



# 대장암 환자의 옥살리플라틴(oxaliplatin) 유도 말초신경병증에 대한 약물유전학적 접근: 체계적 문헌고찰

안수정<sup>1</sup> · 최소영<sup>1</sup> · 정혜정<sup>2</sup> · 추상희<sup>3</sup>

<sup>1</sup>연세대학교 대학원, <sup>2</sup>세브란스병원, <sup>3</sup>연세대학교 간호대학 · 김모임간호학연구소

## Current Pharmacogenetic Approach for Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy among Patients with Colorectal Cancer: A Systematic Review

Ahn, Soojung<sup>1</sup> · Choi, Soyoung<sup>1</sup> · Jung, Hye Jeong<sup>2</sup> · Chu, Sang Hui<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Graduate School of Yonsei University, Seoul; <sup>2</sup>Severance Hospital, Seoul; <sup>3</sup>College of Nursing-Mo-Im Kim Nursing Research Institute, Yonsei University, Seoul, Korea

**Purpose:** Peripheral neuropathy is common among colorectal cancer (CRC) patients who undergo oxaliplatin-based (OXL) chemotherapy. A pharmacogenetic approach can be used to identify patients at high-risk of developing severe neuropathy. This type of approach can also help clinicians determine the best treatment option and prevent severe neurotoxicity. The purpose of this study is to investigate the evidence of pharmacogenetic markers for OXL-induced peripheral neuropathy (OXIPN) in patients with CRC. **Methods:** A systematic literature search was conducted using the following databases up to December 2017: Pubmed, EMBASE, and CINAHL. We reviewed the genetic risk factors for OXIPN in observational studies and randomized controlled clinical trials (RCTs). All processes were performed independently by two reviewers. **Results:** Sixteen studies published in English between 2006 and 2017 were included in this review. A genome-wide association approach was used in one study and various candidate genes were tested, based on their functions (e.g., DNA damage or repair, ion channels, anti-oxidants, and nerve growth etc.). The genes associated with incidence or severity of OXIPN were ABCG2, GSTP1, XRCC1, TAC1, and ERCC1. **Conclusion:** This study highlighted the need and the importance of conducting pharmacogenetic studies to generate evidence of personalized OXIPN symptoms management. Additional studies are warranted to accelerate the tailored interventions used for OXIPN in patients with CRC (NRF-2014R1A1A3054386).

**Key Words:** Oxaliplatin; Peripheral neuropathy; Pharmacogenetics; Colorectal cancer

국문주요어: 옥살리플라틴, 말초신경병증, 약물유전학, 대장암

### 서론

#### 1. 연구의 필요성

옥살리플라틴(oxaliplatin)은 전이성 대장암에서 고식적 치료뿐

만 아니라 수술 후 보조 항암요법으로 사용되고 있어 대장암의 표준치료로 알려져 있다. 그러나 옥살리플라틴의 사용은 급성 또는 만성으로 나타나는 말초신경병증(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OXIPN)의 발현으로 제한되기도 한다. 급성 증상의 경

Corresponding author: Chu, Sang Hui

College of Nursing, Yonsei University, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-3257 Fax: +82-2-393-5440 E-mail: shchu@yuhs.ac

\* 본 연구는 한국연구재단(National Research Foundation of Korea)에서 지원받아 작성된 연구입니다(NRF-2014R1A1A305386).

\* The work of this research was supported by grants from National Research Foundation of Korea, 2015 (NRF-2014R1A1A305386).

Received: February 8, 2018 Revised: May 1, 2018 Accepted: May 8, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우 항암제가 투여되는 동안 또는 직후 숨이 참(shortness of breath), 턱 경련(jaw spasm), 근육 경련(muscle cramps), 연하곤란(swallowing difficulties) 등의 증상 등이 나타난다[1]. 심한 급성 옥살리플라틴의 독성은 약 22%의 환자에서 치료 중단 또는 지연을 유발하는데 이는 환자의 예후에도 부정적인 영향을 미친다[2]. 만성 OXIPN은 FOLF-OX (oxaliplatin, leucovorin, fluorouracil), XELOX (oxaliplatin, capecitabine) 등 옥살리플라틴을 포함하는 항암화학요법 치료를 받은 환자의 약 60-75%가 경험하는 것으로 나타났으며, 이 중 약 20%는 grade 3 또는 4의 심한 신경독성을 가지는 것으로 알려져 있다[2,3]. 만성 신경 독성은 치료 종료 후에도 저림(paresthesia), 감각저하(hypoesthesia), 이상감각(dysesthesia) 등이 손, 발 중심으로 지속된다[1]. 만성 OXIPN의 경우, 보행과 건강한 운동 조절을 방해하여 기능적 장애를 유도하고, 환자의 일상생활 활동수행능력을 제한하고 삶의 질에 무기한 부정적인 영향을 주게 된다[4]. OXIPN의 주요 위험요소로는 옥살리플라틴 누적 용량, 투여시간, 항암치료 이전 말초신경병증 유무 등으로 알려져 있으나[5], 이와 같은 임상적 특성은 특히 만성 OXIPN의 개인별 민감성 차이를 설명하는 것에 한계가 있다.

옥살리플라틴 유도 말초신경병증의 발생기전을 살펴보면, 배근 신경절(dorsal root ganglia, DRG)의 신경세포 자멸이 주요 현상이다. 옥살리플라틴을 포함하는 백금화합물(platinum compounds)은 deoxyribonucleic acid (DNA) 가닥 안 부가물(intrastrand adducts)과 DNA 가닥 간 교차결합(interstrand crosslinks)을 형성함으로써 DNA의 구조를 변형시키며, 배근신경절의 세포자멸은 산화 스트레스 또는 미토콘드리아의 기능부전 등에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 특히, 만성 OXIPN은 옥살리플라틴의 국소적 축적에 의한 배근신경절 세포의 구조적·기능적 변화에 의한 것이며, 급성 OXIPN은 신경돌기에서 전압개폐성 Na<sup>+</sup> 채널의 기능부전에 의한 것으로 알려져 있다[5].

단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphisms, SNPs)은 약 90% 이상의 개인 간 유전적 차이를 설명하기 때문에 이 정보를 활용하는 약리유전학(pharmacogenetics)은 개인의 치료 반응 또는 독성을 예측하는 강력한 도구로 주목 받고 있다[6]. 특히, 항암화학요법 시작 전, 유전자형에 따른 OXIPN의 발현 위험성을 예측하는 것은 일상생활 수행 능력 저하를 유발하는 OXIPN의 장기적인 효과를 고려할 때 유용하게 적용될 수 있을 것으로 보인다.

항암제 유도 신경독성의 유전적 요인에 대한 관심이 커지면서 최근 10여년 간 다양한 유전적 요인과 항암제 유도 말초신경병증 발현의 관계를 확인하고자 하는 연구가 이루어져 왔다[7]. 대부분의 연구는 약물운반체(drug transporters), 해독작용 효소(detoxification enzymes), DNA 손상 복구 기작(excision repair mechanism)에 관여하

는 후보유전자(candidate genes)의 SNPs를 분석하였다[8]. 최근 발표된 국제적 협력 연구에서는 신경계 관련 기관에 맞춰 암호화되어 있는 유전자의 SNPs 계열을 조사하였는데, 이 연구결과에 따르면 전압개폐성 Na<sup>+</sup> 채널과 연관된 sodium channel alpha subunit (SCN4A, SCN10A)의 유전자형과 OXIPN의 발생과 증상 정도에 연관성이 있으며[9], 세포 표면의 신호 매개 및 세포 접착에 관여하는 integrin beta3 Leu33Pro 역시 OXIPN의 발생과 연관성을 가진다[2]. 그러나, 독립적인 신뢰도 높은 연구의 부족 및 반복 연구의 어려움 등으로 인해 아직까지 특정 유전자형과 OXIPN의 관계가 일관적으로 보고되고 있지 않다[10,11].

따라서, 본 연구에서는 옥살리플라틴 포함 항암화학요법을 받은 대장암 환자를 대상으로 OXIPN 발현과 유전자형의 관계를 분석한 문헌을 체계적 문헌고찰 방법을 이용해 분석하여, 옥살리플라틴 투여 대장암 환자를 대상으로 맞춤 중재 시 OXIPN의 발생 위험성을 예측하기 위한 전략의 참고자료를 제시하고자 하였다.

## 2. 연구 목적

본 연구는 옥살리플라틴을 투여받은 대장암 환자를 대상으로 OXIPN과 유전자형의 관계를 분석한 문헌을 체계적인 방법으로 검색하고 분석해 향후 대장암 환자를 위한 맞춤 치료 계획수립 시 참고자료를 제시하기 위해 수행되었다.

## 연구 방법

### 1. 연구 설계

본 연구는 OXIPN의 발생과 관련된 유전학적 요인을 확인하기 위해 수행된 체계적 문헌고찰 연구이다.

### 2. 연구 대상

본 연구는 OXIPN의 발생에 연관된 유전자를 확인하여 분석한 국내외 연구논문 가운데 연구자의 선정 기준에 의해 최종 확정된 총 25편의 연구논문을 대상으로 하였다.

### 3. 자료 수집

#### 1) 문헌 검색

본 연구의 검색대상 데이터베이스는 국외 Pubmed, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)이며, 국내는 대한의학학술지편집인협회(KoreanMed), 학술데이터베이스(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 의학논문데이터베이스(KMbase)였으며, 기간은 2017년 12월까지 발간된 모든 논문을 대상

으로 하였다. 검색어는 국외문헌은 1차 조사한 검색어를 바탕으로 검색대상 데이터베이스의 관련 주제어(medical subject heading, MeSH) 및 유사어를 찾아 데이터베이스별 특성에 맞게 조합해 관련 문헌이 검색에서 빠지지 않도록 하였다. 검색형태는 주요 검색어인 'peripheral neuropathy', 'polymorphism', 'platinum compound'로 'AND'나 'OR' 등의 연산자를 이용해 병합 적용하였다.

2) 자료 수집과 선별

문헌검색 전략을 토대로 검색한 최초의 문헌은 Pubmed 19편, Embase 88편, CINAHL 130편, 기타 5편으로 전체 문헌수는 총 242편이었다(Figure 1). 중복문헌을 제외한 문헌수는 222편으로 연구계획에서 정한 문헌 선정 및 제외기준에 따라 최종 선택문헌을 선정하였다. 중복문헌을 제거한 후 독립된 두 연구자가 문헌선택 기준에 따라 각각 검색된 문헌의 제목과 초록을 읽고 문헌을 선택해 결과가 상이한 경우 교차 확인 및 제 3인의 조언을 구한 후 1차 선택문헌을 선정했다. 1차 선택된 문헌은 30편이었으며, 이후 전문을 읽고 최종 선택한 문헌은 27편이었다.

(1) 선정 기준

본 체계적 문헌고찰의 선정기준은 옥살리플라틴을 사용한 성인 대장암 환자를 대상으로 OXIPN 관련 유전자 조사를 시행한 조사

연구로서 한국어나 영어로 출판된 연구이다.

(2) 제외 기준

본 체계적 문헌고찰에서 동물대상 연구, 소아나 청소년 대상 연구, 다른 원인으로 인한 말초신경병증에 관한 연구, 원저가 아닌 연구, 초록만 발표된 연구, 학술지에 공식적으로 게재되지 않은 연구, 사례분석연구, 종설, 질적연구는 제외하였다.

4. 자료 분석

본 연구의 자료 분석은 최종 고찰에 포함된 총 27편의 논문의 특성을 분석하였다. 연구 대상을 Western과 Asian으로 구분한 후 각각의 문헌에 대해 연구 설계 및 연구 대상, 조사 유전자를 추출하였다. 연구 설계 및 연구 대상은 연구 국가, 연구 대상의 구성(성별, 나이, 암종 및 항암 요법), 말초신경병증 사정도구를 포함하며, OXIPN과의 연관성에 대한 결과를 추출하여 분석하였다.

연구 결과

1. 선택문헌의 일반적 특성

OXIPN과 유전학적 요인의 관계를 분석한 연구는 국외 데이터베이스에서 총 27편이 선택되었다(Table 1). 발표연도는 2002-2017년도 까지였으며, 발표국가는 스페인 5편, 이탈리아 3편을 포함하여 유럽 국가 17편, 일본 5편을 포함한 아시아 국가 10편이었다. 연구 대상자 수의 범위는 약 50-500명 내외이었으며, 연구 대상자 수가 가장 작은 연구는 40명, 가장 많은 연구는 520명이었다. 연구 대상자의 인종은 자세히 보고되지 않았으나, Hispanic 또는 African-American은 거의 포함되지 않았다. 연구 대상자 나이의 중간값 또는 평균값 범위는 56-68세이나, 4편의 문헌에서는 이를 보고하지 않았다. 자료 분석에 포함된 대부분의 대상자는 대장암 치료를 위한 옥살리플라틴 치료를 받았으나, 3편의 논문에서는 옥살리플라틴 치료를 받은 각각 5명의 췌장암 환자와 1명의 담관암 환자, 4명의 췌장암 환자와 2명의 위암 환자, 4명의 담관암 환자와 7명의 췌장암 환자, 14명의 위암 환자가 포함되었다[12-14]. 일반적으로 옥살리플라틴은 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV)과 함께 투여되었으나, 9편의 논문에서는 capecitabine, gemcitabine, 또는 raltitrexid이 병합요법으로 사용되었다[9,11,13-18,25].

항암제 유도 말초신경병증은 주로 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), Total Neuropathy Score (TNSc), 또는 Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale (OSNS)를 사용하여 증상 측정하였다.

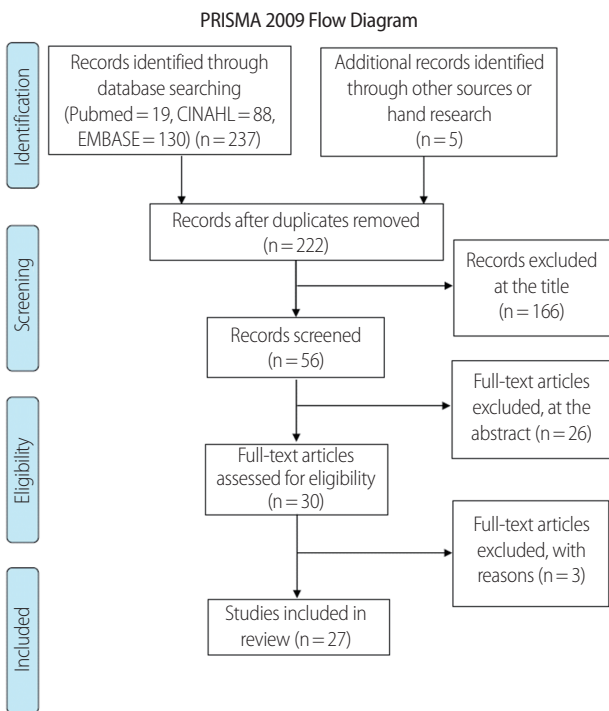


Figure 1. Flow of selection.

**Table 1.** General Characteristics of Studies

| Country             | First author          | Nation              | Sample size       | Age                | Sex (M/F, no.) | Cancer type (no.)  | Ctx. regimen (no.)   | Neurotoxicity measurement |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|----------------|--|--|---------------------------|
| Western             | Sereno (2017)         | Spain               | 94                | 66 (36-83)         | 64/30          | CRC (69), biliary duct (4), pancreas (7), stomach (14)                                       | XELOX (64), FOLFOX (17), others (13)   | NCI-CTC, OSNS, TNSc       |
|                     | Argyriou (2013)       | Europe (3countries) | 200               | 63.7 ± 8.9         | 120/80         | CRC (200), disease setting-adjvant (122), -metastatic (78)                                   | FOLFFOX4 <sup>1)</sup> (102), FOLFOX6 <sup>2)</sup> (11), XELOX <sup>3)</sup> (87)                       | TNSc, NCI-CTC             |
|                     | Cortejoso (2013)      | Spain               | 106               | 65 (median)        | 62/44          | colon (72), rectum (34) grade of tumor-grade 1 (1), grade 2 (12), grade 3 (29), grade 4 (64) | FOLFOX (62), XELOX (40)  | NCI-CTC                   |
|                     | Custodio (2013)       | Spain               | 387               | 61.73 (23-85)      | 199/188        | colon (387), -stage II (108), stage III (279)  | FOLFOX (209), XELOX (178)  | NCI-CTC                   |
|                     | Cecchin (2012)        | Italy               | 144               | 59 (25-82)         | 82/62          | colon (111), rectum (33), stage of disease-II (21), III (123)                                | FOLFFOX4 (144)   | NCI-CTC, OSNS             |
|                     | Basso (2011)          | Italy               | 40                | 59 (median)        | 25/15          | CRC (34), pancreatic ca. (5), bile ducts ca. (1)   | FOLFFOX4, FOLFOX6  | NCS                       |
|                     | Antonacopoulou (2010) | Greece              | 55                | not reported       | not reported   | advanced CRC (55)  | FOLFFOX4 (55)  | TNSc                      |
|                     | McLeod (2010)         | US                  | 520               | 61 (26-85)         | 306/214        | m-CRC  | IFL <sup>4)</sup> (114), FOLFOX (299), IROX <sup>5)</sup> (107)  | NCI-CTC                   |
|                     | Zarate (2010)         | Spain               | 60                | 58 (37-75)         | 45/15          | m-CRC  | XELOX  | NCI-CTC                   |
|                     | Boige (2010)          | France              | 346               | 68 (34-83)         | 214/132        | m-CRC  | FOLFOX   | NCI-CTC                   |
|                     | Braun (2009)          | UK                  | 280 (OXL)         | 64 (27-85)         | not reported   | advanced CRC (280)   | OxFU (OXL+fluorouracil)  | NCI-CTC                   |
|                     | Argyriou (2009)       | Greece              | 62                | 62.4 (mean)        | not reported   | advanced CRC (62)  | FOLFFOX4 (62)  | TNSc                      |
|                     | Paré (2008)           | Spain               | 126               | 66 (34-83)         | 81/45          | m-CRC  | OxFU (OXL+Fluorouracil)  | OSNS                      |
|                     | Ruzzo (2007)          | Italy               | 166               | 66 (38-79)         | 87/79          | CRC  | FOLFFOX4   | NCI-CTC, OSNS             |
|                     | Gamelin (2007)        | France              | 135               | 62 ± 11            | 93/42          | CRC (58), pancreatic (4), gastric (2)  | FOLFFOX4 (46), FOLFOX7 <sup>6)</sup> (7), FOLFFOX6 (6), GEMOX <sup>7)</sup> (4), TOMOX <sup>8)</sup> (1) | OSNS                      |
| Lecomte (2006)      | France                | 64                  | <63 (30) ≥63 (34) | 29/35              | m-CRC          | OxFU (OXL+Fluorouracil)  | not reported   |                           |
| Stoehlmacher (2002) | US                    | 107                 | 60 (24-83)        | 77/30              | m-CRC          |  |  |                           |
| Asian               | Kanai (2016)          | Japan               | 465               | 64 (21-83)         | 250/215        | colon  | m-FOLFOX6  | NCI-CTC                   |
|                     | Kuramoto (2013)       | Japan               | 63                | 65 (32-84)         | 41/22          | colon/rectosigmoid (43), rectum (20)   | m-FOLFOX6  | NCI-CTC                   |
|                     | Lee (2013)            | Korea               | 292               | 59 (30-76)         | 183/109        | colon stage II (64), stage III (128)   | FOLFOX   | NCI-CTC                   |
|                     | Oguri (2013)          | Japan               | 70                | 65 (37-81)         | 49/21          | CRC  | FOLFOX6  | NCI-CTC                   |
|                     | Won (2012)            | Korea               | 343               | 56 (24-75)         | 182/161        | colon (326), rectum (17), stage of disease: II (1), III (78), IV (264)                       | FOLFOX (264), XELOX (79)   | NCI-CTC                   |
|                     | Hong (2011)           | Korea               | 52                | 63 (37-74)         | 37/15          | m-CRC  | XELOX  | NCI-CTC                   |
|                     | Chen (2010)           | China               | 166               | <50 (56) ≤50 (110) | 104/162        | colon (162), rectum (54)   | FOLFOX   | NCI-CTC                   |
|                     | Inada (2010)          | Japan               | 51                | 65 (37-81)         | 34/17          | colon (22), rectum (27), other (2)   | FOLFOX6  | NCI-CTC                   |
|                     | Kanai (2010)          | Japan               | 82                | 64 (41-80)         | 51/31          | colon (47), rectum (35)  | m-FOLFOX6 <sup>9)</sup>  | OSNS                      |
|                     | Lai (2009)            | China               | 188               | <50 (56) ≤50 (102) | 104/84         | colon (115), rectum (73)   | FOLFOX4  | NCI-CTC                   |

Ctx = Chemotherapy, CRC = Colorectal cancer, XELOX = Oxaliplatin+capecitabine, FOLFOX = Oxaliplatin+leucovorin+5-FU, NCI-CTC = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, OSNS = Oxaliplatin-specific neurotoxicity scale, TNSc = Clinical version of the total neuropathy score, NCS = Nerve conduction study; m-CRC = Metastatic colorectal cancer, IFL = Irinotecan+5-FU+leucovorin; IROX = Oxaliplatin+irinotecan; GEMOX = Gemcitabine+oxaliplatin; TOMOX = Raltitrexid+oxaliplatin.  
<sup>1)</sup>Oxaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup>) administered as a 2-hour infusion on day 1; leucovorin (200 mg/m<sup>2</sup>) administered as a 2-hour infusion on day 1 and day 2; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) IV bolus, then 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) administered via ambulatory pump for a period of 22 hours on day 1 and day 2 every 2 weeks; <sup>2)</sup>Oxaliplatin (85-100 mg/m<sup>2</sup>) administered as a 2-hour infusion on day 1; leucovorin (400 mg/m<sup>2</sup>) administered as a 2-hour infusion on day 1; followed by a loading dose of 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup>) IV bolus on day 1, then 5-FU (2,400-3,000 mg/m<sup>2</sup>) administered via ambulatory pump for a period of 46 hours every 2 weeks; <sup>3)</sup>Oral capecitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup>) twice a day for 14 days plus oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup>) on day 1 every 3 weeks; <sup>4)</sup>Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> IV over 90 minutes; 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> IV bolus; leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus weekly 4 weeks, every 6 weeks for 5 cycles; <sup>5)</sup>Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV+irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> IV, every 3 weeks; <sup>6)</sup>Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> iv 2 hour day 1; leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> iv 2 hour day 1; 5-fluorouracil 2,400 mg/m<sup>2</sup> iv 46 hour, repeated every 2 weeks; <sup>7)</sup>Gemcitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> as a 10 mg/m<sup>2</sup>/min infusion on day 1, followed by oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> as a 2-hour infusion on day 2, every 2 weeks; <sup>8)</sup>Raltitrexid 3 mg/m<sup>2</sup> plus oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, both intravenously, on day 1 every 3 weeks; <sup>9)</sup>DAY1- 85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin+400 mg/m<sup>2</sup> bolus of 5-fluorouracil+200 mg/m<sup>2</sup> L-leucovorin on day 1; 46 hours infusion of 2,400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil every 2 weeks.

**Table 2. Results of Studies**

| First author              | Incidence/ severity of OXIPN  | Candidate genes for OXIPN   | Acute | Chronic | Incidence | Severity | Results  |
|---------------------------|---|---|-------|---------|-----------|----------|--|
| Sereno (2017)             | Moderate to severe (TNSc ≥ 15): 48.9%<br>Inexistent to mild (TNSc ≤ 6): 51.1%   | SCN9A-rs41268673, rs6746030, rs74401238   | N/A   | N/A     | ↓         | ↓        | SCN9A-rs6746030 was associated with protection for severe neuropathy (OR = 0.39, 95% CI = 0.16-0.96, p = .041)   |
| Argyriou (2013)           | Acute (after the discontinuation of Tx.): 84.5%<br>(grade 1: 36.7%, grade 2: 27.2%, grade 3: 36.1%)<br>Chronic (at final f/u): 72.5% (grade 1: 34.5%, grade 2: 40.6%, grade 3: 24.8%) | SCN4A-rs2302237<br>SCN10A-rs12632942  | (+)   | (+)     | ↑         | ↑        | OR (95% CI; P) Incidence (G0 vs. G1-3) 2.39 (1.08-5.30; p = .028)<br>Severity (G0-1 vs. G2-3) 2.04 (1.16-3.59; p = .013)   |
| Corteso (2013)            | Oxaliplatin based treatment peripheral neuropathy 12.3 %  | ERCC1-rs11615   | N/A   | N/A     | (-)       | (-)      | OR (95% CI; P) Incidence (G0 vs. G1-3) 0.45 (0.21-0.98; p = .045)<br>Severity (G0-1 vs. G2-3) 0.84 (0.47-1.50; p = .560)<br>Data associated oxaliplatin-induced peripheral neuropathy was not reported in detail   |
| Custodio (2013)           | During treatment, severe OXIPN (grade 2-3) 31.0%  | CCNH-rs2230641<br>ABCG2-rs3114018   | N/A   | N/A     | ↑         | ↑        | OR (95% CI; p) Incidence CCNH-rs2230641 5.03 (1.06-2.41; p = .042)<br>ABCG2-rs3114018 2.67 (0.95-4.41; p = .059)<br>Severity CCNH-rs2230641 and/or ABCG2-rs3114018 2.46 (1.19-5.07; p = .014)  |
| Cecchin (2012)            | Incidence of neurotoxicity (within 48 hours before each cycle): 83.3% (any grade), 39% (grade ≥ 2)  | ABCC1-rs2074087, rs35587<br>ABCC2-rs3740066, rs1885301, rs4148396, rs1717620, ABCG2-rs2622604 | N/A   | N/A     | ↓         | N/A      | G ≥ 2 toxicity/G0-1 minor allele frequency OR (95% CI) 0.43 (0.22-0.86) p = .170 (rs2074087) 0.47 (0.23-0.96) p = .038 (rs35587)<br>G ≥ 2 toxicity/G0-1 minor allele frequency OR (95% CI) 3.06 (1.35-6.92) p = .007 (rs1885301)   |
| Basso (2011)              | Acute neurotoxicity (after every subsequent oxaliplatin administrations)<br>G0: 12 patients (30%); G1: 17 patients (43%); G2: 11 patients (27%)                                       | polymorphic CAG repeat motif within exon 1 of the SKS gene                                    | (+)   | N/A     | ↑         | N/A      | Comparing G0-1/G2 Alleles (≤ 15 / > 15) OR 95% CI: 0.381 (0.247-0.590) p = .001  |
| Antonaco-poupoulou (2010) | Chronic OXIPN (within a month after the completion of oxaliplatin based Tx.): 34/55 patients (61.8%)<br>G1: 38.2%; G2: 61.8%  | ITGB3 (genotype C/C, T/T, C/T)  | N/A   | (+)     | (-)       | ↑        | ITGB3 at L33P genotype TT (incidence) No OXIPN: 47.6% OXIPN: 53% OR (95% CI) 2.43 (0.4-18.3) p = .490<br>ITGB3 at L33P genotype TT (severity) G1: 30.8% G2: 66.7% OR (95% CI) 0.2 (0.1-1.2) p = .044   |
| McLeod (2010)             | FOLFOX discontinuation rate 24% vs. 10%; 8/43 vs. 0/54 IROX patients (grade 3-4)  | GSTP1 Ile105Val   | (+)   | N/A     | ↑         | N/A      | Patients with a GSTP1 I105V genotype of T/T were more likely to discontinue FOLFOX because of neurotoxicity (p = .010). In patients treated with IROX, only patients with T/T genotype experienced grade 3 neurotoxicity (p = .003)<br>No specific result of neurotoxicity                                   |
| Zarate (2010)             | Neurotoxicity grade 1: 42%; grade 2: 25%; grade 3: 2%   | ERCC1 Asn118Asn GSTP1 Ile105Val GSTM1 deletion  | N/A   | N/A     | (-)       | N/A      | No statistically significant association was found between any genotype and FOLFOX-induced severe neurologic toxicity.   |
| Boige (2010)              | Grade ≥ 2 neurotoxicity arm A: 49%; arm B: 63%  | ERCC1, ERCC2, GSTT1, GSTM1, GSTP1   | N/A   | N/A     | (-)       | N/A      | Incidence of NCI-CTC G ≥ 3 toxicity within 12 weeks of starting of oxaliplatin treatment regimen, by genotype TYMS-ER (p = .957), TYMS-1494 (p = 474) MTHFR (p = 0.412) MLH1 (p = 327) UGT1A1 (p = 455) ABCB1 (p = 829) XRCC1 (p = 0.423) GSTP1 (p = .301) ERCC2 (p = .915)                                  |
| Braun (2009)              | Not reported incidence of OXIPN separated   | ERCC2, GSTP1, MLH1 XRCC1  | N/A   | N/A     | (-)       | (-)      | Of patients without OXIPN (n = 26), G/G: 80.8% (n = 21) A/G: 19.2% (n = 5)<br>Of patients with OXIPN (n = 36) G/G: 75% (n = 27) A/G: 19.5% (n = 7) A/A: 5.5% (n = 2)<br>G2 OXIPN (n = 20) G/G: 72.7% (n = 16) A/G: 11.1% (n = 4) A/A: 9% (n = 2)<br>G1 OXIPN (n = 14) G/G: 78.6% (n = 11) A/G: 21.4% (n = 3) |
| Argyriou A (2009)         | Chronic OXIPN (following discontinuation of Tx.): 58.1%; grade 1: 38.9%; grade 2: 61.1%   | SCN2A R19K  | N/A   | (-)     | (-)       | (-)      |  |

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

| First author        | Incidence/ severity of OXIPN  | Candidate genes for OXIPN   | Acute | Chronic | Incidence | Severity | Results  |
|---------------------|---|---|-------|---------|-----------|----------|--|
| Paré (2008)         | Neurotoxicity grade 1: 32.5%; grade 2: 52.4%; grade 3: 4%   | GSTP1 Ile105Val   | N/A   | N/A     | (-)       | N/A      | Grade 2 and 3 cumulative peripheral neuropathy was more common in patients with the Ile/Ile genotype than in patients with Ile/Val or Val/Val genotype, but the difference did not reach statistical significance ( $p = 0.08$ ).  |
| Ruzzo (2007)        | (Evaluated after four cycles of treatment and then every 2 months)<br>Grade 0: 43%; grade 1-2: 47%; grade 3-4: 10%  | GSTP1 exon 5 Val allele   | (+)   | (+)     | N/A       | ↑        | The frequencies of GSTP1-105A/A, A/G, and G/G genotypes: 63%, 34%, 2% (78 patients with G1-2 neurotoxicity) and 23%, 30%, 47% (17 patients with G3 neurotoxicity) ( $p < .001$ ).  |
| Gamelin (2007)      | Acute neuropathy (n) Grade 0: 50; grade 1: 58; grade 2: 20; grade 3: 7<br>Chronic neuropathy (n)<br>Grade 0: 105; grade 1: 2; grade 2: 15; grade 3: 13  | AGXT Ile340Met<br>AGXT pro11Leu<br>GSTP1 Ile105Val                                | (+)   | (+)     | (+)       | (+)      | Significant association ( $p < .001$ ) with CIPN severity for AGXT Pro11Leu C/T and T/T vs. C/C, and for AGXT Ile340Met A/G and G/G vs. A/A  |
| Lecomte (2006)      | Cumulative peripheral neuropathy<br>Grade 1: 42%, grade 2: 27%, grade 3: 23%  | GSTP1 exon 5 Val allele   | N/A   | (+)     | ↓         | N/A      | Patients with G3 OXIPN (Ile/Ile: 87%; Ile/Val: 13%; Val/Val: 0; Ile/Val+Val/Val: 13%) Patients without G3 OXIPN (Ile/Ile: 53%; Ile/Val: 37%; Val/Val: 10%; Ile/Val+Val/Val: 47%) → OR 95% CI: 5.75 (1.08-30.74), $p = .020$  |
| Stoehlmacher (2002) | 10 patients ith grade 3-4 neurological toxicity (not indicated lower grades)  | GSTP1 Ile105Val, GSTM1 deletion, GSTT1 deletion                                   | N/A   | N/A     | (-)       | N/A      | No specific result of neurotoxicity  |
| Kanai (2016)        | Not reported the time point of assessment<br>Grade 1: 61.9%, grade 2: 31.6%, grade 3: 6.5%  | ABCG2, ACYP2, BTG4, CCNH, CAMK2N1, DLEU7, FARS2, FOXC1, GSTP1, ITGA1, TAC1, XRCC1 | N/A   | N/A     | (-)       | (-)      | Comparison of grade 0/1 with grade 2/3 or grade 3 showed no significant association with any of the 12 SNP markers after adjustment for total dose of oxaliplatin.   |
| Kumamoto (2013)     | Grade 2: 66.7%; grade 3: 3.2%   | GSTP1-105 A/G,<br>G/G GSTM1-negative  | (+)   | N/A     | ↑         | ↑        | A statistically significant correlation between the incidence of peripheral neuropathy higher than grade 2 and the GSTP1-105 ( $p = .030$ ) and GSTM1 ( $p = .020$ ) genotypes was determined.   |
| Lee (2013)          | Sensory neuropathy (assessed every 2 weeks during treatment) (257/292 patients, 88%)<br>Grade 1: 69.1%; grade 2: 15.8%, grade 3: 1.7%; grade 4: 0%  | XRCC1   | (+)   | N/A     | ↓         | (-)      | Patients harboring the XRCC1 23885GG experienced less G2-4 (12.9% vs. 21.7%, $p = .050$ , OR = 0.52 95% CI 0.27-0.99, $p = .046$ ).<br>Time to the onset of G2-4 neuropathy was later in patients harboring XRCC1 23885GG genotypes (HR 0.56, 95% CI 0.32-0.99, $p = .041$ ) compared to AA/AG |
| Oguri (2013)        | Acute neurotoxicity (n = 65) (within a week after infusion of OXL)<br>Grade 1: 71%, grade 2: 17%, grade 3: 4%<br>Chronic neurotoxicity (n = 48)<br>Grade 1: 37%, grade 2: 21%, grade 3: 10%                           | TAC1 (rs10486003)<br>FARS2 (rs17140129)<br>ERCC1 (rs116115)                       | N/A   | (+)     | ↑         | ↑        | FARS2, risk of severe chronic neuropathy compared to A/A, A/G & GG genotype ( $p = .034$ , OR = 6.5 CI 95% 1.2-35.7).<br>TAC1&ERCC1, median number of Tx. Cycles at onset: C/C: C/T and T/T = 68 ( $p = .049$ )  |
| Won (2012)          | Severe OXIPN (evaluated on day 1 of each chemotherapy cycle) 39/96 patients (41%)<br>85/247 patients (34%); the discovery set and the validation set, respectively.   | TAC1, FOXC1, GMD5, ITGA1, PELO, ACYP2, TSPYL6, DLEU7                              | (+)   | N/A     | ↑ or ↓    | N/A      | Genes OR (95% CI) TAC1 0.32 (0.19-0.52) FOXC1, GMD5 2.27 (1.58-3.26) ITGA1, PELO 0.32 (0.19-0.54)<br>ACYP2, TSPYL6 2.43 (1.61-3.68) DLEU7 0.50 (0.35-0.72)   |
| Hong (2011)         | Sensory neuropathy<br>Grade 1: 57.7%; grade 2: 7.7%; grade 3-4: 7.7%  | GSTP1-Ile105Val   | (+)   | N/A     | ↑         | N/A      | GSTP1-Ile105Val was associated with neurotoxicity. Patients with A/G or G/G genotypes experienced more frequent G2/3 sensory neuropathy (35.7% in A/G or G/G vs. 8.1% in A/A, $p = .030$ ).  |
| Chen (2010)         | Ile/Ile vs. Ile/Val or Val/Val<br>After 4 cycles: grade 0-2 99.2%/97.6% grade 3-4 0.8%/2.4%; After 8 cycles: grade 0-2 92.8%/80.5% grade 3-4 7.2%/19.5%; After 12 cycles: grade 0-2 85.6%/63.4% grade 3-4 14.4%/36.6% | GSTP1 Val105  | (+)   | N/A     | ↑         | ↑        | Ile/Ile vs. Ile/Val or Val/Val<br>After 8 cycles- G3-4 Val105 allele variants (7.2% vs. 19.5%, $p = .020$ ).<br>After 12 cycles- (14.4% vs. 36.6%, $p < .010$ ).   |

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

| First author | Incidence/ severity of OXIPN  | Candidate genes for OXIPN | Acute | Chronic | Incidence | Severity | Results  |
|--------------|---|---------------------------|-------|---------|-----------|----------|--|
| Inada (2010) | Acute neuropathy (n = 49)<br>Grade 1: 38 patients (75%) grade 2: 8 (16%)<br>grade 3: 3 (6%).<br>Chronic neuropathy (n = 36)<br>Grade 1: 21 patients (41%) grade 2: 8 (16%) grade 3: 7 (14%) | ERCC1, GSTP1              | N/A   | (+)     | (+)       | (-)      | ERCC1 C118T median number of Tx. Cycles at onset C/T&T/T vs. C/C = 6:7 (p = .016)<br>GSTP1 Ile105Val median number of Tx. Cycles at onset Ile/Ile vs. Ile/Val&Val/Val 6:9 (p = .032)         |
| Kanai (2010) | 44 patients (54%) developed grade 2/3 oxaliplatin induced neuropathy during the 2 weeks after completion of the 6th cycle of m-FOLFOX6  | GSTP1, AGXT               | (-)   | N/A     | (-)       | (-)      | GSTP1 Ile105Val (G1/G2/G3, %) Ile/Ile (52/47/0) Ile/Val (32/64/4) Val/Val (50/50/0) p = .160<br>AGXT Ile340Met (G1/G2/G3, %) Ile/Ile (48/51/1) Ile/Met (45/55/0) Met/Met (0/100/0) p = 1.000 |
| Lai (2009)   | Presence of grade 3-4 oxaliplatin neuropathy (after 2, XPD K751Q 4, 6 courses of Treatment) 30/188 (16%)  |                           | N/A   | N/A     | (-)       | N/A      | Incidence<br>Lys/Lys vs. Lys/Gln 13.3% vs. 16.5% (p = .670)  |

OXIPN = Oxaliplatin induced peripheral neuropathy; TNSc = Clinical version of the total neuropathy score; SCN = Sodium voltage-gated channel; N/A = Not applicable; OR = Odds ratio; CI = Confidence interval; Tx = Treatment; f/u = Follow-up; ERCC = Excision repair cross-complementation group; CCNH = Cycline H; ABCG = ATP-binding cassette subfamily; ABCG = ATP-binding cassette subfamily; CAG = Cytosine-adenine-guanine; SK = Small conductance calcium-activated potassium channel; ITGB = Integrin beta; FOLFOX = Oxaliplatin+leucovorin+5-FU; IROX = Oxaliplatin+ irinotecan; GSTP = Glutathione-S transferases pi; GSTM = Glutathione-S transferases Mu; GSTT = Glutathione S-transferases theta; MLH = NutL homolog; XRCC = X-ray repair cross-complementing protein; NCI-CTC = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; TYMS-ER = Thymidylate synthase-enhancer region; TYMS = Thymidylate synthase; MTHFR = Methylene tetrahydrofolate reductase; UGT1A1 = Uridine diphosphate glycosyltransferases 1A1; ABCB = ATP-binding cassette sub-family B; AGXT = Alanine-glyoxylate aminotransferase; ACPY = Acylphosphatase; BTG = B-cell translocation gene; CAMK2N1 = Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibitor 1; DLEU = Deleted in lymphocytic leukemia; SNP = Single nucleotide polymorphisms; FARS = Phenylalanyl-tRNA synthetase; FOXC1 = Foxhead box C1; ITGA = Integrin alpha; TAC = Tachykinin precursor; HR = Hazard ratio; GMDs = GDP-mannose 4:6-dehydratase; PELO = Pelota homolog; TSPYL = Testis-specific Y-encoded-like protein; XPD = Xeroderma pigmentosum D ortholog.

2. OXIPN의 발생률

선정된 문헌의 OXIPN 발생률을 살펴보면 급성 OXIPN으로 명시하거나 옥살리플라틴 치료 중 증상을 사정한 문헌에서 54.0-99.2% 범위로 나타나며, 만성 OXIPN은 19.6-71.0% 범위이다(Table 2). 급성 또는 만성을 명시하거나 OXIPN 증상을 평가한 시점을 보고하지 않은 논문이 대부분이며, 명시된 급성 또는 만성 OXIPN의 기준 역시 문헌 별로 상이하다. Antonacopoulou 등(2010)의 연구에서는 옥살리플라틴 치료 종료 후 한 달 이내에 발생한 OXIPN을 만성 OXIPN으로 정의하였고[19], Won 등(2012)은 옥살리플라틴 치료 다음 날 증상을 평가하고 chronic OXIPN으로 명명하였다[16]. Argyriou 등(2013), Gamelin 등(2007)의 연구에서는 급성/만성 OXIPN의 발생률을 각각 보고하였으나, 증상의 평가 시점이 불명확하며[9, 20], Oguri 등(2013)의 연구에서는 옥살리플라틴 투여 후 일주일 이내 증상이 사라지는 경우 급성 OXIPN으로, 증상이 수개월 지속되며 치료 중단을 요하는 경우 만성 OXIPN으로 명명하였다[21].

3. OXIPN과의 유전적 연관성

OXIPN과 연관성을 가지는 것으로 분석된 유전자는 다양하게 나타났으며, 중복연구 된 유전자의 연관성에 대한 결과는 일관적이지 않았다(Table 2). 급성과 만성 OXIPN 관련 유전자를 분석한 논문은 4편이었으며[9,20-22], OXIPN을 사정한 시점을 정확히 명시하지 않은 논문은 11편이었다[13,15,17,18,23-29]. 27편의 모든 논문에서 OXIPN의 발생과 관련된 유전자를 분석하였으나, 이 중 유의한 연관성을 보고한 논문은 17편이었으며, 관련 유전자를 반복 연구된 빈도 순으로 살펴보면 glutathione-S transferases pi 1 (GSTP1), excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1), glutathione-S transferases Mu 1 (GSTM1), tachykinin precursor 1 (TAC1), x-ray repair cross-complementing protein 1 (XRCC1), sodium voltage-gated channel alpha subunit 4 (SCN4A), sodium voltage-gated channel alpha subunit 10 (SCN10A) 등으로 나타났다(Table 3).

GSTP1은 14편의 논문에 포함되어 가장 높은 빈도이었으나 이 중 7편의 논문에서는 GSTP1의 OXIPN과의 연관성이 유의하게 보고되지 않았다. Ruzzo 등(2007)의 연구에서는 GSTP1-105 유전자의 G/G 대립형질을 가진 환자는 GSTP1-105 A/G 또는 A/A 대립형질을 가진 환자와 비해 grade 3 이상의 급성 또는 만성 신경독성에 취약한 것으로 나타났다[30]. Chen 등(2010)의 연구에서는 GSTP1 의 G 대립형질을 갖는 경우 grade 3 또는 4의 말초신경병증의 발생이 유의하게 증가함을 밝혔다[31]. 반면 Inada 등(2010)의 연구에서는 GSTP1-105 A/A 대립형질을 갖는 경우 grade 2이상의 말초신경병증 발생이 증가하지 않지만, grade 1 말초신경병증 발생 시점이 더 이르다는 결과

**Table 3.** Genes and Functions

| Gene   | Full name   | Function  |
|--------|---|---|
| ABCC1  | ATP-binding cassette subfamily C member 1,2             | ABC-transport various molecules across extra-and intra-cellular membranes MSH-DNA damage repair   |
| ABCC2  | ATP-binding cassette subfamily G member 2               | Functions as a xenobiotic transporter which may play a major role in multi-drug resistance and serves as a cellular defense mechanism in response to mitoxantrone and anthracycline exposure                      |
| ACYP2  | Acylphosphatase 2                                       | Involved in pyruvate metabolism   |
| AGXT   | Alanine-glyoxylate aminotransferase                     | Localized mostly in the peroxisomes, where it is involved in glyoxylate detoxification. Mutations in this gene, some of which alter subcellular targeting, have been associated with type I primary hyperoxaluria |
| CCNH   | Cyclin H  | The protein encoded by this gene belongs to the highly conserved cyclin family, whose members are characterized by a dramatic periodicity in protein abundance through the cell cycle                             |
| DLEU7  | Deleted in lymphocytic leukemia, 7                      | Unknown   |
| ERCC1  | Excision repair cross-complementation group 1           | DNA repair, drug metabolism   |
| FARS2  | Phenylalanyl-tRNA synthetase 2                          | Charges of tRNA with phenylalanine in mitochondrial translation   |
| FOXC1  | Forkhead box C1   | Binds to cognate sites of FREAC-3 and FREAC-4 which result in bending of the DNA at an angle of 80-90 degrees   |
| GMDS   | GDP-mannose 4, 6-dehydratase                            | Catalyzes the conversion of GDP-D-mannose to GDP-4-dehydro-6-deoxy-D mannose  |
| GSTP1  | Glutathione S-transferases pi 1                         | Functions in xenobiotic metabolism and play a role in susceptibility to cancer, and other diseases  |
| GSTT1  | Glutathione S-transferases Theta 1                      | Catalyzes the conjugation of reduced glutathione to a variety of electrophilic and hydrophobic compounds  |
| GSTM1  | Glutathione S-transferases Mu 1                         | Functions in the detoxification of electrophilic compounds, including carcinogens, therapeutic drugs, environmental toxins and products of oxidative stress, by conjugation with glutathione                      |
| ITGA1  | Integrin, alpha 1                                       | Catalyzes the conversion of GDP-D-mannose to GDP-4-dehydro-6-deoxy-D mannose  |
| ITGB3  | Integrin, beta 3  | Enhances activation of ERK 1/2, ERK 1/2-pathway that is essential for successful regeneration and formation of new growth cones   |
| MLH1   | MutL homolog 1  | DNA repair, drug metabolism   |
| PELO   | Pelota homolog (drosophila)                             | Normal chromosome segregation during cell division and genomic stability  |
| SCN2A  | Sodium channel, voltage gated, type II alpha subunit    | Provide instructions for making sodium channels. Transport positively charged sodium atoms (sodium ions) into cells and play a key role in a cell's ability to generate and transmit electrical signals           |
| SCN10A |   |   |
| SK3    | Small conductance calcium-activated potassium channel 3 | Small-conductance calcium-dependent potassium channel after hyperpolarization current   |
| TAC1   | Tachykinin precursor 1                                  | Excites neurons, evokes behavioral responses, is potent vasodilators and secretagogues, and contracts (directly or indirectly) many smooth muscles  |
| TSPYL6 | Testis-specific Y-encoded-like protein 6                | Aggregates, arranges and bonds together of a nucleosome, the beadlike structural units of eukaryotic chromatin composed of histones and DNA   |
| XPD    | Xeroderma pigmentosum D ortholog                        | Participates in DNA unwinding during nucleotide excision repair, which may alter the efficacy of platinum-based chemotherapy  |
| XRCC1  | X-ray repair cross-complementing protein 1              | Involved in the efficient repair of DNA single-strand breaks formed by exposure to ionizing radiation and alkylating agents   |

ATP = Adenosine triphosphate; MSH = MutS homologs; DNA = Deoxyribonucleic acid; RNA = Ribonucleic acid; FREAC = Forkhead-related activators; GDP = Glycerophosphoryl diester phosphodiesterase; ERK = Extracellular signal-regulated kinases.

를 보고하였다[22].

GSTP1에 이어 높은 빈도의 반복 연구가 이루어진 유전자인 ERCC1은 6편의 논문에서 분석되었다[15,21,22,25,26,32]. 그러나 이중 4편의 논문에서는 ERCC1과 OXIPN의 유의한 연관성이 보고되지 않았으며, 다른 2편 논문[21,22]에서는 C/T 또는 T/T 대립형질을 갖는 경우 C/C 대립형질을 갖는 경우보다 신경독성의 발현 시점이 더 빠른 것으로 나타났다(C/C: C/T, T/T=8.6;  $p=.024$ ). GSTP1과 함께 glutathione의 접합을 통한 약물의 해독작용에 주요한 역할을 하는 GSTM1의 OXIPN과의 연관성은 4편의 논문에서 보고되었다[25,28,29,32]. 이 중 Kumamoto 등(2013)의 연구를 제외한 3편의 연구

에서는 유의한 연관성이 나타나지 않았다. Kumamoto 등(2013)의 연구에 따르면, GSTP1의 G 대립형질을 갖는 경우와 GSTM1-negative의 경우 grade 2이상의 말초신경병증의 발생이 증가한다[29]. TAC1의 경우, 분석에 포함된 3편의 논문에서 각각 다른 결과를 보고하였는데 Oguri 등(2013)의 연구에서는 TAC1의 C/T 또는 T/T 대립형질을 가진 경우 C/C의 대립형질을 가진 경우보다 신경독성의 발현 시점이 이르다고 보고되었으며(C/C: C/T, T/T=8.6;  $p=.024$ ) [21], Won 등(2012)의 연구에서는 T 대립형질을 갖는 경우 심한 말초신경병증이 덜 발생하는 것으로 나타났으나 (odds ratio 0.32; 95% confidence interval 0.19-0.52) [16] Kanai 등(2016)의 연구에서는 유의한 결과가



나타나지 않았다[23].

반복 연구가 이루어지지 않았지만 OXIPN과의 연관성을 보고한 유전자를 살펴보면, 세포 내·외 막간의 다양한 분자 이동에 관여하는 단백질이 암호화되어 있는 ATP-binding cassette subfamily C 1 (ABCC1), ATP-binding cassette subfamily C 2 (ABCC2), ATP-binding cassette subfamily G 2 (ABCG2), 세포 접합과 조직 재생 및 염증 반응 등에 과정 인식에 관여하는 세포막 수용체인 integrin alpha 1 (ITGA1), integrin beta 3 (ITGB3), 신경섬유와 근육의 활동 전압의 발생과 유지에 관여하는 SCN4A, SCN9A, SCN10A와 기타 acylphosphatase 2 (ACYP2), cyclin H (CCNH), deleted in lymphocytic leukemia 7 (DLEU7), phenylalanyl-tRNA synthetase 2 (FARS2), forkhead box C1 (FOXC1), GDP-mannose 4, 6-dehydratase (GMDS), pelota homolog (PELO), small conductance calcium-activated potassium channel 3 (SK3), testis-specific Y-encoded-like protein 6 (TSPYL6) 등이다.

## 논 의

본 연구는 옥살리플라틴 치료를 받은 대장암 환자를 대상으로 OXIPN과 유전적 요인의 관계를 파악하고 현재 이루어지고 있는 약물유전학의 동향을 확인함으로써 향후 대장암 환자를 위한 맞춤형 치료 계획수립 시 참고자료를 제시하기 위해 시도된 체계적 문헌고찰 연구이다.

OXIPN은 급성과 만성으로 두 가지 다른 특성을 가진다. 급성 OXIPN은 가역적이며, 차가움과 연관된 감각이상으로 거의 모든 환자에서 경련의 형태로 나타난다. 만성 OXIPN은 주로 장기간 지속되며 약물의 용량의존적(역치용량 500-600 mg/m<sup>2</sup>)이다[36]. OXIPN은 약물 투여에 영향을 주어 용량 감량 뿐만 아니라 치료 중단을 가져오며 증상의 지속은 삶의 질 저하에 심각한 영향을 미친다. 앞서 살펴본 것과 같이, 급성과 만성 OXIPN의 기전은 서로 다르며, 옥살리플라틴의 국소적 축적에 의한 배근신경절 세포의 구조적·기능적 변화에 따른 만성 OXIPN의 경우 유전적 요인으로 인한 영향이 더 크기 때문에 만성 OXIPN 발생과 연관된 유전자형의 발견은 중요하다. 그러나 본 연구에 포함된 대부분의 문헌에서는 급성과 만성에의 기준이 모호하거나, 연구 간 기준이 다르기도 하며, 증상의 측정 시점 및 기간을 보고하지 않은 연구 또한 있어 급성 또는 만성 OXIPN에 연관된 유전자형의 일관적 결과를 확인할 수 없었다.

이러한 제한점과 함께 현재까지 항암제 유도 말초신경병증을 평가하는 표준이 정의되지 않았다. 증상 평가 방법은 임상 평가(clinical evaluation)와 기계를 이용하는 객관적 검사, 환자 보고가 있다. 그러나 아직까지 표준화된 방법은 없으며, 신경병성 통증 등 증상

이 상당히 주관적인 현상이기에 다른 약물 독성(피부독성 또는 소화기계 증상 등)에 비해 객관적인 지표 측정이 어려운 실정이다. 이에 따라 의료진의 평가와 같은 객관적 평가는 환자가 보고하는 증상과 상관관계가 낮다는 것은 자주 보고되고 있으며 주목할 만한 부분이다[37]. 말초신경병증의 증상은 상대적으로 더욱 주관적 평가 이므로 유전자형과의 관계 파악을 통해 증상 측정의 객관성과 정확성을 확보할 수 있다는 점은 암환자의 증상관리 측면에서 중요한 부분이다. 이러한 증상의 객관적이고 정확한 사정을 위해서는 OXIPN 측정과 진단의 국제적 기준에 대한 요구가 해결되어야 할 것이라고 보여진다.

본 연구에서 고찰한 OXIPN과 유전자형의 관계를 분석한 연구에서 후보 유전자로 포함된 빈도가 높은 유전자는 GSTP1 (14편), ERCC1 (6편), GSTM1 (4편)이며, 각 유전자와 OXIPN의 관계는 연구가 수행된 지역별로 차이를 보인다. 연구 수행 지역의 차이가 연구 대상자 인종의 차이로 단언할 수는 없지만 GSTP1의 경우, 아시아권의 연구에서 Kanai 등(2010)을 제외한 4편의 연구에서 G 대립형질이 OXIPN의 발생 위험을 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다. 반면, 서양권의 연구에서는 Ruzzo 등(2007)은 아시아권의 연구결과와 일치하였으나[30] 다른 6편의 연구에서는 GSTP1과 OXIPN의 유의한 관계가 없는 것으로 나타났으며, 나머지 2편의 연구에서는 상이한 결과가 보고되었다[14,18]. ERCC1의 경우 이러한 차이는 더욱 명확히 드러나는데, 아시아권의 연구 Oguri 등(2013)과 Inada 등(2010)에서는 ERCC1 (C118T, rs 11615)이 C/T 또는 T/T 형질을 가진 경우 OXIPN의 발생 위험성이 높아지는 것으로 나타났으나[21,22] 서양권의 연구에서는 모두 ERCC1과 OXIPN 발생은 관계가 없는 것으로 나타났다[15,25,26,32].

인종에 따른 차이는 항암제의 반응과 독성에 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있다[31]. 예를 들어, 비소세포암의 경우 아시아인은 epidermal growth factor receptor (EGFR) 돌연변이(mutation)의 발생률이 높아 gefitinib 치료가 매우 효과적인 것으로 나타난다[38,39]. 또한 논란의 여지가 있으나 uridine diphosphate glycosyltransferases 1A1 (UGT1A1)의 여러 변이 중 하나인 UGT1A1\*28 유전자의 경우 아시아인에게서 irinotecan 치료에 따른 호중구감소증의 위험성을 예측할 수 있다고 알려져 있다[40]. 옥살리플라틴에 관련된 인종별 유전자형에 대한 연구결과에서는 ERCC1과 xeroderma pigmentosum complementation group D (XPD) 유전자형의 뚜렷한 차이가 platinum의 항암화학요법의 효과에 영향을 미친다고 보여진다. Chang 등(2009)의 연구에서는 아시아인에서의 높은 ERCC1의 C/C 대립형질의 발생률이, Lai 등(2009)의 연구에서는 아시아인에서의 XPD의 codon 751 Lys/Gln의 낮은 발생률이 옥살리플라틴 포함 치료의 효과적인

반응의 결정요인으로 보았다[24,41]. 이와 같이 여러 연구에서 인종별 유전자형의 차이는 약물의 반응 및 독성에 영향을 주는 것으로 알려져 있으나 아직까지 옥살리플라틴의 주요 증상인 말초신경병증 발생에 대한 인종별 유전자형의 차이에 관한 연구는 다양하게 이루어지지 않고 있다. 본 연구에서 고찰한 문헌들에서도 인종의 차이를 의미 있는 요인으로 보지 않았으며, 다양한 인종을 포함하는 대규모 연구가 없었기 때문에 인종에 따른 유전자형의 차이가 문헌별 상반되는 결과에 영향을 미치는 요소로 고려될 수 있으므로, 옥살리플라틴의 독성 발현에 영향을 주는 인종별 유전적 차이에 대한 연구가 필요하겠다.

암 치료의 효과를 증진시키기 위해 유전적 다양성과 바이오마커의 활용은 중요하다. 하지만 옥살리플라틴 치료에 대한 유전자형의 임상적 활용은 임상 현장에서 유전자 판별 방법을 직접적으로 활용하는 것의 어려움, 약리유전학이 임상 결과를 향상시킨다는 사실에 대한 불완전한 합의, 실험의 비용효과에 대한 지식의 제한 등으로 인해 그 한계를 가진다. 유전자형의 활용은 증상을 예측하고 이를 예방, 치료 전략에의 변화 등을 가져올 수 있는지에 달려 있다[42]. 특히, GSTP1, ERCC1 등은 옥살리플라틴 독성을 최소화하는 데에 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 다만, 유전자형 판별 방법의 발달에 따라 유전자 전체 접근법(genome-wide association studies, GWAS)이 OXIPN의 유전적 요인을 밝히는 데 중요한 정보를 제공할 것으로 기대되고 있으나 본 고찰에 포함된 문헌 중 Won 등(2012)을 제외한 모든 연구에서는 후보 유전자 분석(candidate gene analysis) 방법을 사용하였다. GWAS 역시 충분한 표본 크기와 함께 적절한 질 관리와 연구 설계가 필요함이 지적되고 있다[7,43].

현재까지 OXIPN과 관련성을 가진 것으로 보고되었으며, 상대적으로 반복 연구 빈도가 높은 유전자를 살펴보면, 신경세포와 신경교세포에 연관된 유전자가기보다는 암세포 또는 대사기전과 연관된 유전자의 경우가 대부분이다[43]. 예를 들어, glutathione S-transferases (GST) 유전자 군은 DNA 부가물의 해독(detoxification)에서 주요한 역할을 하며, ERCC1 유전자는 염기 손상-재생 경로의 한 부분으로 자외선 또는 친전자적인 화합물(electrophilic compounds) 등으로 인한 DNA 손상 및 재생에 관여한다. 반면, 최근 OXIPN과의 연관성이 밝혀진 sodium volated-gated channels alpha subunit (SCNAs) 유전자는 OXIPN 발생에 있어서 Na<sup>+</sup> 채널의 기능장애 가능성을 기반으로 선택된 유전자로 신경세포와의 연관성이 보다 더 강하다고 볼 수 있다.

본 연구에서 고찰한 문헌들을 포함하여 대부분의 OXIPN 관련 약리유전학 연구결과는 적은 수의 연구 대상자 수 포함 및 후향적 조사연구 등의 방법론적 결함과 부적절한 사후 분석 적용 등의 제

한을 가진다. 또한 부적절한 신경학적 문제의 측정 방법과 말초신경병증에 초점을 맞춘 가설의 부족도 제한점이라 할 수 있다. 이러한 제한을 극복하기 위해 적절한 효과크기를 가지고 명확한 분류 및 스크리닝을 통해 증상이 확인된 환자를 포함하는 등 국제적인 협력연구를 통해 신경계 관련 유전자형의 분석의 필요성이 제안되고 있다[2]. 뿐만 아니라, 적절한 약리유전학 연구설계 및 표준화된 질 관리와 함께 신뢰도 있는 임상 증상 측정도구 등을 포함하며, 다양한 인종 및 다수의 환자를 대상으로 하는 대규모의 국제적 협력 연구가 요구된다.

앞서 언급한 OXIPN의 유전적 요인을 찾는 약물유전학 연구의 여러 제한점에도 불구하고 암 치료에 있어서 맞춤형치료에 대한 요구가 증가하는 현 시점에 약동학적 또는 약리학적인 측면에 관여하는 유전자의 규명은 항암화학요법의 반응 뿐만 아니라 발생 가능한 독성에 대한 예측을 가능하게 하여, 그 필요성이 대두되고 있다. 그러므로 다양한 연구를 통해 밝혀진 옥살리플라틴 누적 용량, 투여시간, 항암치료 이전 말초신경병증 유무 등 OXIPN의 위험요소와 함께 유전자형의 파악은 항암화학요법의 독성을 예측하는 도구로 활용될 수 있을 것이다.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## REFERENCES

- Argyriou A. Updates on oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity (OXAI PN). *Toxics*. 2015;3(2):187-197. <http://doi.org/10.3390/toxics3020187>
- Argyriou A, Kyritsis A, Makatsoris T, Kalofonos H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: A comprehensive update of the literature. *Cancer Management and Research*. 2014;6:135-147. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S44261>
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolyimos MK, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncologica*. 2007;46(8):1131-1137. <http://doi.org/10.1080/02841860701355055>
- Toftthagen CS, McMillan SC, Kip KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. *Cancer Nursing*. 2011;34(4):E10-20. <http://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31820251de>
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(4):368-377. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.01.003>
- Chaudhary R, Singh B, Kumar M, Gakhar SK, Saini AK, Parmar VS, et al. Role of single nucleotide polymorphisms in pharmacogenomics and their association with human diseases. *Drug Metabolism Reviews*. 2015;47(3):281-290. <http://doi.org/10.3109/03602532.2015.1047027>

7. Terrazzino S, Argyriou AA, Cargnin S, Antonacopoulou AG, Briani C, Bruna J, et al. Genetic determinants of chronic oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: A genome-wide study replication and meta-analysis. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015;20(1):15-23. <http://doi.org/10.1111/jns.12110>
8. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *The Lancet Oncology*. 2011;12(12):1151-1161. [http://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70131-0](http://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70131-0)
9. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, Genazzani AA, Briani C, Bruna J, et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: Results from a prospective multicenter study. *Cancer*. 2013;119(19):3570-3577. <http://doi.org/10.1002/cncr.28234>
10. Cecchin E, D'Andrea M, Lonardi S, Zanusso C, Pella N, Errante D, et al. A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen. *The Pharmacogenomics Journal*. 2013;13(5):403-409. <http://doi.org/10.1038/tpj.2012.31>
11. Custodio A, Moreno-Rubio J, Aparicio J, Gallego-Plazas J, Yaya R, Maurel J, et al. Pharmacogenetic predictors of severe peripheral neuropathy in colon cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy: A GEMCAD group study. *Annals of Oncology*. 2014;25(2):398-403. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdt546>
12. Basso M, Modoni A, Spada D, Cassano A, Schinzari G, Lo Monaco M, et al. Polymorphism of CAG motif of SK3 gene is associated with acute oxaliplatin neurotoxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2011;67(5):1179-1187. <http://doi.org/10.1007/s00280-010-1466-y>
13. Sereno M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Rubio JM, Apellániz-Ruiz M, Sánchez-Barroso L, Casado E, et al. Genetic polymorphisms of SCN9A are associated with oxaliplatin-induced neuropathy. *BMC Cancer*. 2017;17(1):63. <http://doi.org/10.1186/s12885-016-3031-5>
14. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Liorot MA. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(10):3050-3056. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2076>
15. Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, González-Haba E, Escolar F, Sanjurjo M, et al. Differential toxicity biomarkers for irinotecan- and oxaliplatin-containing chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013;71(6):1463-1472. <http://doi.org/10.1007/s00280-013-2145-6>
16. Won HH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, et al. Polymorphic markers associated with severe oxaliplatin-induced, chronic peripheral neuropathy in colon cancer patients. *Cancer*. 2012;118(11):2828-2836. <http://doi.org/10.1002/cncr.26614>
17. Hong J, Han SW, Ham HS, Kim TY, Choi IS, Kim BS, et al. Phase II study of bi-weekly S-1 and oxaliplatin combination chemotherapy in metastatic colorectal cancer and pharmacogenetic analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2011;67(6):1323-1331. <http://doi.org/10.1007/s00280-010-1425-7>
18. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Green EM, King CR, Fuchs CS, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: Results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3227-3233. <http://doi.org/10.1200/jco.2009.21.7943>
19. Antonacopoulou AG, Argyriou AA, Scopa CD, Kottorou A, Kominea A, Peroukides S, et al. Integrin beta-3 L33P: A new insight into the pathogenesis of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? *European Journal of Neurology*. 2010;17(7):963-968. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02966.x>
20. Gamelin L, Capitain O, Morel A, Dumont A, Traore S, Anne le B, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: The involvement of the oxalate outcome pathway. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(21):6359-6368. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-0660>
21. Oguri T, Mitsuma A, Inada-Inoue M, Morita S, Shibata T, Shimokata T, et al. Genetic polymorphisms associated with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in Japanese patients with colorectal cancer. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;51(6):475-481. <http://doi.org/10.5414/CP201851>
22. Inada M, Sato M, Morita S, Kitagawa K, Kawada K, Mitsuma A, et al. Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010;48(11):729-734.
23. Kanai M, Kawaguchi T, Kotaka M, Shinozaki K, Touyama T, Manaka D, et al. Large-scale prospective pharmacogenomics study of oxaliplatin-induced neuropathy in colon cancer patients enrolled in the JFMC41-1001-C2 (JOIN Trial). *Annals of Oncology*. 2016;27(6):1143-1148. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdw074>
24. Lai JI, Tzeng CH, Chen PM, Lin JK, Lin TC, Chen WS, et al. Very low prevalence of XPD K751Q polymorphism and its association with XPD expression and outcomes of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Science*. 2009;100(7):1261-1266. <http://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01186.x>
25. Zarate R, Rodriguez J, Bandres E, Patino-Garcia A, Ponz-Sarvise M, Viudez A, et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): A dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *British Journal of Cancer*. 2010;102(6):987-994. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605595>
26. Braun MS, Richman SD, Thompson L, Daly CL, Meade AM, Adlard JW, et al. Association of molecular markers with toxicity outcomes in a randomized trial of chemotherapy for advanced colorectal cancer: The FOCUS trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5519-5528. <http://doi.org/10.1200/jco.2008.21.6283>
27. Paré L, Marcuello E, Altés A, del Río E, Sedano L, Salazar J, et al. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 2008;99(7):1050-1055. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604671>
28. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(12):936-942.
29. Kumamoto K, Ishibashi K, Okada N, Tajima Y, Kuwabara K, Kumagai Y, et al. Polymorphisms of GSTP1, ERCC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. *Oncology Letters*. 2013;6(3):648-654. <http://doi.org/10.3892/ol.2013.1467>
30. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(10):1247-1254. <http://doi.org/10.1200/jco.2006.08.1844>
31. Chen YC, Tzeng CH, Chen PM, Lin JK, Lin TC, Chen WS, et al. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci-*

- ence. 2010;101(2):530-535. <http://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01418.x>
32. Boige V, Mendiboure J, Pignon JP, Loriot MA, Castaing M, Barrois M, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRE: FFC02000-05. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2556-2564. <http://doi.org/10.1200/jco.2009.25.2106>
  33. Argyriou AA, Antonacopoulou AG, Scopa CD, Kottorou A, Kominea A, Peroukides S, et al. Liability of the voltage-gated sodium channel gene SCN2A R19K polymorphism to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Oncology*. 2009;77(3-4):254-256. <http://doi.org/10.1159/000236049>
  34. Lee KH, Chang HJ, Han SW, Oh DY, Im SA, Bang YJ, et al. Pharmacogenetic analysis of adjuvant FOLFOX for Korean patients with colon cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013;71(4):843-851. <http://doi.org/10.1007/s00280-013-2075-3>
  35. Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, et al. Associations between glutathione S-transferase  $\pi$  Ile105Val and glyoxylate aminotransferase Pro11Leu and Ile340Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer epidemiology*. 2010;34(2):189-193. <http://doi.org/10.1016/j.canep.2010.02.008>
  36. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology*. 2012;14(Suppl 4):iv45-54. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nos203>
  37. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN task force report: Management of neuropathy in cancer. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(Suppl 5):S1-S26.
  38. Calvo E, Baselga J. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(14):2158-2163. <http://doi.org/10.1200/jco.2006.06.5961>
  39. Taron M, Ichinose Y, Rosell R, Mok T, Massuti B, Zamora L, et al. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(16):5878-5885. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2618>
  40. Han FF, Guo CL, Yu D, Zhu J, Gong LL, Li GR, et al. Associations between UGT1A1\*6 or UGT1A1\*6/\*28 polymorphisms and irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014;73(4):779-788. <http://doi.org/10.1007/s00280-014-2405-0>
  41. Chang MH, Kim KH, Jun HJ, Kim HS, Yi SY, Uhm JE, et al. Irinotecan and oxaliplatin combination as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;64(5):917-924. <http://doi.org/10.1007/s00280-009-0943-7>
  42. Di Francia R, Siesto RS, Valente D, Del Buono A, Pugliese S, Cecere S, et al. Current strategies to minimize toxicity of oxaliplatin: selection of pharmacogenomic panel tests. *Anti-Cancer Drugs*. 2013;24(10):1069-1078. <http://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000002>
  43. Alberti P, Cavaletti G. Management of side effects in the personalized medicine era: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Methods in Molecular Biology Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*. 2014;1175:301-322. [http://doi.org/10.1007/978-1-4939-0956-8\\_12](http://doi.org/10.1007/978-1-4939-0956-8_12)