3A and CYP2C subfamilies are important participated in hepatic metabolism of paclitaxel. The three primary metabolites from hydroxylation reaction are 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel by CYP2C8, *p*-3'-hydroxypaclitaxel by CYP3A4/5, and 6 $\alpha$ -*p*-3'-dihydroxy paclitaxel by further metabolism of CYP3A4/5 and CYP2C8, respectively. Paclitaxel and metabolites are eliminated by protein transporters, such as P-glycoprotein and MRP2, through biliary excretion via feces (13).



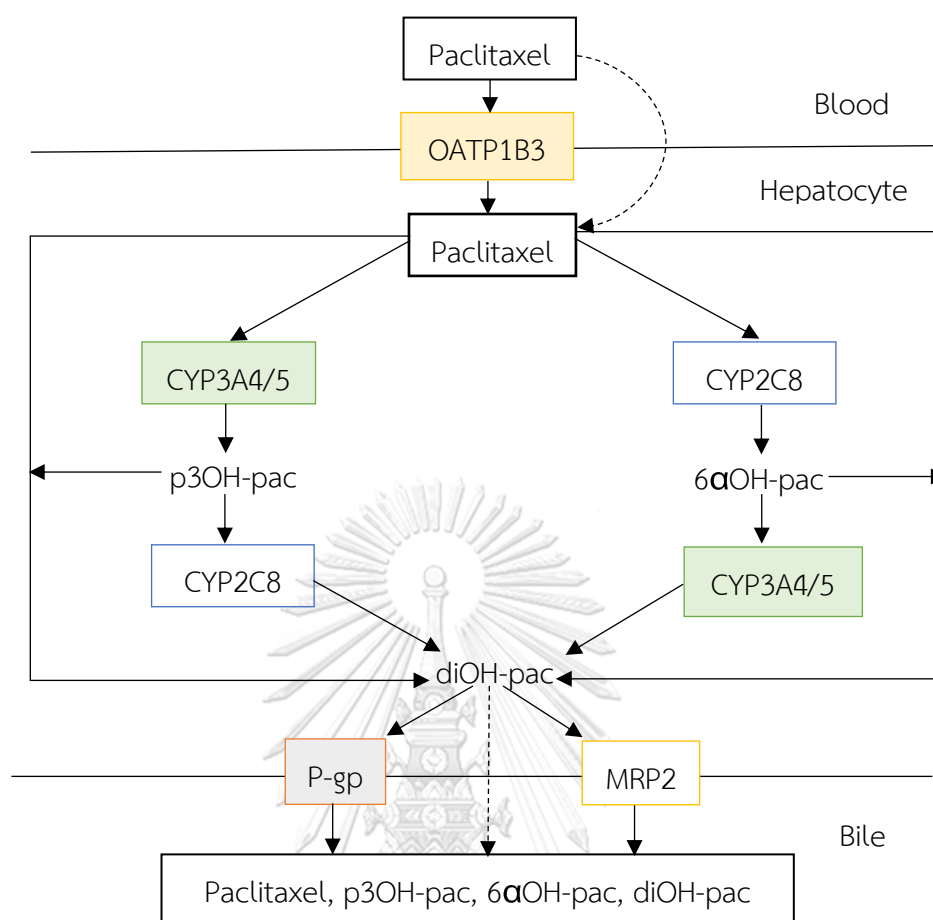


Figure 3 Intracellular metabolic pathway of paclitaxel (14)

OATP1B3: organic anion transporter polypeptide family member 1B3; 6αOH-pac: 6α-hydroxypaclitaxel; p3OH-pac: *p*-3'-hydroxypaclitaxel; diOH-pac: 6α-*p*-3'-dihydroxypaclitaxel; MRP2: multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2)

Paclitaxel is a substrate of organic anion transporter polypeptide family member 1B3 (OATP1B3) and P-glycoprotein (P-gp). The organic anion transporter polypeptide family member 1B3 (OATP1B3) or solute carrier organic anion transporter family member 1B3 is a sodium-independent mediator that uptakes organic anion compounds including paclitaxel into cells. They are specifically expressed in the basolateral (sinusoidal) membrane of hepatocytes that involved with hepatic elimination and pharmacokinetics of paclitaxel (20, 21). The distribution of *SLCO1B3* polymorphisms were significant differences among five different ethnics. The Caucasian, Han Chinese, and Mexican groups were found higher variant alleles

(approximately 80%) than African-American and Ghanaian groups (approximately 40%). And in vitro, paclitaxel was significantly transported into cells by *SLCO1B3* (16, 20). Whereas, according to Smith and colleagues investigated the relationship of paclitaxel pharmacokinetic with three non-synonymous SNPs in *SLCO1B3*, such as 334T>G, 699G>A, and 1564G>T. The association of paclitaxel pharmacokinetics with these SNPs and haplotypes were not found (16). However, mutations of *SLCO1B3* gene affected uptake transport activity of OATP1B3 protein influencing hepatic uptake and hepatobiliary elimination. It would lead to interindividual variability of paclitaxel response in patients (17, 19, 20). The evidence suggested that *SLCO1B3* mutations associated with toxicity of paclitaxel. Patients who had homozygous variant of *SLCO1B3* (334T>G, 699G>A) polymorphisms had anemia grade 3/4 more than other types, significantly (17).

As for P-gp is a drug efflux pump that located in normal tissues, including liver, kidney, intestinal epithelium and endothelial cell of blood-brain-barrier. P-gp is encoded by *ABCB1* gene. The genetic variant of *ABCB1* is possibly impacted by treatment response and toxicity of anti-cancer including taxane. A small study of 54 Han Chinese participants demonstrated that the homozygous wild-type of *ABCB1* 2677G>T/A and 3435C>T was significantly associated with a better response to docetaxel treatment in stage III B and IV NSCLC patients compared with heterozygous and homozygous variants. And the 2677G-3435C haplotype had a significantly associated with a better response as well. The genetic polymorphism of *ABCB1* 2677 and 3435 had a poorer response outcome caused the overexpression of P-gp (49). The overexpression of P-gp can increase drug elimination through bile excretion that is one important mechanism of paclitaxel resistance.

The drug resistance of paclitaxel is one of major problems to cancer treatment. The true mechanism of resistance to paclitaxel is unknown. While, the evidence supported three major mechanisms of paclitaxel resistance are overexpression of transmembrane efflux transporters, mutations of tubulin or changing of the  $\beta$ -tubulin binding site, and reduction of apoptosis protein function, such as Bcl-2 and p53 (50).

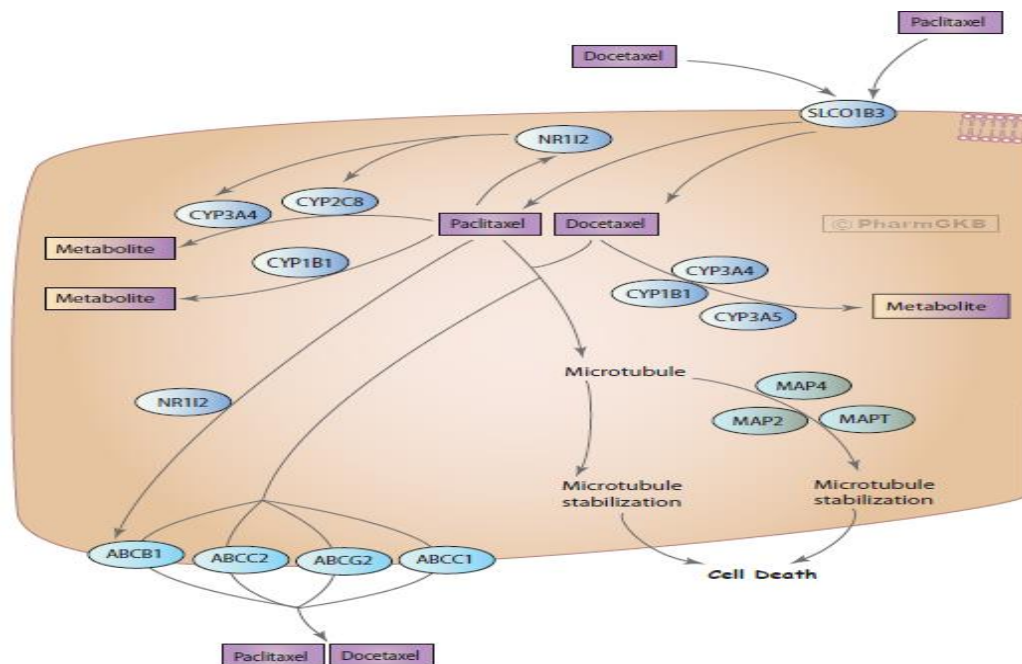


Figure 4 Genetic Pathway of Taxane (13)

The evidence suggested genetic polymorphism of gene in paclitaxel's pathway is an important factor that influence treatment outcomes both clinical response and toxicity in advanced NSCLC patients. Lamba and colleagues assessed 63 SNPs within 29 genes involved in paclitaxel and platinum pathways in 86 patients with stage IIIB or IV NSCLC. The significant association of PFS and OS were found with SNPs in drug efflux transporters, such as *ABCB1*, *ABCC1*, and *ABCG2*. Moreover, thrombocytopenia was significant associated with *ABCB1* rs2235015 ( $p$ -value = 0.04). Nausea was significant associated with *ABCG2* rs2231142 ( $p$ -value = 0.045), and *ATP7B* rs1801244 ( $p$ -value = 0.027). And sensory neuropathy was significant associated with *ABCG2* rs13120400 ( $p$ -value = 0.027) (22).

The evidence suggested that *ABCB1* 2677G>T/A SNP related with efficacy and toxicity of paclitaxel treatment. Park et al. reported that 194 Korean patients with advanced non-small-cell lung cancer who treated with first-line paclitaxel and carboplatin chemotherapy and present GG/GA/AA genotypes of *ABCB1* 2677G>T/A showed shorter PFS compared with TT/TG/TA genotypes, the median PFS 3.6 months

versus 4.2 months (hazard ratio 1.49,  $P$ -value = 0.017). In addition, genetic polymorphisms of *SLCO1B3*, 334T>G and 699G>A, were significantly associated with grade 3 or 4 anemia in homozygous-variant patients. The researchers suggested that genetic polymorphism of *SLCO1B3* 699G>A is related to increase of paclitaxel toxicity due to paclitaxel uptake was significantly reduced in 699G>A variant of *SLCO1B3* (17). It seems ovarian cancer that *ABCB1* 2677G>T/A polymorphism was associated with the response of paclitaxel. Greén et al. and Johnatty et al. evaluated the relationship between *ABCB1* polymorphisms and clinical response of paclitaxel chemotherapy in ovarian cancer patients. They found significantly better clinical outcomes, more response, and less relapse, in patients carrying 2677 variant compared to wild-type (51, 52).

Furthermore, adverse events of paclitaxel were associated with genetic polymorphism of *ABCB1* gene. Sissung et al. demonstrated in advanced solid tumors patients treated with paclitaxel, the patients having variant both 2677G>T/A and 3435C>T had a higher percent decrease of absolute neutrophil count at nadir than other patients as 1.5 folds, median 79.7%, range 74.2-83.1%, and  $p$ -value = 0.02. Whereas, variation of *ABCB1* was not associated with plasma concentration of paclitaxel (53). As Kim et al. determined the effect of genetic polymorphism on clinical outcomes in 118 Korean epithelial ovarian cancer patients. This study found homozygous variants of *ABCB1* 2677G>T/A polymorphism, T/T or T/A or A/A, were risk factors for grade 3/4 hematological toxicities, such as anemia, leukopenia, and neutropenia, adjusted OR, 3.08; 95% CI, 1.12-8.43. Moreover, a genetic variant of *ABCB1* 2677G>T/A was associated with gastrointestinal toxicities including nausea, vomiting, constipation, and diarrhea (54).

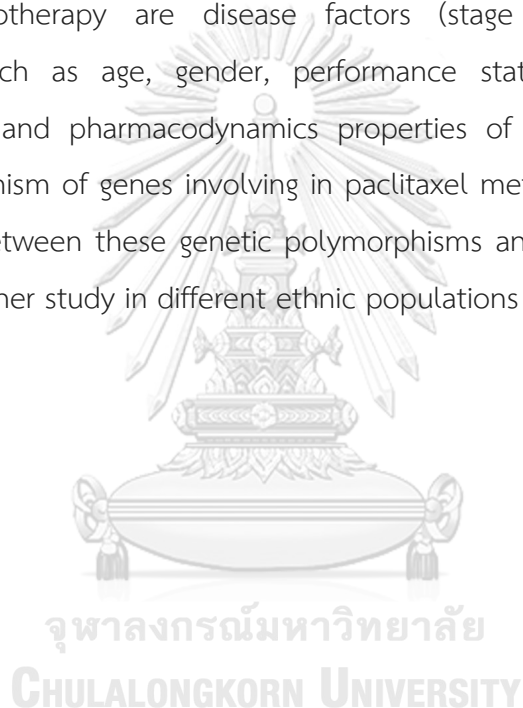
Paclitaxel is mainly metabolized by hydroxylation by cytochrome P450 enzymes including *CPY2C8*, *CYP3A4* and *CYP3A5* were encoded by *CPY2C8*, *CYP3A4*, and *CYP3A5* genes, respectively. The variant of these genes may impact on interindividual differences of patients treated with paclitaxel. The genetic polymorphism of *CPY2C8* and *CYP3A4* are rare in Asian population. While the *CYP3A5*\*3/\*3 allele lacking enzymatic activity was found about 50% of Asian population (55, 56). Although, *CYP3A5* is interrelated functions with *CYP3A4*. It is an

important gene that has a role in the metabolic pathway of paclitaxel. Three prospective phase III trials including Four-Arm Cooperative Study, LC00-03, and S0003 that performed on advanced NSCLC patients treating with paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin AUC 6 in Japanese and US population were conducted to determine different outcomes in patients. The *CYP3A5*\*3C, *CYP3A4*\*1B, *CYP2C8* R139K, *ERCC1* 118, and *ERCC2* K751Q were found significantly different genotypic distribution between two ethnic difference. *CYP3A5* polymorphism was found tendency to relate with patient outcomes, overall survival (hazard ratio (HR), 1.64; 95%CI, 0.95 to 2.86;  $p = 0.07$ ) and PFS (HR, 1.56; 95%CI, 0.93 to 2.63;  $p = 0.09$ ) (18). According to Leskelä et al. that investigated the relationship of genetic polymorphism in paclitaxel elimination and neurotoxicity in 118 Spanish cancer patients receiving paclitaxel. This study found the association of *CYP2C8*\*3, *CYP2C8* haplotype C, and *CYP3A5*\*3 with paclitaxel neurotoxicity that  $p$ -value was 0.049, 0.049 and 0.010, respectively. Moreover, they recommended that *CYP3A5*\*3 allele was a significant protective factor for neurotoxicity (HR, 0.51; 95%CI, 1.05 to 2.82;  $p = 0.032$ ) and the increased neurotoxicity of paclitaxel was correlated with allele increasing metabolism of paclitaxel (23). The association between *CYP3A5* polymorphism rs776746 and clinical response in NSCLC patient treated with paclitaxel was showed in a study of Jiang and colleagues that investigated the effect of *CYP3A5* polymorphism rs776746 on the NSCLC prognosis. The non-expresser of the *CYP3A5* enzyme, who were encoded by *CYP3A5*\*3/\*3, presented a significantly better clinical response than *CYP3A5* expresser patients (56.45% vs 17.78%;  $p < 0.001$ ). The overall survival of patients with \*3/\*3 allele was longer than patients with \*1/\*1 and \*3/\*3 alleles (22.6 months vs 14.4 months,  $p = 0.042$ ). Paclitaxel-chemotherapeutic effectiveness was lower in *CYP3A5* expresser than non-expresser (odd ratio (OR), 0.167; 95%CI, 0.067 to 0.416;  $p < 0.001$ ) (25).

On the other hand, the association between genetic polymorphisms and paclitaxel pharmacokinetic were not found the statistically significant difference. A cohort study in 97 Caucasian cancer patients treating with paclitaxel showed dissociation of *CYP2C8*, *CYP3A4*, *CYP3A5* and *ABCB1* genetic variants with an unbound clearance of paclitaxel. They indicated that variant alleles of these genes could not explain the interindividual variability of cancer patients in paclitaxel pharmacokinetics

(24). Correspond with the Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer (SCOTROC) phase III trial that investigated 27 polymorphisms of 16 genes in taxane and platinum pathways from 914 ovarian cancer patients. No reproducible significant association was found between variant genotypes of these genes including *CYP3A5* and *ABCB1* and clinical outcomes or adverse events (57).

The interindividual differences of patients in clinical responses and adverse events/toxicities are limitations of treatment by paclitaxel. As mention above, the factors may influence treatment response of NSCLC patients treated with paclitaxel-containing chemotherapy are disease factors (stage and histology), patient characteristics, such as age, gender, performance status, and smoking status, pharmacokinetics and pharmacodynamics properties of paclitaxel and especially genetic polymorphism of genes involving in paclitaxel metabolism. On the contrary, the association between these genetic polymorphisms and treatment response are controversial. Further study in different ethnic populations and more sample size are required.



## CHAPTER 3

### METHODOLOGY

#### 3.1 Research design

This study was a prospective cohort study to investigate the association between genetic polymorphisms and clinical outcomes, in terms of response and adverse event, in advanced NSCLC patients who treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimen.

#### 3.2 Scope of research

All Thai advanced non-small-cell lung cancer patients who treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimen at King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH), Bangkok, Thailand.

#### 3.3 Population and Sample

##### 3.3.1 Target population

All Thai advanced NSCLC patients having stage IIIB and IV that treated with paclitaxel-based chemotherapy at KCMH.

##### 3.3.2 Sample

Thai advanced NSCLC patients who treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimen at King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH), Bangkok, Thailand during June 2018 to December 2018. The sampling technique was purposive sampling. All patients were included in this study met the following eligibility criteria and signed written informed consent before blood collection and interview.

#### *Inclusion criteria*

1. Patients had histological and cytological confirmation of advanced or metastatic NSCLC (stage IIIB or IV, AJCC 7<sup>th</sup> edition).
2. Patients were received paclitaxel-based chemotherapy.

3. Patients who an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2
4. Patients who age  $\geq 18$  years
5. Patients were able to communicate.
6. Patients presented with measurable disease.
7. Patients were willing to participate in this study and signed written informed consent.

#### ***Exclusion criteria***

1. Patients who withdrew consent.
2. Patients who lost follow up or died or discontinued paclitaxel-based chemotherapy before clinical outcome evaluation.

#### ***Sample size and calculation***

According to Pan and colleagues, polymorphisms of *ABCB1* 2677G>T/A gene had an effect on clinical response in Han-Chinese NSCLC patients treating with a taxane. Patients with homozygous wild-type (G/G) had a better response rate than variants with 2.02 folds. Proportion of response in patients with *ABCB1* 2677G>T/A was 0.286. (49).

In this study, sample size calculation was used G\*power version 3.1.9.2. We defined effect size  $w = 0.38$ , significance level of test ( $\alpha$ ) = 0.05, and power ( $1-\beta$ ) = 0.80. The total sample size was calculated for 55 patients. The final sample size including 10% dropout was 61 patients.

### **3.4 Method**

1. The researcher recruited patients who visited at outpatient chemotherapy department to the study with purposive sampling technique after doctor assessed and planned for chemotherapy treatment. Then the patients met the inclusion/exclusion criteria were provided information of the study. Patients who willingly participated signed a written informed consent before they were enrolled into the study.



2. The researcher collected and assessed patient's data by patient's interview and patient's medical record.

3. Patients were drawn 10 milliliters of peripheral venous blood by the professional nurse before receiving chemotherapy. Then, peripheral-blood samples were kept in EDTA anticoagulation tubes and stored in a freezer at - 80 degree Celsius until analysis.

4. The QIAGEN<sup>®</sup> DNA Mini Kit was used for genomic DNA isolation from peripheral-blood samples according to manufacturer's instructions. This step follows laboratory procedures of Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

5. Genotyping SNPs of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5* genes were analyzed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) method according to TaqMan<sup>®</sup> Drug Metabolism Genotyping Assays (Applied Biosystems). This processing performed at the laboratory of GENE PLUS Company Limited, Ratchadaphisek Road, Huai Kwang, Bangkok, Thailand.

6. Researcher collected and evaluated clinical responses and toxicities in patients receiving paclitaxel-based chemotherapy

6.1 Patient's clinical responses were evaluated after patient received at least 2 cycles of chemotherapy using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1(33) by physician's opinion from the medical record.

6.2 Patient's adverse events were assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03(57) at every cycle of chemotherapy by patient's interview and laboratory results.

7. All data were analyzed by SPSS version 22.0 (SPSS Co., Ltd., Bangkok, Thailand).

8. The researcher interpreted, discussed and concluded the results of the study, then reported and presented to the committee.

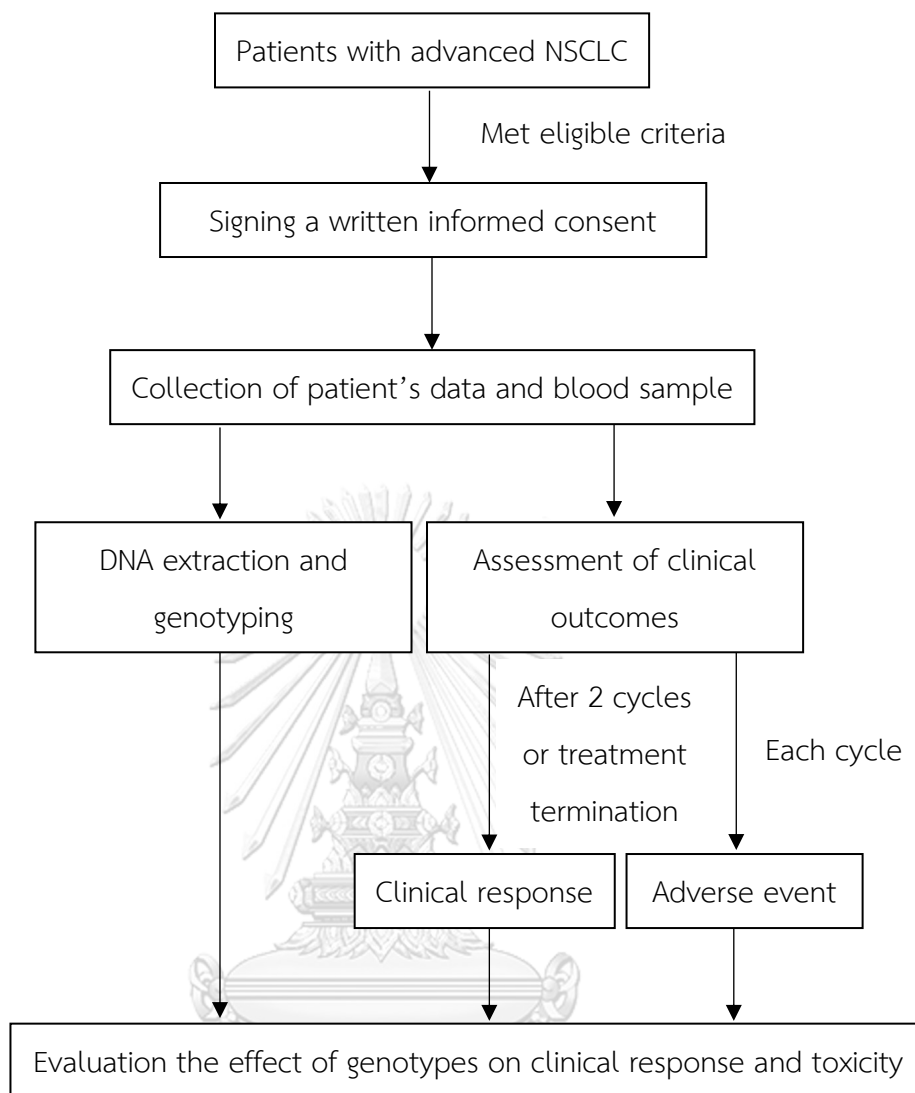


Figure 5 Procedure of methodology

### Genotyping

Single nucleotide polymorphisms were analyzed by using TaqMan<sup>®</sup> 5'-nuclease allelic discrimination assay for amplifying and detecting specific polymorphisms in purified genomic DNA samples. TaqMan<sup>®</sup> genotyping assay was a product of Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA. The assay IDs were used in this study, in the list below

1. Assay ID: rs7311358 for *SLCO1B3* polymorphism (699G>A)

2. Assay ID: rs2032582 *ABCB1* polymorphism (2677G>T/A)
3. Assay ID: rs776746 *CYP3A5* polymorphism (6986A>G)

The polymerase chain reaction (PCR)-restriction fragment length polymorphism method was used to analyze SNPs polymorphism. The primers and probes were available products of Applied Biosystems Inc. (USA). The reaction mixture was prepared from 2 microliters DNA template that consists of genomic DNA sample 10 nanograms per 1 microliter and 7 microliters of nuclease-free water and 10 microliters of TaqMan® Universal master mix and TaqMan® probe added 1 microliter of primer then adjust to total volume 20 microliters. PCR amplification was performed by StepOnePlus Real-time PCR system following program; pre-PCR plate read at 60 degrees Celsius for 30 seconds. Then, holding the state of thermal cycling at 95 degrees Celsius for 10 minutes. The next, cycling stage at 95 degrees Celsius for 15 seconds and 60 degrees Celsius for a minute, repeat 40 cycles. The post-PCR plate read was performed at 60 degrees Celsius for 30 seconds. After PCR amplification and allelic discrimination plate read, the SDS software operated for plots  $R_n$  values using the fluorescence measurement. The allelic discrimination was analyzed to determine the allele type in sample.



### 3.5 Research related documents

1. Patient's data and Medical record documentation
2. Adverse events record form
3. Information for Attendees research
4. Inform consent of the study

### 3.6 Data analysis

All statistical analyses were operated using the SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd, Bangkok Thailand). Demographic data and clinical information of patients such as sex, ECOG PS, smoking status, previous treatment, histology, staging, regimens, treatment schedule, number of cycles and clinical response were presented as percentages or proportions. While continuous variable such as age, baseline summary

of lesion diameter, percent of weight loss, duration of illness and cumulative dose were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median  $\pm$  interquartile range (IQR). Association between genetic polymorphisms and outcomes, clinical responses and toxicities, were analyzed by using chi-square test or Fisher's exact test. P-value was less than 0.05.

Table 5 Hypotheses and Statistics

Hypothesis	Variable	Statistic
1. <i>SLCO1B3</i> polymorphisms are associated with clinical response and adverse events of paclitaxel-containing chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients.	Independent: <i>SLCO1B3</i> polymorphisms (categorical variable) Dependent: clinical response/AEs (categorical variable)	Chi-square or test Fisher's exact test P-value < 0.05
2. <i>ABCB1</i> polymorphisms are associated with clinical response and adverse events of paclitaxel-containing chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients.	Independent: <i>ABCB1</i> polymorphisms (categorical variable) Dependent: clinical response/AEs (categorical variable)	Chi-square or test Fisher's exact test P-value < 0.05
3. <i>CYP3A5</i> polymorphisms are associated with clinical response and adverse events of paclitaxel-containing chemotherapy regimen in advanced NSCLC patients.	Independent: <i>CYP3A5</i> polymorphisms (categorical variable) Dependent: clinical response/AEs (categorical variable)	Chi-square test or Fisher's exact test P-value < 0.05

### 3.7 Ethical consideration

This study performed on stage IIIB and IV NSCLC patients suffered from illness. The researcher concerned about the patient's sickness and mental status. Researcher explained the information of the study and performed with the patient carefully. The

patients could stop and withdraw informed consent whenever they required. The researcher carried out the study with respect and concern for the human welfare and dignity of everyone. The researcher operated in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP). The study protocol was approved by the ethics committee, The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand. The approval number was IRB No. 233/61



## CHAPTER 4

### RESULTS

#### 4.1 Patient's characteristics

Thai advanced non-small-cell lung cancer patients, treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimen at KCMH, Bangkok, Thailand, during June 2018 to December 2018, were recruited by using purposive sampling technique. Sixty-two patients met the eligibility criteria. Four patients were excluded because of their refusal and loss to follow-up after first cycle chemotherapy. Therefore, a total of 58 patients were enrolled to the study.

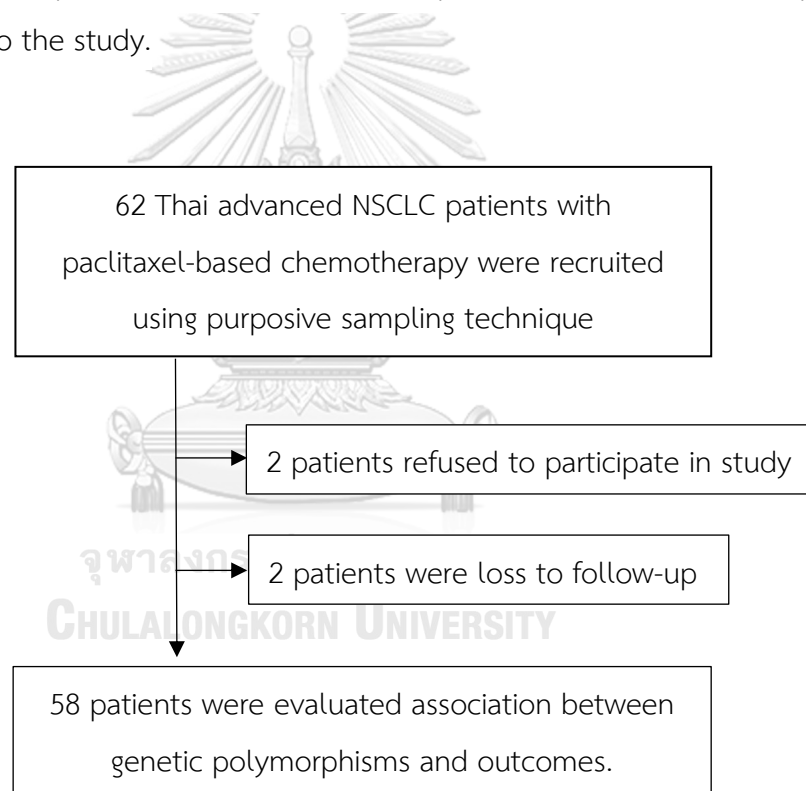


Figure 6 Patient enrollment

Table 6 Patients' characteristics

Characteristics	Number (%)
<b>Patients</b>	<b>58</b>
<b>Age (years) [median (range)]</b>	60 (28,80)
[Average]	58.86 ± 8.81
<b>Gender</b>	
Male	28 (48.3)
Female	30 (51.7)
<b>Initial stage</b>	
IIIb	11 (19.0)
IV	47 (81.0)
<b>ECOG performance status</b>	
0	2 (3.4)
1	52 (89.7)
2	4 (6.9)
<b>Histology</b>	
Adenocarcinoma	51 (87.9)
Squamous cell carcinoma	3 (5.2)
Large cell/undifferentiated carcinoma	2 (3.45)
Others	2 (3.45)
<b>Smoking status</b>	
Smoker	27 (46.6)
Non-smoker	31 (53.4)
<b>Family history</b>	
Yes	15 (25.8)
No	43 (74.2)
<b>Regimen</b>	
Paclitaxel/Carboplatin	49 (84.5)
Paclitaxel/Carboplatin/Bevacizumab	2 (3.4)
Paclitaxel weekly	7 (12.1)

The average age of the patient was  $58.86 \pm 8.81$  years old. The median age of them was 60 years old (range, 28 - 80 years). The proportion of female resembled male. Thirty females accounted for 51.7% and 28 males accounted for 48.3%. Most of patients had stage IV NSCLC (47 patients or 81.0%). Almost patients (54 patients) had good performance status (ECOG PS score 0-1). The most common histological type in this study was adenocarcinoma which found in 51 patients (87.9%). Thirty-one patients were non-smoking, accounted for 53.4% similar to smoking patients. One quarter of patients had family history with cancer. The most commonly used regimen was paclitaxel 175-200 mg/m<sup>2</sup> combined with carboplatin AUC 5-6 mg/ml/min every 3 weeks (49 patients or 84.5%). Patient's characteristics and clinical information were shown in Table 6.

Most of patients received 4 cycles of chemotherapy. And the second was 6 cycles, as shown in table 7.

Table 7 Number of chemotherapy cycles

Number of cycles	N	%
2	4	6.9
3	2	3.4
4	22	37.9
5	6	10.3
6	19	32.8
7	1	1.7
8	2	3.4
9	2	3.4

#### 4.2 Tumor response

The primary endpoint in this study was a tumor response that classified by using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Fifty-eight patients were evaluated for tumor response. The stable disease had the highest proportion that was found in 24 patients or 41.4%. Then, partial response and progression disease were



found in 18 and 16 patients or 31.0% and 27.6%, respectively. While no patient had complete response.

Patients were classified into 2 groups based on their clinical response as responder and non-responder. The responder was a patient who had CR or PR. And the non-responder was a patient who had SD or PD. Of the 58 patients, the overall response rate of this study was 31.0%. 18 (31.0%) patients were responder and 40 patients (69.0%) were non-responder. In term of clinical benefit, outcome that defined as non-progression disease or CR+PR+SD categories, 42 (72.4%) patients achieved clinical benefit. Sixteen (27.6%) patients had disease progression. The data were shown in table 8.

Table 8 Tumor response

Response	N	%	Clinical response		Clinical benefit	
			N	%	N	%
Complete response (CR)	0	0.0	18	31.0	42	72.4
Partial response (PR)	18	31.0				
Stable disease (SD)	24	41.4	40	69.0	16	27.6
Progression disease (PD)	16	27.6				

There were no significantly differences in clinical response rates among patients' characteristic factors such as gender, age, ECOG PS, initial stage, smoking status, family history, and regimen. Furthermore, clinical benefit was not significantly associated with any factors. The information was displayed in table 9 and 10.

Table 9 Association between patients' characteristic and clinical response

Characteristics	N	Clinical response		$\chi^2$ value	P-value
		CR+PR (%)	SD+PD (%)		
<b>Gender</b>				0.031	0.860
Male	28	9 (32.1)	18 (67.9)		
Female	30	9 (30.0)	21 (70.0)		
<b>Age</b>				0.153	0.695
< 60 years	28	8 (28.6)	20 (71.4)		
≥ 60 years	30	10 (33.3)	20 (66.7)		
<b>ECOG PS</b>				0.073	0.787
0-1	54	17 (31.5)	37 (68.5)		
2	4	1 (25.0)	3 (75.0)		
<b>Initial stage</b>				1.319	0.251
IIIb	11	5 (45.5)	6 (54.5)		
IV	47	13 (27.7)	34 (72.3)		
<b>Smoking status</b>				0.047	0.829
Smoker	27	8 (29.6)	19 (70.4)		
Non-smoker	31	10 (32.3)	21 (67.7)		
<b>Family history</b>				0.180	0.671
Yes	15	4 (22.7)	11 (77.3)		
No	43	14 (43.8)	29 (56.2)		
<b>Histology</b>				2.535	0.111
Adenocarcinoma	51	14 (27.5)	37 (72.5)		
Non-adenocarcinoma	7	4 (57.1)	3 (42.9)		
<b>Regimen</b>				0.895	0.344
Paclitaxel/Carboplatin (175 mg/m <sup>2</sup> , AUC5-6)	49	14 (28.6)	35 (71.4)		
Others	9	4 (44.4)	5 (55.6)		

Table 10 Association between patients' characteristic and clinical benefit

Characteristics	N	Clinical benefit		$\chi^2$ Value	P-value
		CR+PR+SD (%)	PD (%)		
<b>Gender</b>				0.026	0.871
Male	28	20 (71.4)	8 (28.6)		
Female	30	22 (73.3)	8 (26.7)		
<b>Age</b>				0.563	0.453
< 60 years	28	19 (67.9)	9 (32.1)		
≥ 60 years	30	23 (76.7)	7 (23.3)		
<b>ECOG PS</b>				0.014	0.905
0-1	54	39 (72.2)	15 (27.8)		
2	4	3 (75.0)	1 (25.0)		
<b>Initial stage</b>				0.601	0.438
IIIb	11	9 (81.8)	2 (18.2)		
IV	47	33 (70.2)	14 (29.8)		
<b>Smoking status</b>				0.835	0.361
Smoker	27	18 (66.7)	9 (33.3)		
Non-smoker	31	24 (77.4)	7 (22.6)		
<b>Family history</b>				1.561	0.212
Yes	15	9 (60.0)	6 (40.0)		
No	43	33 (76.7)	10 (23.3)		
<b>Histology</b>				3.033	0.082
Adenocarcinoma	51	35 (68.6)	16 (31.4)		
Non-adenocarcinoma	7	7 (100.0)	0 (0.0)		
<b>Regimen</b>				0.176	0.675
Paclitaxel/Carboplatin (175 mg/m <sup>2</sup> , AUC5-6)	49	36 (73.5)	13 (26.5)		
Others	9	6 (66.7)	3 (33.3)		

In this study, there were 49 patients treated with paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)/carboplatin (AUC5-6) regimen. The results showed that patient with a family history of cancer had significantly greater disease progression compared with patients with no family history of cancer 6.75 times (95% CI 1.67-27.34, *P*-value = 0.005). Data was presented in table 11

Table 11 Association between patient's characteristic and clinical benefits in patients treated with paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)/carboplatin (AUC5-6) (N = 49)

Characteristics	Clinical benefit		Odds Ratio	95% CI		<i>P</i> -value
	CR+PR+SD	PD		Lower	Upper	
	N (%)	N (%)				
<b>Gender</b>						
male	16 (69.6)	7 (30.4)	1.46	0.41	5.21	0.75
female	20 (76.9)	6 (23.1)	1			
<b>Initial stage</b>						
IIIb	6 (100.0)	0 (0.0)	N/A	N/A	N/A	0.12
IV	30 (69.8)	13 (30.2)				
<b>ECOG PS</b>						
0-1	33 (71.7)	13 (28.3)	N/A	N/A	N/A	0.28
2	3 (100.0)	0 (0.0)				
<b>Histology</b>						
Adenocarcinoma	31 (70.5)	13 (29.5)	N/A	N/A	N/A	0.37
SCC	2 (100.0)	0 (0.0)				
Others	3 (100.0)	0 (0.0)				
<b>Smoking status</b>						
Smoker	14 (63.6)	8 (36.4)	2.51	0.68	9.25	0.20
Non-smoker	22 (81.5)	5 (18.5)	1			
<b>Family history</b>						
Yes	(50.0) 9	(50.0) 9	6.75	1.67	27.34	0.005*
No	27 (87.1)	4 (12.9)	1			

### 4.3 Genotypic distribution

Genetic polymorphisms of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5* were analyzed from 58 patient's DNA. Allele frequencies, genotypic frequencies and test of Hardy-Weinberg equilibrium were reported in table 12.

*SLCO1B3* polymorphism 699G>A (rs7311358), allele frequency of A was 72.4%. For genotype frequency, we found the homozygous wild type (GG), heterozygous variant (GA) and homozygous variant (AA) at 5.2%, 44.8%, and 50.0%, respectively.

*ABCB1* polymorphism, 2677G>T (rs2032582), allele frequency of T was 40.5%. We found only 3 genotypes of *ABCB1* polymorphism which were homozygous wild type GG (37.9%), heterozygous variant GT (43.1%) and homozygous variant TT (19.0%).

*CYP3A5* polymorphism 6986A>G (rs776746), allele frequency of G was 67.2%. For genotype frequency, we found the homozygous wild type (AA), heterozygous variant (AG) and homozygous variant (GG) at 6.9%, 51.7%, and 41.4%, respectively.

In this study, the genotypic distribution of *SLCO1B3* 699G>A, *ABCB1* 2677G>T, and *CYP3A5* polymorphism 6986A>G were in Hardy-Weinberg equilibrium. The expected genotype frequencies were nearly observed genotype frequencies.



Table 12 Allele frequency and genotype frequency

Gene	Allele	58 * 2 allele		Genotype	N	%	Expected (HWE)	P-value
		N	%					
<i>SLCO1B3</i>	G	32	27.6	GG	3	5.2	4.4	$P = 0.353$
				GA	26	44.8	23.2	
	A	84	72.4	AA	29	50.0	30.4	
<i>ABCB1</i>	G	69	59.5	GG	22	37.9	20.5	$P = 0.420$
				GT	25	43.1	28.0	
	T	47	40.5	TT	11	19.0	9.5	
				GA	0	0	0	
	A	0	0	TA	0	0	0	
				AA	0	0	0	
<i>CYP3A5</i>	A	38	32.8	AA	4	6.9	6.2	$P = 0.328$
				AG	30	51.7	25.6	
	G	78	67.2	GG	24	41.4	26.2	

#### 4.4 Effect of genetic polymorphisms and clinical response

The association between genetic polymorphisms and clinical response was evaluated in 58 patients. For *SLCO1B3*, patient with heterozygous variant (GA) had higher clinical response rate compared with other genotypes (42.3% vs 0.0% vs 24.1%), but there was no significantly association between *SLCO1B3* polymorphism and clinical response. Similarly, clinical response rate of *CYP3A5* polymorphism was higher in patient with heterozygous variant compared with other genotypes (33.3% vs 25.0% vs 29.5%), whereas statistical association between *CYP3A5* polymorphism and clinical response was not found. Furthermore, genetic polymorphism of *ABCB1* did not impact on clinical response. Though patient with homozygous wild type of *ABCB1* 2677G>T represented better clinical response rate compared with variants (40.9% vs 20.0% vs 36.4%). The information presented in table 13.

Table 13 Association between genetic polymorphisms and clinical response (N=58)

Gene	Genotype	N	Clinical response		$\chi^2$ value	P-value
			CR+PR (%)	SD+PD (%)		
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	0 (0.0)	3 (100.0)	3.538	0.170
	GA	26	11 (42.3)	15 (57.7)		
	AA	29	7 (24.1)	22 (75.9)		
	GA+AA	55	18 (32.7)	37 (67.3)	1.424	0.233
	GG+GA	29	11 (37.9)	18 (62.1)	1.289	0.256
<i>ABCB1</i>	GG	22	9 (40.9)	13 (59.1)	2.570	0.277
	GT	25	5 (20.0)	20 (80.0)		
	TT	11	4 (36.4)	7 (63.6)		
	GT+TT	36	9 (25.0)	27 (75.0)	1.615	0.204
	GG+GT	47	14 (29.8)	33 (70.2)	0.180	0.671
<i>CYP3A5</i>	AA	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0.181	0.913
	AG	30	10 (33.3)	20 (66.7)		
	GG	24	7 (29.2)	17 (70.8)		
	AG+GG	54	17 (31.5)	37 (68.5)	0.086	0.769
	AA+AG	34	11 (32.4)	23 (67.6)	0.067	0.796

In term of clinical benefit, patients with homozygous variant of *SLCO1B3* polymorphism had worse disease progression rate compared with patient with other genotypes (34.5% vs 0.0% vs 23.1%). Similar to *ABCB1* polymorphism which homozygous variant carriers had the highest disease progression rate compared with other genotypes (36.4% vs 27.3% vs 24.0%). However, the significantly association between both genetic polymorphisms and clinical benefit were not observed. Moreover, clinical benefit was not associated with *CYP3A5* polymorphism. The disease progression rate of *CYP3A5* expressers and *CYP3A5* non-expressers were 29.4% and 25.0%, respectively, as shown in Table 14.

Table 14 Association between genetic polymorphisms and clinical benefit (N=58)

Gene	Genotype	N	Clinical benefit		$\chi^2$ value	P-value
			CR+PR+SD (%)	PD (%)		
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	3 (100.0)	0 (0.0)	2.098	0.350
	GA	26	20 (76.9)	6 (23.1)		
	AA	29	19 (65.5)	10 (34.5)		
	GA+AA	55	39 (70.9)	16 (29.1)	1.205	0.272
	GG+GA	29	23 (79.3)	6 (20.7)	1.381	0.240
<i>ABCB1</i>	GG	22	16 (72.7)	6 (27.3)	0.586	0.746
	GT	25	19 (76.0)	6 (24.0)		
	TT	11	7 (63.6)	4 (36.4)		
	GT+TT	36	26 (72.2)	10 (27.8)	0.002	0.967
	GG+GT	47	35 (74.5)	12 (25.5)	0.524	0.469
<i>CYP3A5</i>	AA	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0.181	0.913
	AG	30	21 (70.0)	9 (30.0)		
	GG	24	18 (75.0)	6 (25.0)		
	AG+GG	54	39 (72.2)	15 (27.8)	0.004	0.951
	AA+AG	34	24 (70.6)	10 (29.4)	0.137	0.711

In addition, the combinations of genetic polymorphisms were investigated for clinical outcomes. We did not find any significant association between combined genetic polymorphisms of these genotypes with treatment response or clinical benefit.

#### 4.5 Adverse events

All patients were evaluated for adverse events after chemotherapy. Four (6.9%) patients had delayed schedule of chemotherapy. Three of them had severe neutropenia. This adverse event had occurred after 2 cycles (1 patient) and 5 cycles (2 patients). And a patient had upper gastrointestinal bleeding (UGIB) with decreased hematocrit. Nevertheless, all of them could continue chemotherapy. Because of adverse events such as neuropathy, weight loss, hypersensitivity reaction and fatigue,



six (10.3%) patients were reduced dose of chemotherapy. However, delayed schedule and reduced dose of chemotherapy were not associated with response outcomes as presented in table 15 and 16.

Table 15 Association between chemotherapy factors and clinical response

Factor	N	Treatment Response		$\chi^2$ value	P-value
		CR+PR (%)	SD+PD (%)		
Delayed schedule of chemotherapy				0.676	0.584
Yes	4	2 (50.0)	2 (50.0)		
No	54	16 (29.6)	38 (70.4)		
Reduced dose of chemotherapy				0.010	1.000
Yes	6	2 (33.3)	4 (66.7)		
No	52	16 (30.8)	36 (69.2)		

Table 16 Association between chemotherapy factors and clinical benefit

Factor	N	Clinical benefit		$\chi^2$ value	P-value
		CR+PR+SD (%)	PD (%)		
Delayed schedule of chemotherapy				1.536	0.335
Yes	4	4 (100.)	0 (0.0)		
No	54	38 (70.4)	16 (29.6)		
Reduced dose of chemotherapy				0.170	1.000
Yes	6	4 (66.7)	2 (33.3)		
No	52	38 (73.1)	14 (26.9)		

Table 17 Incidences of adverse events and grading

Adverse event	All grade N (%)	Grade			
		1 [N (%)]	2 [N (%)]	3 [N (%)]	4 [N (%)]
<b>Hematologic adverse event</b>					
Anemia	40 (69.0)	19 (47.5)	14 (35.0)	7 (17.5)	0 (0.0)
Neutropenia	24 (41.4)	9 (37.5)	10 (41.7)	4 (16.7)	1 (4.2)
Thrombocytopenia	10 (17.2)	9 (90.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Leukopenia	10 (17.2)	4 (40.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>Non-hematologic adverse event</b>					
Peripheral neuropathy	38 (65.5)	31 (81.6)	5 (13.2)	2 (5.3)	0 (0.0)
Nausea and vomiting	17 (29.3)	10 (58.8)	7 (41.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight loss	16 (27.6)	13 (81.2)	2 (12.5)	1 (6.2)	0 (0.0)
Hypersensitivity	7 (12.1)	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	7 (12.1)	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	7 (12.1)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral mucositis	3 (5.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alopecia	3 (5.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastric hemorrhage	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Fatigue	1 (1.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anorexia	1 (1.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	1 (1.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hiccup	1 (1.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fever	1 (1.7)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The incidences of adverse event and toxicity grading were summarized in table 17. The symptoms of adverse events were assessed after first cycle of chemotherapy by using laboratory results and patients' interview. The CTCAE version 4.03 was used as criteria for severity evaluation. In this study, anemia was the most common of hematologic adverse events. All grade anemia had occurred 69%, and 7 (17.5%) patients had grade 3 anemia. Then, the incidence of all grade neutropenia,

thrombocytopenia and leukopenia were 41.4%, 17.2% and 17.2%, respectively. Severe neutropenia was found in 5 (20.9%) patients among 24 patients and one (4.2%) of them experienced grade 4 neutropenia. In addition, 1 (10%) out of 10 patients had grade 3 thrombocytopenia. While, all cases of leukopenia were mild toxicity.

For non-hematologic adverse event, the highest incidence was peripheral neuropathy. It was observed in 38 (65.5%) patients, and 2 (5.3%) patients out them had severe peripheral neuropathy (grade 3). The second was nausea and vomiting, which found in 17 (29.3%) patients with mild symptoms. Sixteen patients (27.6%) had weight loss, 1 of them reached grade 3 severity. Hypersensitivity reactions, rash and myalgia were similarly found as mild adverse event in 7 (12.1%) patients. Oral mucositis was the same incidence as alopecia that they were recorded in 3 (5.2%) patients. While uncommon non-hematologic adverse events as bleeding, fatigue, anorexia, pain, hiccup and fever were similarly found in 1 (1.7%) patient. Moreover, a patient with grade 3 gastric hemorrhage had delayed schedule of chemotherapy.

#### 4.6 Association between patients' characteristics and adverse events

Patients' characteristics and the occurrence of adverse events were explored for the association. Peripheral neuropathy was associated with initial stage (95%CI 1.770-34.169,  $P=0.005$ ) and smoking status (95%CI 1.028-9.864,  $P=0.041$ ). Initial stage IV and non-smoker were risk factors for peripheral neuropathy. Likewise, nausea and vomiting significantly associated with smoking status (95%CI 1.156-14.924,  $P=0.024$ ) and gender (95%CI 1.274-16.525,  $P=0.015$ ). Female and non-smoker had higher risk for emetic adverse event. Regimen, paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin AUC5-6 every 3 weeks, was related to incidence of leukopenia (95%CI 1.195-27.500,  $P=0.039$ ) compared with other regimens. Results of association are presented in table 18.

Table 18 Association between patients' characteristic and adverse events

Characteristic	N	Neuropathy		P-value	Odds Ratio	95% CI	
		No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<b>Initial stage</b>							
IIIb	11	8(72.7)	3(27.3)	0.005*	7.778	1.770	34.169
IV	47	12(25.5)	35(74.5)				
<b>Smoking status</b>							
Smoker	27	13(48.1)	14(51.9)	0.041*	3.184	1.028	9.864
Non-smoker	31	7(22.6)	24(77.4)				
		<b>Nausea and vomiting</b>					
		No (%)	Yes (%)				
<b>Smoking status</b>							
Smoker	27	23(85.2)	4(14.8)	0.024*	4.153	1.156	14.924
Non-smoker	31	18(58.1)	13(41.9)				
<b>Gender</b>							
Male	28	24(85.7)	4(14.3)	0.015*	4.588	1.274	16.525
Female	30	17(56.7)	13(43.3)				
		<b>Leukopenia</b>					
		No (%)	Yes (%)				
<b>Regimen</b>							
Paclitaxel/Carboplatin (175 mg/m <sup>2</sup> , AUC5-6)	49	43(87.8)	6(12.2)	0.039*	5.733	1.195	27.500
Others	9	5(55.6)	4(44.4)				

#### 4.7 Effects of genetic polymorphisms and adverse events

The association between polymorphism of *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* and adverse events in advanced NSCLC patients treating with paclitaxel-based chemotherapy was explored. Genetic polymorphism of *ABCB1* was related to adverse

events. The occurrence of hematologic toxicity and gastrointestinal toxicity were significantly associated with *ABCB1* polymorphism. Patient with GG/GT genotype (36.2%) had higher emetic rate compared with homozygous variant TT genotype (0.0%) ( $P=0.024$ ). Similarly, incidence of anemia was statistically greater in patient with GG/GT genotype (76.6%) compared with homozygous variant TT genotype (36.4%) ( $P=0.025$ ). Whereas, *SLCO1B3* and *CYP3A5* polymorphism were not associated with the rate of adverse events such as hematologic adverse events, gastrointestinal adverse events, peripheral neuropathy, and weight loss as presented in table 19-25.

Table 19 Association between genetic polymorphisms and anemia

Gene	Genotype	N	Anemia		P-value	Odds Ratio	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	0(0.0)	3 (100.0)	0.168	N/A	N/A	N/A
	GA	26	6 (23.1)	20 (76.9)				
	AA	29	12 (41.4)	17 (58.6)				
	GA+AA	55	18(32.7)	37(67.3)	0.545	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	12(41.4)	17(58.6)	0.089	0.370	0.115	1.183
<i>ABCB1</i>	GG	22	4(18.2)	18(81.8)	0.026*	N/A	N/A	N/A
	GT	25	7(28.0)	18(72.0)				
	TT	11	7(63.6)	4(36.4)	0.098	2.864	0.801	10.237
	GT+TT	36	14(38.9)	22(61.1)				
	GG+GT	47	11(23.4)	36(76.6)				
<i>CYP3A5</i>	AA	4	2(50.0)	2(50.0)	0.695	N/A	N/A	N/A
	AG	30	9(30.0)	21(70.0)				
	GG	24	7(29.2)	17(70.8)				
	AG+GG	54	16(29.6)	38(70.4)	0.395	0.421	0.054	3.255
	AA+AG	34	11(32.4)	23(67.6)	0.796	1.161	0.373	3.618

Table 20 Association between genetic polymorphisms and neutropenia

Gene	Genotype	N	Neutropenia		P-value	Odds Ratio	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	2(66.7)	1(33.3)	0.792	N/A	N/A	N/A
	GA	26	14(53.8)	12(46.2)				
	AA	29	18(62.1)	11(37.9)				
	GA+AA	55	32(58.2)	23(41.8)	1.000	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	26(55.2)	13(44.8)	0.594	0.752	0.264	2.145
<i>ABCB1</i>	GG	22	15(68.2)	7(31.8)	0.508	N/A	N/A	N/A
	GT	25	13(52.0)	12(48.0)				
	TT	11	6(54.5)	5(45.5)				
	GT+TT	36	19(52.8)	17(47.2)	0.248	0.522	0.172	1.583
	GG+GT	47	28(59.6)	19(40.4)	0.760	1.228	0.327	4.607
<i>CYP3A5</i>	AA	4	3(75.0)	1(25.0)	0.484	N/A	N/A	N/A
	AG	30	19(63.3)	11(36.7)				
	GG	24	12(50.0)	12(50.0)				
	AG+GG	54	31(57.4)	23(42.6)	0.491	0.449	0.044	4.602
	AA+AG	34	22(64.7)	12(35.3)	0.263	1.833	0.632	5.320

Table 21 Association between genetic polymorphisms and thrombocytopenia

Gene	Genotype	N	Thrombocytopenia		P-value	OR	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	3(100.0)	0(0.0)	0.192	N/A	N/A	N/A
	GA	26	19(73.1)	7(26.9)				
	AA	29	26(89.7)	3(10.3)				
	GA+AA	55	45(81.8)	10(18.2)	0.417	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	22(75.9)	7(24.1)	0.164	0.363	0.084	1.572
<i>ABCB1</i>	GG	22	17(77.3)	5(22.7)	0.236	N/A	N/A	N/A
	GT	25	20(80.0)	5(20.0)				
	TT	11	11(100.0)	0(0.0)				
	GT+TT	36	31(86.1)	5(13.9)	0.481	1.824	0.462	7.201
	GG+GT	47	37(78.7)	10(21.3)	0.093	N/A	N/A	N/A
<i>CYP3A5</i>	AA	4	4(100.0)	0(0.0)	0.369	N/A	N/A	N/A
	AG	30	23(76.7)	7(23.3)				
	GG	24	21(87.5)	3(12.5)				
	AG+GG	54	44(81.5)	10(18.5)	1.000	N/A	N/A	N/A
	AA+AG	34	27(79.4)	7(20.6)	0.422	0.551	0.127	2.391

OR; Odds Ratio

Table 22 Association between genetic polymorphisms and leukopenia

Gene	Genotype	N	Leukopenia		P-value	Odds Ratio	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	3(100.0)	0(0.0)	0.192	N/A	N/A	N/A
	GA	26	19(73.1)	7(26.9)				
	AA	29	26(89.7)	3(10.3)				
	GA+AA	55	45(81.8)	10(18.2)	1.000	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	22(75.9)	7(24.1)	0.164	0.363	0.084	1.572
<i>ABCB1</i>	GG	22	17(77.3)	5(22.7)	0.236	N/A	N/A	N/A
	GT	25	20(80.0)	5(20.0)				
	TT	11	11(100.0)	0(0.0)				
	GT+TT	36	31(86.1)	5(13.9)	0.481	1.824	0.462	7.201
	GG+GT	47	37(78.7)	10(21.3)	0.182	N/A	N/A	N/A
<i>CYP3A5</i>	AA	4	4(100.0)	0(0.0)	0.338	N/A	N/A	N/A
	AG	30	26(86.7)	4(13.3)				
	GG	24	18(75.0)	6(25.0)				
	AG+GG	54	44(81.5)	10(17.2)	0.344	N/A	N/A	N/A
	AA+AG	34	30(88.2)	4(11.8)	0.189	2.500	0.620	10.073



Table 23 Association between genetic polymorphisms and peripheral neuropathy

Gene	Genotype	N	Peripheral neuropathy		P-value	Odds Ratio	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	1(33.3)	2(66.7)	0.999	N/A	N/A	N/A
	GA	26	9(34.6)	17(65.4)				
	AA	29	10(34.5)	19(65.5)				
	GA+AA	55	19(34.5)	36(65.5)	1.000	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	10(34.5)	19(65.5)	1.000	1.000	0.339	2.953
<i>ABCB1</i>	GG	22	9(40.9)	13(59.1)	0.643	N/A	N/A	N/A
	GT	25	7(28.0)	18(72.0)				
	TT	11	4(36.4)	7(63.6)				
	GT+TT	36	19(52.8)	17(47.2)	0.248	0.522	0.172	1.583
	GG+GT	47	16(34.0)	31(66.0)	0.884	0.903	0.230	3.550
<i>CYP3A5</i>	AA	4	2(50.0)	2(50.0)	0.409	N/A	N/A	N/A
	AG	30	12(40.0)	18(60.0)				
	GG	24	6(25.0)	18(75.0)				
	AG+GG	54	18(33.3)	36(66.7)	0.499	0.500	0.065	3.845
	AA+AG	34	14(41.2)	20(58.8)	0.202	2.100	0.666	6.625

Table 24 Association between genetic polymorphisms and nausea and vomiting

Gene	Genotype	N	Nausea/vomiting		P-value	Odds Ratio	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	3(100.0)	0(0.0)	0.111	N/A	N/A	N/A
	GA	26	15(57.7)	11(42.3)				
	AA	29	23(79.3)	6(20.7)				
	GA+AA	55	38(69.1)	17(30.9)	0.548	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	18(62.1)	11(37.9)	0.149	0.427	0.132	1.376
<i>ABCB1</i>	GG	22	14(63.6)	8(36.4)	0.060	N/A	N/A	N/A
	GT	25	16(64.0)	9(36.0)				
	TT	11	11(100.0)	0(0.0)				
	GT+TT	36	27(75.0)	9(25.0)	0.356	0.583	0.185	1.843
	GG+GT	47	30(63.3)	17(36.2)	0.024*	N/A	N/A	N/A
<i>CYP3A5</i>	AA	4	1(25.0)	3(75.0)	0.114	N/A	N/A	N/A
	AG	30	22(73.3)	8(26.7)				
	GG	24	18(75.0)	6(25.0)				
	AG+GG	54	40(74.1)	14(25.9)	0.071	8.571	0.823	89.301
	AA+AG	34	23(67.6)	11(32.4)	0.545	0.697	0.216	2.247

Table 25 Association between genetic polymorphisms and weight loss

Gene	Genotype	N	Weight loss		P-Value	Odds Ratio	95% CI	
			No (%)	Yes (%)			lower	Upper
<i>SLCO1B3</i>	GG	3	3(100.0)	0(0.0)	0.185	N/A	N/A	N/A
	GA	26	16(61.5)	10(38.5)				
	AA	29	23(79.3)	6(20.7)				
	GA+AA	55	39(70.9)	16(29.1)	0.554	N/A	N/A	N/A
	GG+GA	29	19(65.5)	10(34.5)	0.240	0.496	0.152	1.614
<i>ABCB1</i>	GG	22	15(68.2)	7(31.8)	0.709	N/A	N/A	N/A
	GT	25	18(72.0)	7(28.0)				
	TT	11	9(81.8)	2(18.2)				
	GT+TT	36	14(38.9)	22(61.1)	0.098	0.349	0.098	1.248
	GG+GT	47	33(70.2)	14(29.8)	0.701	0.524	0.100	2.741
<i>CYP3A5</i>	AA	4	3(75.0)	1(25.0)	0.357	N/A	N/A	N/A
	AG	30	24(80.0)	6(20.0)				
	GG	24	15(62.5)	9(37.5)				
	AG+GG	54	39(72.2)	15(27.8)	0.905	0.867	0.083	8.999
	AA+AG	34	27(79.4)	7(20.6)	0.156	2.314	0.717	7.473

*SLCO1B3* polymorphism was associated with grade 3 or 4 anemia, patients with AA genotype had lower rate of severe anemia compared with other genotypes ( $P=0.44$ ) which were presented in table 26. Additionally, table 27 presents the association between *CYP3A5* polymorphism and severe peripheral neuropathy. The incidence of grade 3 or 4 peripheral neuropathy was higher in patient with homozygous wild-type (25%) compared with heterozygous variant (3.3%) and homozygous variant (0.0%) ( $P=0.040$ ).

Table 26 Association between *SLCO1B3* polymorphism and severity of anemia

<i>SLCO1B3</i> Genotype	N	Toxicity grade of Anemia		P- value	Odds Ratio	95% CI	
		0-2 N (%)	3-4 N (%)			lower	Upper
		GG+GA	29				
AA	29	28 (96.6)	1 (3.4)				

Table 27 Association between *CYP3A5* polymorphism and severity of peripheral neuropathy

<i>CYP3A5</i> Genotype	N	Toxicity grade of Neuropathy		P- value	Odds Ratio	95% CI	
		0-2 N (%)	3-4 N (%)			lower	Upper
		AA	4				
AG	30	29 (96.7)	1 (3.3)				
GG	24	24 (100.0)	0 (0.0)				

## CHAPTER 5

### DISCUSSIONS

The primary objective of this cohort study was to investigate the effects of *SLCO1B3*, *ABCB1*, and *CYP3A5* polymorphisms on clinical response of paclitaxel containing chemotherapy regimen in Thai advanced non-small-cell lung cancer patients. For the secondary objective, the researcher interested in adverse event that associated with these genetic polymorphisms.

#### 5.1 Prevalence of genetic polymorphism

##### Prevalence of *SLCO1B3* polymorphism rs7311358 (699G>A)

Previous reports showed that allele A frequency of Asian, Caucasian and Mexican were approximately 80% (16, 49) whereas African-American and Ghanaian groups were approximately 40% (16). This study found that the prevalence of *SLCO1B3* 699G>A, allele A frequency, was 72.4%. Similar to previous studies in Asian, Han-Chinese population and Korean population which reported allele A frequency as 72.5% (58) and 71.1% (17). Moreover, we found frequency of homozygous wild-type, heterozygous variant and homozygous variant at 5.2%, 44.8% and 50.0%, respectively. This is the first report of *SLCO1B3* polymorphism in Thai NSCLC.

##### Prevalence of *ABCB1* polymorphism rs2032582 (2677G>T/A)

The prevalence of *ABCB1* 2677G>T/A which found in this study was not different from previous studies in Thai patient. We found the frequency of T allele was 40.5% and this study did not find an allele A. Similarity, Chaikan and colleagues reported T allele proportion was 45.0% and A allele was not reported (59). Sudchada and colleagues found A allele frequency at 3.5% (60). Whereas, Nuntamool and colleagues indicated that proportion of T allele and A allele were 36.6% and 11.0% (61). When compared with other ethnics, Wolking and colleagues indicated that

proportion of T allele in Asian, Caucasian and African-American were 45.0%, 46.4% and 10.0%, respectively. Prevalence of *ABCB1* polymorphism 2677G>T/A in Thai, Asian and Caucasian were similar. Whereas, this variant allele frequency was higher compared to African-American. In addition, we found frequency of homozygous wild-type, heterozygous variant and homozygous variant at 37.9%, 43.1% and 19.0%, respectively.

### **Prevalence of *CYP3A5* polymorphism rs776746 (6986A>G)**

Many previous publications reported the prevalence of *CYP3A5* 6986A>G in Thai population. Supanya and colleagues demonstrated that the frequency of allele G in Thai population was 66% (56) similar to our study. We found the frequency of variant allele G was 67.2%. The frequency of allele G or *CYP3A5*\*3 in Asian population including Japan and Chinese were 79.4% (18) and 73.8% (25) which close to this study finding. A lot of evidences were shown that variant of *CYP3A5* gene vary depending on ethnicity. The Caucasian showed higher prevalence of *CYP3A5*\*3 which approximately 90% (18, 23, 62). Whereas, the allelic frequency of *CYP3A5*\*3 in African-American was lower which approximately 33% (62). Moreover, we found frequency of homozygous wild-type, heterozygous variant and homozygous variant at 6.9%, 51.7% and 42.4%, respectively. Our result presented that *CYP3A5* non-expresser, the patient with homozygous variant of *CYP3A5*\*3 decreasing *CYP3A5* function, was found 42.4% similar to previous reports that *CYP3A5* non-expresser in Thai, Chinese and Japanese were 46% (56), 58% (25) and 68.5% (18), respectively, which differed from Caucasian and African-American.

## **5.2 Effect of genetic polymorphisms on response outcomes**

### **Treatment response**

In this study, clinical response is a primary outcome that classified using RECIST criteria. Among 58 advanced NSCLC patient with paclitaxel-based chemotherapy treatment, 18 responders achieved partial response. The response rate was 31.0% similar to 29.9% in Korean advanced NSCLC treating with paclitaxel plus carboplatin

(17). Whereas, in Han Chinese, study found higher response rate at 40.2% (25). Furthermore, previous study reported response rate in Caucasian was 36% (23). Our results found that stable disease was the highest proportion (41.4%) while no patient had a complete response. It might be due to most of patients in this study were stage IV (87.8%) patients, who had more severe disease. For clinical benefit that defined as CR+PR+SD, 72.4% of advanced NSCLC patients with paclitaxel-based chemotherapy achieved benefit in current report.

We did not find the association between patients' factors and response outcomes. Interestingly, in subgroup of patient treated with paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin AUC 5-6 demonstrated that patient with a family history of cancer had significantly greater disease progression 6.75 times compared with patient with no family history of cancer.

#### ***SLCO1B3* polymorphism rs7311358 (699G>A)**

Among 58 patients were evaluated for SNPs in *SLCO1B3* 699G>A which mutation might affect to hepatic uptake of paclitaxel transportation. In vitro, *SLCO1B3* polymorphism significantly impacted on transport activity of paclitaxel (20, 21). Some studies reported that SNPs in *SLCO1B3* polymorphism impacted on clinical outcomes (16, 21, 63). However, our study did not find the association between *SLCO1B3* polymorphisms and clinical response/clinical benefit in accordance with Smith and colleagues which suggested that pharmacokinetic of paclitaxel was not associated with SNPs and haplotypes in *SLCO1B3* polymorphism (16). Moreover, Park and colleagues did not find the association neither (17). Although, patient with GA genotype showed higher clinical response rate compared with other genotypes, there was no statistically association. It seemed that polymorphism of *SLCO1B3* 699G>A could not predict clinical response in advanced NSCLC.

#### ***ABCB1* polymorphism rs2032582 (2677G>T/A)**

Several publications reported that variant of *ABCB1* 2677G>A is possibly impact on clinical response and pharmacokinetics of paclitaxel (17, 22, 51, 52, 54, 64, 65) .

This study, we did not find the association of *ABCB1* polymorphism with clinical response or clinical benefit. Although, evidence suggests that *ABCB1* 2677G>T/A SNP related with efficacy and toxicity of paclitaxel treatment. According to Park and colleagues indicated that advanced NSCLC patient treating with first-line paclitaxel and carboplatin with GG/GA/AA genotype of *ABCB1* 2677G>T/A had shorter PFS compared with TT/TG/TA genotypes (17). Moreover, Greén et al. and Johnatty et al. they found significantly better clinical outcomes, more response and less relapse in patients carrying *ABCB1* 2677G>T/A variant compared to wild-type (51, 52). Seemingly, patient with variant SNPs in *ABCB1* 2677G>T/A had better clinical response compared homozygous wild-type due to the lower mRNA expression and decreased P-gp activity (17, 52, 65).

On the other hand, some reports indicated conflicting results that GG genotype of 2677G>T SNPs was found a decrease of mRNA expression (49, 66). Han Chinese advanced NSCLC patients with the homozygous wild-type of *ABCB1* 2677G>T/A was significantly associated with a better response compared with variants ( $P=0.035$ ). And the 2677G-3435C haplotype had a significantly associated with a better response compared with other haplotypes ( $P=0.015$ ) (49). These findings were concordant with our result that patient with GG genotype of *ABCB1* 2677G>T represented better clinical response rate compared with variants likewise TT genotype showed higher progression disease rate compared with others. However, in this study did not find the effect of *ABCB1* polymorphism on clinical response and clinical benefit.

#### ***CYP3A5* polymorphism rs776746 (6986A>G)**

In this study, the homozygous variant of *CYP3A5*\*3 polymorphism carriers had a lower clinical response rate compared with other genotypes. In contrast, previous study of Jiang and colleagues (25) demonstrated that *CYP3A5 non-expressers* patient presented a significantly better clinical response than *CYP3A5 expresser* (56.45% vs 17.78%;  $P < 0.001$ ). The patient with GG genotype of *CYP3A5*\*3 polymorphism showed a longer overall survival than patients with other genotypes (22.6 months vs 14.4 months,  $P = 0.042$ ). Moreover, patient with GG genotype would benefit from paclitaxel-



based chemotherapy more than patient with AA and AG genotypes (95% CI 0.067-0.416;  $P < 0.001$ ). And they suggested that patient with stage III had a greater response rate than patient with stage IV (OR 3.741, 95% CI 1.612-8.685;  $P = 0.003$ ) (25). In this study 81% of patient were stage IV while patient with stage IV in study of Jiang et al was 66.4%. These could explain the difference of result. In addition, *CYP3A5* polymorphism was found tendency to relate with patient outcomes, overall survival (hazard ratio (HR), 1.64; 95%CI, 0.95 to 2.86;  $P = 0.07$ ) and PFS (HR, 1.56; 95%CI, 0.93 to 2.63;  $P = 0.09$ ) (18).

However, the association between *CYP3A5* polymorphism rs776746 and clinical response in advanced NSCLC patient treated with paclitaxel was not found in this study.

### 5.3 Effects of genetic polymorphism on adverse events

#### Adverse events

58 advanced NSCLC patients were evaluated for adverse event of paclitaxel-based chemotherapy using CTCAE criteria. Our data showed that anemia was the most common hematologic adverse event (69.0%). Grade 3 or 4 anemia were found 12.1% which higher than previous reports. According to Park and colleagues revealed that grade 3 or 4 anemia in South Korean advanced NSCLC patient was found 5.2% (17). This might be due to some patient in our study had previously been treated with other regimen including oral tyrosine kinase inhibitors, while Park et al. studied in naïve patient. Furthermore, grade 3 or 4 neutropenia were found 8.6% which is less than previous study (22.2%)(17). And we had not found severe leukopenia. It is possible that complete blood count test in our study was a routine test which test after nadir period and white blood cell level recovered. For grade 3 or 4 thrombocytopenia was found 1.7% similar to 1.5% in previous report (17).

For non-hematologic adverse event, this study found grade 3 or 4 peripheral neuropathy at 3.4%. Then grade 3 weight loss and grade 3 gastric hemorrhage were found at 1.7%, equally.

### ***SLCO1B3* polymorphism rs7311358 (699G>A)**

We did not find the association of polymorphism of *SLCO1B3* 699G>A and the occurrence of adverse events including hematologic adverse event and non-hematologic adverse event. While, the evidence suggested that *SLCO1B3* mutations associated with toxicity of paclitaxel which increasing toxicity due to paclitaxel uptake was significantly reduced in variant of *SLCO1B3* 699G>A (16, 17, 20, 21). Additionally, patients with homozygous variant of *SLCO1B3* (334T>G, 699G>A) polymorphisms had anemia grade 3 or 4 more than other types, significantly (17). Opposite of this study that the AA genotype had a lower incidence rate of severe anemia compared with other genotypes. This might be due to patients in this study had previously received other treatment such as targeted therapy that affected to incidence rate of severe anemia. Our result found the incidence rate of severe anemia was higher than previous study (12.1% vs 5.2%).

However, our study indicated that SNPs in *SLCO1B3* polymorphism was significant associated with grade 3 or 4 anemia. The publication focuses on this gene in Thai population remain to be investigated

### ***ABCB1* polymorphism rs2032582 (2677G>T/A)**

The adverse events of paclitaxel were associated with genetic polymorphism of *ABCB1* gene (52, 53, 57, 65). According to Sissung et al. demonstrated that the patients having variant both 2677G>T/A and 3435C>T had a higher percent decrease of absolute neutrophil count at nadir than other patients (p-value = 0.02)(53). Whereas, this study showed that incidence of anemia was significantly associated with SNPs in *ABCB1* polymorphism ( $P=0.026$ ) and incidence of anemia was statistically greater in patient with GG/GT genotype (76.6%) compared with homozygous variant TT genotype (36.4%) ( $P=0.025$ ). Similarity, Kim et al. reported that homozygous variants of *ABCB1* 2677G>T/A polymorphism, T/T or T/A or A/A, were risk factors for grade 3/4 hematological toxicities, such as anemia, leukopenia, and neutropenia, adjusted OR, 3.08; 95% CI, 1.12-8.43. SNPs in *ABCB1* polymorphism was significantly associated with the incidence of nausea and vomiting ( $P=0.024$ ). Patient with homozygous variant had

no incidence of nausea and vomiting. In the same way. the patient with GG/GT genotype (36.2%) showed higher emetic rate compared with homozygous variant TT genotype (0.0%) ( $P=0.024$ ) similar to previous study that genetic variant of *ABCB1* 2677G>T/A was associated with gastrointestinal toxicities including nausea, vomiting (54).

#### ***CYP3A5* polymorphism rs776746 (6986A>G)**

The evidences suggested that the *CYP3A5* polymorphism impact on *CYP3A5* functions that influence adverse events (25, 55, 57, 62, 67). In this study indicated that *CYP3A5* polymorphism was statistically associated with incidence of severe peripheral neuropathy. Patients with homozygous wild-type had greater incidence of grade 3 or 4 peripheral neuropathy compared with heterozygous and homozygous variant (25% vs 3.3% vs 0.0%;  $P=0.040$ ). Additionally, the result was confirmed in subgroup of patient with peripheral neuropathy that patient with AA genotype was significantly associated grade 3 or 4 peripheral neuropathy compared with AG and GG genotype (50.0% vs 5.6% vs 0.0%;  $P=0.011$ ). The previous publications recommended that it might be the effect of paclitaxel metabolites in neurons (23, 67) . According to Leskelä et al. that found the association of *CYP3A5\*3* with paclitaxel neurotoxicity ( $P=0.010$ ) and they recommended that *CYP3A5\*3* allele was a significant protective factor for neurotoxicity (HR, 0.51; 95%CI, 1.05 to 2.82;  $p = 0.032$ ) and the increased neurotoxicity of paclitaxel was correlated with allele increasing metabolism of paclitaxel (23). On the other hand, hematologic adverse event such as anemia, neutropenia and thrombocytopenia were not significantly associated with *CYP3A5* polymorphism in this study.

#### **5.4 Conclusion**

We assessed SNPs of *SLCO1B3* rs7311358 (699G>A), *ABCB1* rs2032582 (2677G>T/A) and *CYP3A5* rs776746 (6986A>G) genes in Thai advanced NSCLC for the association with clinical response and adverse event. Our results showed that SNPs of these genes individually or in combination was not affect to response outcome. However, we found the association between *ABCB1* polymorphism was significantly

associated with anemia and nausea/vomiting. SNPs in *SLCO1B3* was significantly associated with grade 3 or 4 anemia. And *CYP3A5* polymorphism was associated with grade 3 or 4 peripheral neuropathy. In addition, patient's factor, smoking status associated with neuropathy and nausea/vomiting whereas gender associated with nausea/vomiting. Initial stage is a disease factor that associated with neuropathy. And chemotherapy regimen was significantly associated with neutropenia.

This study indicated that genetic polymorphism of *SLCO1B3*, *ABCB1* and *CYP3A5* gene associated with hematologic and non-hematologic adverse events in Thai advanced NSCLC patient.



## REFERENCES

1. Organization WH. Cancer fact sheet September 2018 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>].
2. American Cancer Society. Global cancer facts & figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
3. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. The Lancet. 2011;378(9804):1727-40.
4. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2008;83(5):584-94.
5. Attasara P, Buasom R, edited. Hospital-based cancer registration 2009. National cancer institute department of medical services ministry of public health: Rumthai press co.ltd.; 2010.
6. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2556-2560. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2556.
7. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. รายงานประจำปี 2558. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2559.
8. National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guideline in oncology (NCCN guideline) non-small cell lung cancer version 2.2018 [Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)].
9. Novello S, on behalf of the EGC, Barlesi F, on behalf of the EGC, Califano R, on behalf of the EGC, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2016;27(suppl\_5):v1-v27.
10. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Annals of Oncology. 2007;18(2):317-23.

11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(2):92-8.
12. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด. . กรุงเทพฯ: โฆสิตการพิมพ์; 2558.
13. Oshiro C, Marsh S, McLeod H, Carrillo M, Klein T, Altman R. Taxane Pathway. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009;19(12):979-83.
14. Krens SD, McLeod HL, Hertz DL. Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy. *Pharmacogenomics*. 2013;14(5):555-74.
15. Frederiks CN, Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. Genetic polymorphisms and paclitaxel- or docetaxel-induced toxicities: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(10):935-50.
16. Smith NF, Marsh S, Scott-Horton TJ, Hamada A, Mielke S, Mross K, et al. Variants in the SLCO1B3 Gene: Interethnic Distribution and Association with Paclitaxel Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007;81(1):76-82.
17. Park HS, Lim SM, Shin HJ, Cho A, Shin J-G, Lee MG, et al. Pharmacogenetic analysis of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line paclitaxel and carboplatin chemotherapy. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2016;26(3):116-25.
18. Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, et al. Japanese-US Common-Arm Analysis of Paclitaxel Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Model for Assessing Population-Related Pharmacogenomics. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(21):3540-6.
19. Letschert K, Keppler D, Konig J. Mutations in the SLCO1B3 gene affecting the substrate specificity of the hepatocellular uptake transporters OATP1B3 (OATP8). *Pharmacogenetics* 2004;14(7):441-52.
20. Smith NF, Acharya MR, Desai N, William D. Figg, Alex Sparreboom. Identification of *OATP1B3* as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biology & Therapy* 2005;4(8):815-8.

21. Smith NF, Figg WD, Sparreboom A. Role of the liver-specific transporters OATP1B1 and OATP1B3 in governing drug elimination. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2005;1(3):429-45.
22. Lamba JK, Fridley BL, Ghosh TM, Yu Q, Mehta G, P G. Genetic variation in platinating agent and taxane pathway genes as predictors of outcome and toxicity in advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenomics*. 2014;15(12):1565-74.
23. Leskela S, Jara C, Leando- Garcia LJ, Martinez A, Garcia-Donas J, S H. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. *Pharmacogenomics*. 2011;11:121-9.
24. Henningsson A, Marsh S, Loos WJ, Karlsson MO, Garsa A, Mross K, et al. Association of *CYP2C8*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, and *ABCB1* Polymorphisms with the Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(22):8097-104.
25. Jiang LP, Zhu ZT, CY H. Effects of CYP3A5 genetic polymorphism and smoking on the prognosis of non-small-cell lung cancer. *OncoTarget and Therapy* 2016;9:1461-9.
26. World Health Organization. Cancer fact sheet February 2017 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>].
27. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year].
28. Gasperino J, Rom WN. Gender and Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2004;5(6):353-9.
29. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, editors. Cancer in Thailand 1988-1991 IARC technical report no, 16. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1993.
30. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(8):706-14.
31. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111(6):1710-7.

32. สำนักบริหารการจั้ตสรรและชดเชยค่าบริการ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือแนวทางการขอรับค่าใช้จ้ายเพื่อบริการสาธารณสุข กรณีรักษามะเร็งตามโปรโตคอล ปีงบประมาณ 2556 กรุงเทพฯ: สหมิตรพริ้นต้งแอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด; 2556.
33. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-56.
34. 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). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.
35. Tester WJ, Jin PY, Reardon DH, Cohn JB, Cohen MH. Phase II study of patients with metastatic nonsmall cell carcinoma of the lung treated with paclitaxel by 3-hour infusion. *Cancer*. 1997;79:724-9.
36. Gatzemeier U, Heckmayr M, Neuhaus R, Schlüter I, Pawel JV, Wagner H, et al. Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1995;13(3):347.
37. Akerley W, Choy H, Safran H, Sikov W, Rege V, Sambandam S, et al. Weekly paclitaxel in patients with advanced lung cancer: preliminary data from a phase II trial. *Semin Oncol*. 1997;24(4 Suppl 12):S12-0-S-3.
38. Chang AY, Rubins J, Asbury R, Boros L, Hui LF. Weekly paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2001;28(4 Suppl 14):10-3.
39. Okamoto I, Moriyama E, Fujii S, Kishi H, Nomura M, Goto E, et al. Phase II Study of Carboplatin–Paclitaxel Combination Chemotherapy in Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2005;35(4):188-94.
40. Laohavinij S, Maoleekoonpairaj S, Cheirsilpa A, Maneechavakajorn J, Sirachainant E, Arpornvivat W, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1999;26(3):175-85.
41. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non–small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):623-31.



42. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(24):2542-50.
43. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug information handbook international*. 23th ed. Ohio, USA: Lexi-com; 2014-2015.
44. Lee JJ, Swain SM. Peripheral Neuropathy Induced by Microtubule-Stabilizing Agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(10):1633-42.
45. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*. 1971;93(9):2325-7.
46. Torres K, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol-induced Cell Death Are Concentration Dependent. *Cancer Research*. 1998;58(16):3620-6.
47. Jordan MA, Wendell K, Gardiner S, Brent Derry W, Copp H, Wilson L. Mitotic Block Induced in HeLa Cells by Low Concentrations of Paclitaxel (Taxol) Results in Abnormal Mitotic Exit and Apoptotic Cell Death. *Cancer Research*. 1996;56(4):816-25.
48. Sonnichsen DS, Relling MV. Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel. *Clinical Pharmacokinetics*. 1994;27(4):256-69.
49. Pan JH, Han JX, Wu JM, Huang HN, Yu QZ, LJ S. MDR1 single nucleotide polymorphism G2677T/A and haplotype are correlated with response to docetaxel-cisplatin chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Respiration*. 2009;78:49-55.
50. Barbuti AM, Chen Z-S. Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy. *Cancers*. 2015;7(4):2360-71.
51. Gréen H, Söderkvist P, Rosenberg P, Horvath G, Peterson C. *mdr-1* Single Nucleotide Polymorphisms in Ovarian Cancer Tissue: G2677T/A Correlates with Response to Paclitaxel Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(3):854-9.
52. Johnatty SE, Beesley J, Paul J, Fereday S, Spurdle AB, Webb PM, et al. *ABC1* (*MDR 1*) Polymorphisms and Progression-Free Survival among Women with Ovarian Cancer following Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(17):5594-601.

53. Sissung TM, Mross K, Steinberg SM, Behringer D, Figg WD, Sparreboom A, et al. Association of ABCB1 Genotypes with Paclitaxel-mediated Peripheral Neuropathy and Neutropenia. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(17):2893-6.
54. Kim HS, Kim M-K, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Genetic polymorphisms affecting clinical outcomes in epithelial ovarian cancer patients treated with taxanes and platinum compounds: A Korean population-based study. *Gynecologic Oncology*. 2009;113(2):264-9.
55. Hu L, Lv QL, Guo Y, Cheng L, Wu NY, Qin CZ, et al. Genetic variation of CYP3A5 influences paclitaxel/carboplatin-induced toxicity in Chinese epithelial ovarian cancer patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;56(3):349-54.
56. Supanya D, Tassaneeyakul W, Sirivongs D, Pongsukul C, Reungjui S, Avihingsanon Y, et al. Prevalence of CYP3A5 polymorphism in a Thai population. *Thai J Pharmacol*. 2009;31(1):95-7.
57. Marsh S, Paul J, King CR, Gifford G, McLeod HL, Brown R. Pharmacogenetic Assessment of Toxicity and Outcome After Platinum Plus Taxane Chemotherapy in Ovarian Cancer: The Scottish Randomised Trial in Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4528-35.
58. Cai L-L, Huang W-Q, Su Z-Y, Ye H-M, Wang L-S, Wu Y, et al. Identification of two novel genes SLC15A2 and SLCO1B3 associated with maintenance dose variability of warfarin in a Chinese population. *Sci Rep*. 2017;7(1):17379-.
59. Chaikan A CN, Saguenwong N,, Chuchuttaworn C OA, Dickinson L, et al. requencey of functional drug disposition gene polymorphism in Thai population: relevance to antiretroviral drugs. *J Int AIDS Soc*. 2008;11:237.
60. Sudchada P SN, Oo-puthinan S, Kerdpin O Relationship between the 3435C>tTand 2677G>T/A polymorphysms and ABCB1 expression in peripheral blood mononuclear cells extracted from Thai volunteers. *Thai J Genat*. 2011;4(2):139-54.
61. Nuntamool N, Ngamsamut N, Vanwong N, Puangpetch A, Chamnanphon M, Hongkaew Y, et al. Pharmacogenomics and Efficacy of Risperidone Long-Term Treatment in Thai Autistic Children and Adolescents. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2017;121(4):316-24.

62. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature genetics*. 2001;27(4):383-91.
63. Hamada A, Sissung T, Price DK, Danesi R, Chau CH, Sharifi N, et al. Effect of *SLCO1B3* Haplotype on Testosterone Transport and Clinical Outcome in Caucasian Patients with Androgen-Independent Prostatic Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(11):3312-8.
64. Yamaguchi H, Hishinuma T, Endo N, Tsukamoto H, Kishikawa Y, Sato M, et al. Genetic variation in *ABCB1* influences paclitaxel pharmacokinetics in Japanese patients with ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(3):979.
65. Hamidovic A, Hahn K, Kolesar J. Clinical significance of *ABCB1* genotyping in oncology. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16(1):39-44.
66. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant *MDR1* alleles among European Americans and African Americans. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;70(2):189-99.
67. Gréen H, Khan MS, Jakobsen-Falk I, Åvall-Lundqvist E, Peterson C. Impact of *CYP3A5\*3* and *CYP2C8-HapC* on paclitaxel/carboplatin-induced myelosuppression in patients with ovarian cancer. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2011;100(10):4205-9.



## APPENDIX A

## Patient's data and Medical record documentation

No.

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

## 1. ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ                      1) ชาย                      2) หญิง
2. อายุ.....ปี
3. น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร
4. การเปลี่ยนของน้ำหนักในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา
  - 1) เพิ่มขึ้น..... 2) คงที่..... 3) ลดลง.....
5. อาชีพ .....
6. สถานะการสูบบุหรี่
  - 1) สูบ  
ระยะเวลา.....เดือน/ปี ปริมาณ .....มวน/วัน
  - 2) เลิกสูบแล้ว  
ระยะเวลาที่สูบ.....เดือน/ปี ปริมาณ .....มวน/วัน ระยะเวลาที่เลิก.....  
เดือน/ปี
  - 3) ไม่สูบ
  - 4) อยู่ร่วมกับคนสูบบุหรี่เป็นประจำ
7. ประวัติการดื่มสุรา 1) ดื่ม ระยะเวลา.....เดือน/ปี ปริมาณ...../เดือน 2) ไม่ดื่ม
8. ประวัติแพ้ยา อาหาร สารเคมี 1) มี ..... 2) ไม่มี
9. ประวัติการใช้ยาเสริม วิตามิน สมุนไพร 1) มี ..... 2) ไม่มี
10. ประวัติคนในครอบครัวเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง
  - 1) มี มะเร็ง ..... ความสัมพันธ์..... 2) ไม่มี 3) ไม่ทราบ

## 11. โรคประจำตัว

โรคประจำตัว	ระยะเวลา ที่เป็น	การรักษา	ยาที่ใช้
1.	.....ปี ..... เดือน	1) รักษา 2) ไม่รักษา	
2.	.....ปี ..... เดือน	1) รักษา 2) ไม่รักษา	
3.	.....ปี ..... เดือน	1) รักษา 2) ไม่รักษา	
4.	.....ปี ..... เดือน	1) รักษา 2) ไม่รักษา	

## 2. ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา

1. การวินิจฉัย/วันที่.....
2. Histological type
  - 1) Adenocarcinoma
  - 2) Squamous cell carcinoma
  - 3) Large cell/undifferentiated carcinoma
  - 4) Adenosquamous carcinoma
  - 5) Others.....
3. Staging
  - 1) IIIB
  - 2) IV
4. Metastasis sites
  - 1) Brian
  - 2) Bone
  - 3) liver
  - 4) Others.....
5. Previous treatment
  - 1) Yes
    - 1) Surgery
    - 2) Radiotherapy
    - 3) Chemotherapy.....
  - 2) No
6. Treatment regimen .....
7. การรักษาพร้อมหรืออื่น ๆ.....

## 8. Chemotherapy schedule

Data	Cycle 1 ...../...../ .....	Cycle 2 ...../...../ .....	Cycle 3 ...../...../... .	Cycle 4 ...../...../.....	Cycle 5 ...../...../.....	Cycle 6 ...../...../... ..
Weight(kg)						
Height(cm)						
BSA(m <sup>2</sup> )						
ECOG PS						
Dosage regimen						
Pre-med						
Home-med						
Infusion reaction (How/ Management)						
Delay schedule (Why)						

## 3. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Lab test	Normal range	C1	C 2	C 3	C 4	C 5	C 6
		.....	.....	.....	.....	.....	.....
Hb	M 13-17 g/dL						
	W 12-15 g/dL						
Hct	M 39-51%						
	W 36-45%						
WBC	4,500-11,000						
PMN	40-70.9%						
ANC	1,800-7,800						
Platelet	150,000- 450,000						
TB	0.2-1.2 mg/dL						
DB	< 0.5 mg/dL						
AST	5-35 U/L						
ALT	0-40 U/L						
ALP	40-120 U/L						
BUN	7-20 mg/dL						
Cr	0.7-1.2 mg/dL						
Lymphocyte	22.2-43.6%						
Albumin	3.5-5.0 mg/dL						



#### 4. การตอบสนองต่อการรักษา

ผลประเมินการตอบสนองต่อการรักษา	หลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด		
	Cycle ..... วันที่ .....	Cycle ..... วันที่ .....	Cycle ..... วันที่ .....
1) Complete response (CR)			
2) Partial response (PR)			
3) Stable response (SD)			
4) Progression disease (PD)			

#### 5. ผลการตรวจ Genotype

14. Polymorphism of *SLCO1B3* gene in 699G>A, rs7311358

- 1) GG                      2) GA                      3) AA

15. Polymorphism of *ABCB1* gene in 2677G>T/A, rs2032582

- 1) GG            2) GT            3) GA            4) TT            5) AA            6) AT

16. Polymorphism of *CYP3A5* gene in 6986A>G, rs776746

- 1) \*1/\*1            2) \*1/\*3            3) \*3/\*3



แบบบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Symptom	Adverse event grade																			
	Cycle 1				Cycle 2				Cycle 3				Cycle 4				Cycle 5			
	.....				.....				.....				.....				.....			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Injection site reaction																				
Infusion reaction																				
Allergic reaction																				
Anaphylaxis																				
Peripheral motor neuropathy																				
Peripheral sensory neuropathy																				
Myalgia																				
Arthralgia																				
Constipation																				
Insomnia																				
AST increased																				
ALT increased																				
ALK increased																				
Bilirubin increased																				
Creatinine increased																				
Other.....																				

**APPENDIX C**  
**Classified grade of toxicity**

**Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03**

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
1. Neutropenia, Neutrophil count decrease	Neutrophil < LLN to 1500/mm <sup>3</sup>	Neutrophil <1500 to 1000 /mm <sup>3</sup>	Neutrophil <1000 to 500 /mm <sup>3</sup>	Neutrophil <500 /mm <sup>3</sup>
2. Thrombocytopenia, Platelet count decrease	Platelet < LLN to 75,000/mm <sup>3</sup>	Platelet <75,000 to 50,000/mm <sup>3</sup>	Platelet <50,000 to 25,000/mm <sup>3</sup>	Platelet <25,000/mm <sup>3</sup>
3. Anemia	Hemoglobin < LLN to 10.0 g/dl	Hemoglobin < 10.0 to 8.0 g/dl	Hemoglobin < 8.0 g/dl	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
4. Febrile neutropenia			ANC < 1000/mm <sup>3</sup> with a single temperature of > 38.8 degree C or a sustained temperature of ≥ 38 degree C for more than 1 hour	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
5. Infection	Asymptomatic or mild symptoms; Clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
6. Bleeding, hemorrhage, disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings with bleeding	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
7. Dyspepsia	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	Severe symptoms; surgical intervention indicated	-

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
8. Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	-
9. Vomiting	1-2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours	3-5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours	≥ 6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hours; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
10. Diarrhea	Increase of < 4 stools per day over baseline	Increase of 4-6 stools per day over baseline	Increase of 7-9 stools per day over baseline	Increase of ≥ 10 stools per day over baseline Life-threatening on sequence; urgent intervention indicated
11. Abdominal pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self-care ADL	-

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
12. Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	-
13. Mucositis	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
14. Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition ( e.g. inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	Increase of $\geq 10$ stools per day over baseline Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
15. Weight loss	5 to <10% from baseline; intervention not indicated	10 to <20% from baseline; nutritional support indicated	$\geq 20\%$ from baseline; tube feeding or TPN indicated	-

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
16. Dizziness	Mild unsteadiness or sensation of movement	Moderate unsteadiness or sensation of movement; limiting instrumental ADL	Severe unsteadiness or sensation of movement; limiting self care ADL	-
17. Headache	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-
18. Seizure	Brief partial seizure; no loss of consciousness	Brief generalized seizure	Multiple seizures despite medical intervention	Lifethreatening; prolonged repetitive
19. Localized edema	Localized to dependent areas, no disability or function impairment	Moderate localized edema and intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe localized edema and intervention indicated; limiting self care ADL	-



## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
20. Pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-
21. Alopecia	Hair loss <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss $\geq$ 50% of normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-
22. Insomnia	Mild difficulty falling asleep, staying asleep or waking up early	Moderate difficulty falling asleep, staying asleep or waking up early	Severe difficulty in falling asleep, staying asleep or waking up early	-

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
23. Infusion related reaction	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g. antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluids); prophylactic medications indicated for ≤ 24 hours	Prolong ( e.g. not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
24. Injection site reaction	Tenderness with or without associated symptoms(e.g., warmth, erythema, itching)	Pain; lipodystrophy; edema; phlebitis	Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03


Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
25. Allergic reaction	Transient flushing or rash, drug fever < 38 degree C; intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g. antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for ≤ 24 hours	Prolonged (e.g. not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g. renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
26. Anaphylaxis	-	-	Symptomatic bronchospasm, with or without urticarial; parenteral intervention indicated; allergic-related edema/angioedema; hypotension	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Adverse Event	Grade			
	1	2	3	4
27. Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderated symptom; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
28. Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated
29. Myalgia/ Arthralgia	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-
30. Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequence; urgent intervention indicated


## APPENDIX D

## Information for Attendees research

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	AF 09-04/5.0
			หน้า 1/9

## เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย


ชื่อโครงการวิจัย	ผลของภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>SLCO1B3</i> , <i>ABCB1</i> และ <i>CYP3A5</i> ต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทคเซล ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ใช้เซลล์ไข่ระยะลุกลาม
ผู้สนับสนุนการวิจัย	“ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช
ผู้วิจัยหลัก	
ชื่อ	นางสาวปิวิณา เมืองพรม
ที่อยู่	ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
เบอร์โทรศัพท์	089-666-4993, 097-023-9661
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	
ชื่อ	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม
ที่อยู่	ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงวันใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
หมายเลขโทรศัพท์	081-6222858
แพทย์ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	
ชื่อ	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
ที่อยู่	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
หมายเลขโทรศัพท์	0-2256-4533
เรียน	ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน
	ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการแปรผันทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดคือ ยาพาคลิแทคเซล (paclitaxel) ใน

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการ วิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบาย สำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	AF 09- 04/5.0 หน้า 2/9
---	---	---	------------------------------

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก ระยะลุกลาม ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัยดังกล่าวนี้ ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียด เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ และท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจเข้าร่วมงานวิจัยนี้อย่างอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยซึ่งแนบมาด้วย

### เหตุผลความเป็นมา

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งที่สูงเป็นอันดับต้น ๆ ทั้งในเพศชายและเพศหญิง ส่วนใหญ่ที่พบเป็นชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก หรือ Non-small cell lung cancer (NSCLC) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 80-90 และมักจะพบผู้ป่วยในระยะลุกลาม ซึ่งการรักษาจะใช้ยาเคมีบำบัดเป็นหลัก โดยเฉพาะสูตรที่มีสารประกอบแพลตตินัมร่วมกับการใช้ยาอีกหนึ่งชนิด ได้แก่ อีโตโปไซด์, เจมิไซตาบิน, พาคลิแทคเซล, โดซิแทคเซล, ไวโนเรลบิน เป็นต้น โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วย ได้แก่ ปัจจัยทางด้านโรค, คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาที่ใช้ รวมถึงปัจจัยจากตัวของผู้ป่วย เช่น อายุ, เพศ, สภาวะของผู้ป่วย (Performance Status), การสูบบุหรี่, ความผิดปกติของอวัยวะ และปัจจัยทางพันธุกรรม ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายว่าปัจจัยทางพันธุกรรม เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งซึ่งส่งผลให้เกิดความแตกต่างในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา และการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาหรือผลข้างเคียงจากการใช้ยา ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาผลกระทบของการมีสารพันธุกรรมที่มีความแตกต่างกันของผู้ป่วยต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาด้วยยาพาคลิแทคเซล ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก ระยะลุกลาม โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับสารประกอบกลุ่มแพลตตินัมในสูตรการรักษา เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในการวางแผนรักษา กับผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม ซึ่งจะช่วยเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาและการมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยต่อไป

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	AF 09-04/5.0
			หน้า 3/9

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยครั้งนี้ คือ ศึกษาผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมในยีนเอสแอลซีโอวันบีทีรี(SLCO1B3), ยีนเอบีซีบีวัน(ABCB1) และยีนซีพีทีเอไฟว์(CYP3A5) ที่มีต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทคเซลเป็นองค์ประกอบ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะลุกลามชาวไทย โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 132 คน จากการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์


### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอสัมภาษณ์ข้อมูลส่วนบุคคล เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย และจะมีการเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร (2 ช้อนชา) เพื่อนำไปตรวจหาชนิดของสารพันธุกรรมของท่าน โดยจะทำการเจาะเพียงครั้งเดียว หลังจากนั้นผู้วิจัยจะติดตามการรักษาของท่าน (ตามการนัดพบแพทย์ปกติ) ตลอดช่วงเวลาที่ท่านได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทคเซลในช่วงระยะเวลาของการทำวิจัย เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบของสารพันธุกรรมและการตอบสนองต่อการรักษาและความเป็นพิษจากยา โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจติดตามผลการรักษาและได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่เหมาะสมกับผู้ป่วยตามมาตรฐานและการวินิจฉัยของแพทย์ผู้ทำการรักษาของท่าน ทั้งนี้ผู้วิจัยไม่ได้แจ้งผลการตรวจชนิดของสารพันธุกรรมแก่ท่าน จนกว่าจะมีหลักฐานชัดเจนที่แสดงถึงความสัมพันธ์ และเป็นประโยชน์ต่อการรักษาของท่าน

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้วิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

หากท่านได้รับวัคซีน หรือรับประทานยาอื่น รวมถึงผลิตภัณฑ์สมุนไพรและอาหารเสริมต่างๆ จากการจ่ายยาโดยแพทย์หรือซื้อจากร้านขายยา ขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาหรือผลิตภัณฑ์ที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย เนื่องจากวัคซีน ยา สมุนไพร หรืออาหารเสริมดังกล่าวอาจมีผลต่อยาพาคลิแทคเซลที่ท่านได้รับในการรักษา

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการ วิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบาย สำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	AF 09- 04/5.0 หน้า 4/9
---	---	---	------------------------------

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้จะมีการสัมภาษณ์ข้อมูลส่วนบุคคลที่จำเป็นสำหรับการทำวิจัย ซึ่งอาจทำให้ท่านเสียเวลาและเกิดความไม่สะดวกสบายบ้างเล็กน้อย รวมถึงมีการเจาะเลือดของท่าน ปริมาตร 10 มิลลิลิตร หรือเท่ากับ 2 ช้อนชา เพื่อนำไปวิเคราะห์สารพันธุกรรม ดังนั้นท่านมีโอกาสจะได้รับความเสี่ยงจากการเจาะเลือด เช่น เกิดการเจ็บบริเวณที่เจาะเลือดได้

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดของท่านมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยมีข้อมูลว่ายาคาปาคิแทคเซลอาจทำให้เกิดอาการชาปลายมือปลายเท้า คลื่นไส้ อาเจียน พะอืดพะอม อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ปวดเมื่อยตามตัว เกสืดเลือดต่ำ เลือดออกง่าย ผม่วรง ท้องผูก และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นต้น รวมถึงอาการข้างเคียง และความไม่สบายที่ยังไม่มีรายงาน ดังนั้นในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยหากพบมีอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่นๆ ที่พบร่วมด้วย หรือมีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด


ท่านมีโอกาสจะเกิดความเสี่ยงจากการเจาะเลือด ได้แก่ การเกิดอาการเจ็บ ปวด บวม หรือช้ำ บริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือด ซึ่งพบได้น้อยมาก

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้ อาจเป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันที เมื่อเกิดความผิดปกติเกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา



	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบาย	AF 09-
		สำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	04/5.0
			หน้า 5/9

### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลมาจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย


### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงใด ๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้ จะช่วยให้ผู้วิจัยทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมในยีนเอสแอลซีโอวัน บีพีรี(SLCO1B3), ยีนเอบีซีบีวัน(ABCB1) และยีนซีพีรีเอไฟว์(CYP3A5) ซึ่งเกี่ยวข้องในกระบวนการกำจัดยาพา- คลิแทคเซลออกจากร่างกาย และการตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งปอด ชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก ระยะลุกลาม รวมถึงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการทำนายผลการรักษา และประเมินความเหมาะสมในการเลือกใช้ยาพาคลิ-แทคเซลในผู้ป่วยที่มีปัจจัยซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการรักษา เพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยมากที่สุด ทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย รวมถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยในอนาคต

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์มีการสั่งจ่าย รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยาด้วยตนเอง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการรักษาเดิมตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	AF 09-04/5.0
			หน้า 6/9

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นางสาวปวีณา เมืองพรหม นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 หมายเลขโทรศัพท์ 089-6664993 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย


ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการเข้าร่วมการวิจัย เป็นจำนวนเงิน 300 บาท จำนวน 1 ครั้ง ในวันที่มีการเจาะเลือด

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบาย	AF 09-
	การวิจัย คณะแพทยศาสตร์	สำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	04/5.0
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย		หน้า 7/9

- ท่านแพทย์ที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยตัวยาที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรม การวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึก ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการ รักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วม โครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้


### การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นางสาวปวีณา เมืองพรม นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรม ปฏิบัติ คณะเภสัช-ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำไปใช้เพื่อประเมิน ผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่ จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

### การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร ได้แก่ เลือดที่เหลือจากการวิจัย จะถูกเก็บรักษาไว้เป็นเวลา 1 ปี นับจากการวิจัยสิ้นสุดลง ณ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อการศึกษาวิจัย ในอนาคต โดยการใช้ตัวอย่างเลือดนี้ ต้องผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม


	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับ	AF 09-
	การวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	04/5.0 หน้า 8/9

การวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยก่อน หลังจากครบกำหนด 1 ปี ตัวอย่างเลือดจะ ถูกทำลายด้วยวิธีการตามมาตรฐานทันที

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและ อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม	เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับ	AF 09-
	การวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	04/5.0
			หน้า 9/9

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ชั้น 3 ตึกอานันท์มิตล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 หมายเลขโทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : [medchulairb@chula.ac.th](mailto:medchulairb@chula.ac.th)

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี


ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## APPENDIX E

## Inform consent of the study

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม	เอกสารแสดงความยินยอมเข้า	AF 09-
	การวิจัย คณะแพทยศาสตร์	ร่วมโครงการ สำหรับอาสาสมัคร	05/5.0
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย		หน้า 1/3

## เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่องผลของภาวะพหุสัญญาณของยีน *SLCO1B3*, *ABCB1* และ *CYP3A5* ต่อการตอบสนองต่อการรักษาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดสูตรที่มีพาคลิแทคเซลในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะลุกลาม

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....


ที่อยู่.....ได้อ่านรายละเอียด

จากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และ

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม	เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วม	AF 09-
	การวิจัย คณะแพทยศาสตร์	โครงการ สำหรับอาสาสมัคร	05/5.0
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย		หน้า 2/3

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้าทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ


ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

	คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วม โครงการ สำหรับอาสาสมัคร	AF 09-
			05/5.0
			หน้า 3/3

การจัดเก็บตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
- มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
- มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า  ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

( นางสาวปวีณา เมืองพรม ) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....



## VITA

**NAME** Pawienar Mueangprom

**DATE OF BIRTH** 22 November 1981

**PLACE OF BIRTH** Nan province, Thailand.

**INSTITUTIONS ATTENDED** High school from Uttaradit Darunee School in 2000 and Bachelor degree of Pharmacy (Hons.) from Chiang Mai University in 2005.

**HOME ADDRESS** 411/349 Pracha Utit road, Huai Khwang, Huai Khwang, Bangkok, 10320

