

อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน  
*UGT1A1* ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้  
ที่ใช้ยาเคมีบำบัด Irinotecan

นางสาวฐณิดา เทียงสกุล

นางสาวหนึ่งหทัย ดำอุดม

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2559

INFLUENCE OF GENETIC OF GENETIC  
VARIATION IN *UGT1A1* GENE ON DRUG  
RESPONSIVENESS AND ADVERSE DRUG  
REACTION IN PEOPLE RECEIVING IRINOTECAN  
CHEMOTHERAPY

MISS THANIDA THEINGSAKUL  
MISS NUENGHATHAI DUMUDOM

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

2016

## โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A1* ต่อ  
ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาเคมีบำบัด Irinotecan

.....  
(นางสาวสุณิดา เทียงสกุล)

.....  
(นางสาวหนึ่งหทัย ดำอุดม)

.....  
(ผศ.ดร. ภญ.จิระพรรณ จิตติคุณ)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....  
(รศ.ดร. ภญ. อูษา นายเกดัดแก้ว)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....  
(ภญ. พิมพ์ชนก ให้งาม)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

### อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A1* ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาเคมีบำบัด Irinotecan

ฐณิดา เทียงสกุล, หนึ่งหทัย คำอุดม

อาจารย์ที่ปรึกษา : จิระพรรณ จิตติคุณ\*, อุษา นายเกล็ดแก้ว\*\*, พิมพชนก ใ้ห่งาม\*\*\*

\* ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\* ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\*\* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสมุทรสาคร

คำสำคัญ : Irinotecan, *UGT1A1* polymorphism, Systematic review, Meta-analysis

Irinotecan เป็นยาเคมีบำบัดมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และได้ตรงระยะลุกลาม เนื่องจากกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา irinotecan มีปัจจัยของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A1* เข้ามาเกี่ยวข้อง การศึกษานี้จึงทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อศึกษาอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A1*\*6 และ *UGT1A1*\*28 ต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาและความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาเคมีบำบัด irinotecan โดยทำการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ PubMed และ Scopus ในช่วงเดือนกันยายน พ.ศ. 2559 ผลการวิเคราะห์จาก 20 งานวิจัยพบว่าภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A1*\*6 และ *UGT1A1*\*28 ไม่มีอิทธิพลต่อผลการตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate; ORR) แต่มีอิทธิพลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ กล่าวคือผู้ที่เป็น AA, \*1/\*28 และ \*28/\*28 มีความเสี่ยงในการเกิด severe neutropenia มากกว่ากลุ่ม wild-type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่ขึ้นกับเชื้อชาติ (AA vs GG OR = 2.46, 95% CI 1.16, 5.20; \*1/\*28 vs \*1/\*1 OR = 1.78, 95% CI 1.31, 2.41; \*28/\*28 vs \*1/\*1 OR = 4.37, 95% CI 2.83, 6.76 ตามลำดับ) ขณะที่ความเสี่ยงในการเกิด severe diarrhea นั้นพบว่าทั้งผู้ที่มี *UGT1A1*\*6 และ *UGT1A1*\*28 allele มีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่เป็น wild-type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (GA vs GG OR = 2.14, 95% CI 1.09, 4.20; AA vs GG OR = 3.72, 95% CI 1.57, 8.84; \*1/\*28 vs \*1/\*1 OR = 1.75, 95% CI 1.06, 2.88; \*28/\*28 vs \*1/\*1 OR = 1.99, 95% CI 1.20, 3.31 ตามลำดับ) แต่เมื่อวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยจำแนกตามเชื้อชาติในผู้ที่มี *UGT1A1*\*28 allele พบเฉพาะในกลุ่มชาวเอเชียเท่านั้นที่มีความเสี่ยงในการเกิด severe diarrhea มากกว่ากลุ่มที่เป็น wild-type อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## Abstract

### Influence of genetic variation in *UGT1A1* gene on drug responsiveness and adverse drug reaction in people receiving irinotecan chemotherapy

Thanida Theingsakul, Nuenghathai Dumudom

Project advisor : Jiraphun Jittikoon\*, Usa Chaikledkaew\*\*, Pimchanok Hongam \*\*\*

\*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

\*\*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

\*\*\*Department of Pharmacy, Samut Sakhon Hospital

**Keyword** : Irinotecan, *UGT1A1* polymorphism, Systematic review, Meta-analysis

Irinotecan, an anticancer drug, is used for the treatment of metastatic colorectal cancer. The polymorphism of *uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1* gene (*UGT1A1*) is involved in the metabolism of irinotecan. This meta-analysis was done to evaluate the association of *UGT1A1*\*6 and *UGT1A1*\*28 polymorphism on clinical outcome of irinotecan and irinotecan-induced severe toxicities. We searched literatures in PubMed and Scopus in September 2016. Twenty studies were included. *UGT1A1*\*6 and *UGT1A1*\*28 polymorphisms were associated with increased risk of irinotecan-induced severe toxicities, but there are no association in objective response rate (ORR). Patients with AA, \*1/\*28 and \*28/\*28 genotypes had a significantly higher risk of severe neutropenia than that of patients with wild-type (AA vs GG OR = 2.46, 95% CI 1.16, 5.20; \*1/\*28 vs \*1/\*1 OR = 1.78, 95% CI 1.31, 2.41; \*28/\*28 vs \*1/\*1 OR = 4.37, 95% CI 2.83, 6.76 respectively). The risk of severe diarrhea was significantly higher in patients who carrying *UGT1A1*\*6 and *UGT1A1*\*28 alleles than those with a wild-type genotype (GA vs GG OR = 2.14, 95% CI 1.09, 4.20; AA vs GG OR = 3.72, 95% CI 1.57, 8.84; \*1/\*28 vs \*1/\*1 OR = 1.75, 95%CI 1.06, 2.88; \*28/\*28 vs \*1/\*1 OR = 1.99, 95%CI 1.20, 3.31 respectively). Subgroup meta-analysis was conducted according to ethnicity. For patients who carrying *UGT1A1*\*28 allele, we found only Asians have a higher risk of severe diarrhea than that of patients with wild-type genotype.