



Генотипирование полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком

Н. Н. Тимошкина[✉], Н. А. Петрусенко, П. Н. Габричидзе, М. А. Черкес, Т. Ф. Пушкарева, Д. А. Савченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Основной схемой лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком по-прежнему является курсовая химиотерапия фторпиримидинами в сочетании с оксалиплатином и/или иринотеканом. Для активности этих химиотерапевтических препаратов характерен преобладающий специфический способ метаболизма. В этом случае важное значение приобретают генетические особенности пациента как фактор прогноза возникновения и тяжести нежелательных явлений в ходе терапии. В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах токсической активности иринотекана и фторпиримидинов, проанализированы результаты собственного фармакогенотипирования полиморфизмов *UGT1A1*, *DPYD* и опубликованных исследований, оценивавших связь генетических вариантов указанных генов и безопасности химиотерапии. Отмечено существенное влияние популяционной составляющей как в распределении частот аллелей генов, так и в их фенотипической реализации. Для ряда полиморфизмов *DPYD* установлены дозозависимые ассоциации с токсичностью 5-фторурацила, и тем не менее они определяют только 1–8% случаев из 40–60% пациентов с нежелательными явлениями, у которых выявляют дефицит белка DPD, что, очевидно, связано с другими механизмами снижения активности фермента. Фармакологическое значение генетических вариаций *UGT1A1* связывают не только с прогнозированием токсичности, но и с выделением группы пациентов для назначения более эффективной высокодозовой терапии иринотеканом. Приведена информация о состоянии фармакогенотипирования указанных маркеров с целью установления дозы лекарственных средств в различных национальных руководствах. На текущий момент неоднородность доступных фармакогенетических данных оставляет открытым вопрос об определении наиболее подходящих стратегий дозирования иринотекана и фторпиримидинов. Широкое внедрение в клиническую практику генотипирования *UGT1A1* и *DPYD* балансирует между экономической целесообразностью и прогностической ценностью биомаркеров. Поскольку область фармакогеномики быстро развивается, дальнейшие более надежные исследования должны преодолеть существующие препятствия, что будет способствовать принятию персонализированных решений по дозировке лекарств.

Ключевые слова: фармакогенетика, уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераза, *UGT1A1*, иринотекан, дигидро-пиримидин-дегидрогеназа, *DPYD*, фторпиримидины, полиморфизм

Для цитирования: Тимошкина Н. Н., Петрусенко Н. А., Габричидзе П. Н., Черкес М. А., Пушкарева Т. Ф., Савченко Д. А. Генотипирование полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком. Современная Онкология. 2023;25(4):447–453. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202514
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Колоректальный рак (КРР) остается в тройке самых распространенных онкопатологий человека вне зависимости от пола. Несмотря на достижения в диагностике и лечении КРР, около 25% первоначальных диагнозов составляют метастатические или неоперабельные злокачественные неоплазии, и более 1/2 пациентов будут в дальнейшем получать химиотерапию. Основной схемой лечения пациентов с метастатическим КРР (мКРР) по-прежнему является курсовая химиотерапия фторпиримидинами в сочетании с оксалиплатином и/или иринотеканом [1].

Современная фармакогеномика позволяет персонализировать применение химиотерапевтических препаратов, исходя из того, что индивидуальные генетические различия могут определять особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного вещества. Особо важное значение приобретают отдельные непатогенные варианты нуклеотидной последовательности, когда лекарство метаболизируется

преобладающим специфическим образом. В частности, данная ситуация характерна для иринотекана и фторпиримидинов. Иными словами, индивидуальные различия в возникновении и тяжести нежелательных явлений в ходе терапии как иринотеканом, так и фторпиримидинами можно объяснить не только клиническими факторами (возраст, пол), но и генетическими особенностями пациента.

В обзоре проанализированы результаты собственного фармакогенотипирования полиморфизмов *UGT1A1*, *DPYD* у пациентов с КРР и опубликованные исследования, направленные на повышение безопасности химиотерапии, включающей иринотекан и/или фторпиримидины.

Механизмы терапевтической и токсической активности иринотекана и фторпиримидинов

Иринотекан представляет собой пролекарство, терапевтическую активность которого определяет его метаболит 7-этил-10-гидроксикампитотецин (SN-38), образующийся

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тимошкина Наталья Николаевна – канд. биол. наук, зав. лаб. молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: timoshkinann@rnioi.ru; ORCID: 0000-0001-6358-7361

Петрусенко Наталья Александровна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7919-6111

Габричидзе Петр Нугзарович – канд. мед. наук., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: q395273@yandex.ru

Черкес Мария Александровна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: tcherkes.maria@yandex.ru; SPIN: 8534-3323

Пушкарева Татьяна Федоровна – врач-онколог отд.-ния онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: pushtatiana@yandex.ru; SPIN-код: 8047-6830

Савченко Дмитрий Александрович – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии». E-mail: doc.sav.rnd@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2496-2728

[✉]Natalia N. Timoshkina – Cand. Sci. (Biol.), National Medical Research Center for Oncology. E-mail: timoshkinann@rnioi.ru; ORCID: 0000-0001-6358-7361

Natalia A. Petrusenko – Res. Assist., National Medical Research Center for Oncology. E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7919-6111

Petr N. Gabrichidze – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Oncology. E-mail: q395273@yandex.ru

Mariia A. Cherkes – oncologist, National Medical Research Center for Oncology. E-mail: tcherkes.maria@yandex.ru; SPIN: 8534-3323

Tatiana F. Pushkareva – oncologist, National Medical Research Center for Oncology. E-mail: pushtatiana@yandex.ru; SPIN code: 8047-6830

Dmitry A. Savchenko – oncologist, National Medical Research Center for Oncology. E-mail: doc.sav.rnd@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2496-2728

Genotyping of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms in patients with colorectal cancer. A review

Natalia N. Timoshkina✉, Natalia A. Petrusenko, Petr N. Gabrichidze, Mariia A. Cherkes, Tatiana F. Pushkareva, Dmitry A. Savchenko
National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The main treatment regimen for patients with metastatic colorectal cancer is still cycle-based chemotherapy with fluoropyridines combined with oxaliplatin and/or irinotecan. The activity of these chemotherapeutic agents depends on a predominant specific metabolism pathway. Therefore, the genetic features of the patient become important as a prognostic factor for the occurrence and severity of adverse events during therapy. The review addresses current views about the mechanisms of toxic activity of irinotecan and fluoropyrimidines, analyzes the results of pharmacogenotyping of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms, and published studies assessing the relationship between genetic variants of these genes and the safety of chemotherapy. A significant role of the population component is noted both in the distribution of gene allele frequencies and in their phenotypic expression. For some polymorphisms of the *DPYD* gene, dose-dependent associations with the toxicity of 5-fluorouracil have been established. Nevertheless, they determine only 1–8% of cases out of 40–60% of patients with adverse events and DPD protein deficiency associated with other enzyme activity reduction mechanisms. The pharmacological significance of *UGT1A1* genetic variations is associated with toxicity prediction and helps allocate patients for more effective high-dose irinotecan therapy. Data is presented on the pharmacogenotyping of these markers to establish the dose of drugs in various national guidelines. Currently, the heterogeneity of the available pharmacogenetic data leaves open the question of determining the most appropriate dosing strategies for irinotecan and fluoropyrimidines. The widespread introduction of *UGT1A1* and *DPYD* genotyping into clinical practice balances the economic feasibility and predictive value of biomarkers. As pharmacogenomics evolves rapidly, more robust research would overcome existing hurdles and facilitate personalized drug dosage decisions.

Keywords: pharmacogenetics, uridine diphosphate-glucuronosyl transferase, *UGT1A1*, irinotecan, dihydro-pyrimidine dehydrogenase, *DPYD*, fluoropyrimidines, polymorphism

For citation: Timoshkina NN, Petrusenko NA, Gabrichidze PN, Cherkes MA, Pushkareva TF, Savchenko DA. Genotyping of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms in patients with colorectal cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4): 447–453. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202514

в печени, слизистой оболочке кишечника и плазме человека. Катализируют этот процесс карбоксилэстеразы (рис. 1). Фармакологическая активность метаболита SN-38 реализуется через ингибирование топоизомеразы I, что приводит к остановке пролиферации и апоптозу [2]. Для метаболита SN-38 в неактивную форму клетка использует несколько ферментов, однако ключевая роль в этом процессе принадлежит семейству ферментов UDP-глюкуронозилтрансфераз (см. рис. 1), которые катализируют глюкуронидирование как этап метаболизма многих соединений эндогенного и экзогенного происхождения (билирубин, стероидные гормоны и лекарства, такие как ацетаминофен, морфин и SN-38).

Наиболее распространенными проявлениями токсичности иринотекана являются тяжелая нейтропения (3–4-й степени) у 20–54% пациентов и диарея у 11–23% [3, 4]. Более того, 8–23% пациентов госпитализируют из-за этих нежелательных явлений [5], и в ~1–5% случаев регистрируют летальный исход, связанный с токсичностью иринотекана [6, 7]. Общепринятыми факторами риска иринотекан-опосредованной токсичности являются возраст более 65 лет, женский пол, плохое состояние здоровья (≥ 2 по ECOG), нарушение функции печени, совместное введение ингибиторов *CYP3A4* и *UGT1A1*, снижение активности фермента *UGT1A1* [7, 8].

Значимость дефицита уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераз в развитии токсичности иринотекана впервые показана для пациентов с синдромом Жильбера, что привело к идентификации полиморфизмов *UGT1A1* [9]. В последующем определено, что глюкуронирование, катализируемое надсемейством UDP-гликозилтрансфераз, – важный этап метаболизма лекарственных препаратов почти всех терапевтических классов, являющийся вторым наиболее распространенным путем метаболизма после цитохрома P450 [10, 11]. Например, анализ 125 низкомолекулярных препаратов,

одобренных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в период с 2006 по 2015 г., подтвердил, что *UGT*-семейство – основные ферменты, не относящиеся к цитохрому P450, которые участвуют в метаболизме 11,7% препаратов, включенных в набор данных [12].

Исследования полиморфизмов гена *UGT1A1* (2q37.1) в связи с потерей функциональной активности соответствующего фермента чаще сосредоточены на однонуклеотидном полиморфизме (ОНИ) в 1-м экзоне rs4148323 (*6) и вариациях ТА-повторов в промоторном регионе: (ТА)₇ – rs8175347 (*28), (ТА)₅ – *36, (ТА)₈ – *37.

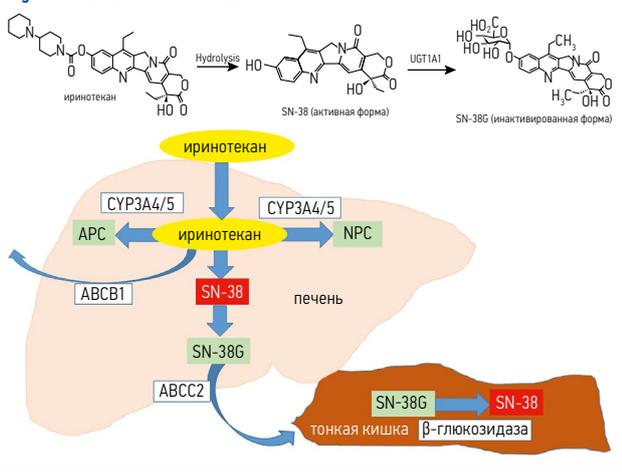
Отметим, что существуют тканеспецифичные и индивидуальные различия не только в активности самого фермента *UGT1A1*, но и в динамике его экспрессии, более обусловленные не полиморфизмами гена, а эпигенетической регуляцией на стадии транскрипции (метилирование ДНК, модификация гистонов) и трансляции (микроРНК). Современные представления о влиянии эпигенетических факторов на активность *UGT1A* проанализированы в недавнем обзоре С. Meng и соавт. [13].

Фторпиримидины, в частности 5-фторурацил (5-FU), являются противоопухолевыми средствами, активными в отношении различных опухолей, включая КРР. 5-FU демонстрирует дозозависимый характер в отношении как своей эффективности, так и токсичности. Химиотерапевтический эффект связан с блокированием синтеза пуринов и пиримидинов¹. Кроме того, активные метаболиты 5-FU могут встраиваться в РНК и ДНК, что в конечном итоге приводит к гибели клеток (рис. 2).

Токсичность 5-FU чаще всего включает гематотоксичность, гастроинтестинальную токсичность, акральную эритему, или так называемый «ладонно-подошвенный синдром». Индуцированная 5-FU кардиотоксичность

¹FLUOROURACIL – fluorouracil injection, solution [package insert]. Illinois, USA: Fresenius Kabi LLC. 2020. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c45f5286-a52b-43e5-8a6f-d0312e7da0c8>. Accessed: 30.11.2022.

Рис. 1. Метаболизм иринотекана. В клетках печени иринотекан под действием CES1/2 (карбоксилэстеразы 1 и 2) трансформируется в активную форму SN-38 (7-этил-10-гидроксикамптотецин). Часть иринотекана расщепляется до метаболитов APC (7-этил-10-[4-N-(5-аминопентановая кислота)-1-пиперидино] карбонилсикамптотецин) и NPC (7-этил-10-(4-амино-1-пиперидино) карбонилсикамптотецин) с помощью CYP3A4/5 (3A4 и 3A5 изоформы цитохрома P450). Деактивация в неактивную форму SN-38G (глюкуронидированный SN-38) опосредуется UGT1A1 (уридин-дифосфат-глюкурозил-трансфераза 1A1), частично β-глюкозидазой. Иринотекан и его метаболиты транспортируются Р-гликопротеином, белком клеточной мембраны. Экскреция SN-38G происходит с помощью MRP2/ABCC2 (белок-2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью).



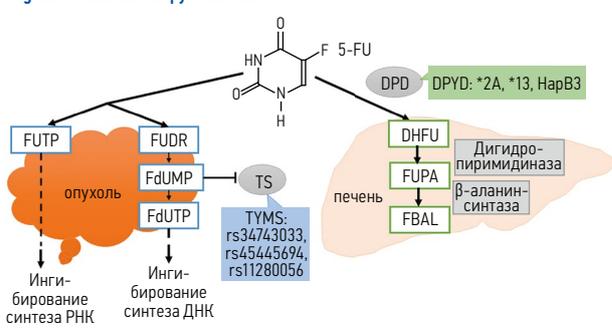
и нейротоксичность недостаточно хорошо охарактеризованы. Для кардиотоксичности предложены два патофизиологических механизма – ишемия, вторичная по отношению к спазму коронарных артерий, и прямая миокардиальная токсичность фторацетата как одного из метаболитов 5-FU [14].

Из генетических факторов, способствующих, как считается, непереносимости фторпиримидинов, наиболее изучен дефицит DPD, который дезактивирует более 80% 5-FU. Этот фермент катализирует первую и лимитирующую стадию расщепления пиримидиновых нуклеотидов тимина и урацила и по тому же пути катализирует распад фторпиримидинов. Полный дефицит DPD сопряжен с ранней или необычно тяжелой токсичностью 5-FU. По разным данным, у 40–60% пациентов с тяжелой токсичностью, связанной с лечением 5-FU, выявляют дефицит DPD [15, 16]. Тяжелая токсичность приводит к летальному исходу в 1,5–2% случаев [17].

Описаны десятки полиморфизмов гена *DPYD* (1p21.3), которые определяют снижение функциональной или экспрессионной активности белка DPD. Однако в связи с фторпиримидиноопосредованной токсичностью наиболее часто упоминаются четыре вариации – rs3918290 (*2A), rs55886062 (*13), rs75017182 (HapB3) и rs67376798 (с.2846A>T, или D949V). Из них наиболее часто встречается вариант *DPYD* с.1905+1G>A (*2A), в котором замена одного нуклеотида в сайте сплайсинга интрона приводит к потере 14-го экзона. В итоге образуется укороченный белок практически без ферментативной активности. Исследователи отмечают низкую частоту встречаемости (около 5% для европейской популяции) указанных выше полиморфизмов, и значительно более распространенный частичный дефицит активности DPD. Например, в работе N. Pallet и соавт. дефицит активности фермента встречается в 6,8–11,5% случаев (в зависимости от метода определения) [18]. На фоне низкой прогностической эффективности генотипирования по четырем полиморфизмам тем же авторам удалось выявить методом секвенирования нового поколения 7 других аллельных вариантов гена *DPYD* у 111 пациентов с дефицитом DPD [18].

Помимо генетической составляющей в изменение активности *DPYD* вносят вклад детерминанты, регулирующие активность *DPYD* на транскрипционном уровне подобно факторам SP1 и SP3 [19], а также на уровне трансляции с помощью микроРНК, таких как miR-27a, miR-27b, miR-134 и miR-582-5p [20].

Рис. 2. Метаболизм пиримидинов. Анаболизм 5-FU в тканях приводит к образованию FUTP (фторуридинтрифосфат) и FdUTP (трифосфат фтордезоксидеоксиуридина), которые включаются соответственно в РНК и ДНК, метаболит FdUMP (монофосфат фтордезоксидеоксиуридина) ингибирует фермент TS. Все это подавляет механизмы репарации ДНК и в конечном итоге приводит к гибели клетки. Катаболизм 5-FU состоит из трех последовательных стадий: 5-FU катализируется дигидропиримидиндегидрогеназой (DPD) до 5,6-дигидрофторурацила (DHFU), дигидропиримидиназа катализирует превращение DHFU во фтор-β-уреидопропионат (FUPA), который посредством β-аланинсинтазы превращается во фтор-β-аланин (FBAL). FUDR – фтордезоксидеоксиридин.



Новые исследования выделяют также полиморфизмы гена *TYMS*, кодирующего тимидилатсинтазу (TS), которая катализирует метилирование дезоксиуридилата до дезокситимидилата (см. рис. 2). Экспрессия белка TS положительно коррелирует с чувствительностью к 5-FU, а фермент TS является одной из мишеней 5-FU [21]. Однако влияние конкретных генетических вариантов *TYMS* на токсичность 5-FU остается неясным [21, 22].

Опыт исследования фармакогенетической роли полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD*

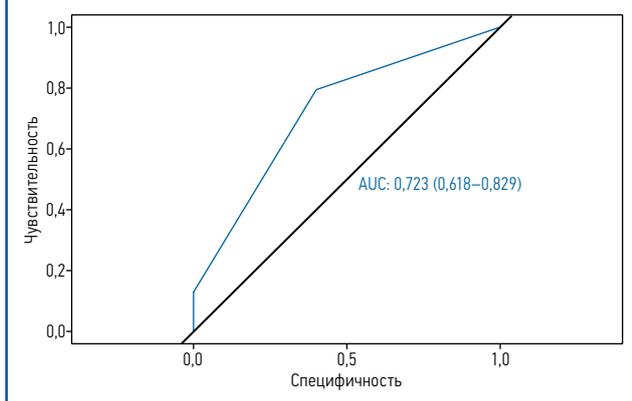
На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» проводят исследования генетических предикторов токсичности применяемых химиотерапевтических препаратов, в частности стало рутинным определение полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* [23]. Мы ретроспективно проанализировали клинические и генетические данные 94 пациентов европеоидного типа (48 женщин, 46 мужчин, медиана возраста – 60 лет, диапазон 29–80 лет), проходивших комплексное лечение в 2015–2019 гг. по поводу КРП (табл. 1). Всем пациентам провели курсы химиотерапии, включавшие иринотекан и 5-FU. Генотипирование *6 и *28 *UGT1A1* осуществили методом пиросеквенирования, полиморфизма *2A *DPYD* – с помощью коммерческой тест-системы на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени, еще три ОНП типировали с помощью прямого секвенирования [24].

В изученной когорте распределение генотипов *UGT1A1* соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Наиболее часто идентифицировали носителей гетерозиготного генотипа по аллелю *28 (TA6/TA7) и гомозиготный диккий по *6 (G/G), а наиболее редкий – гомозиготный по *28 (TA7/TA7). Гомозиготный генотип *UGT1A1**6 A/A не обнаружен. В одном случае отмечено сочетание мутантных гетерозиготных генотипов TA6/TA7 и G/A. В итоге частота аллелей *28 и *6 гена *UGT1A1* в исследованной выборке соответствовала данным по европейским популяциям и достоверно отличалась от азиатских популяций [25].

Мы проанализировали модели наследования для каждого ОНП с помощью пакета SNPpass для R языка. В случае *UGT1A1**28 лучшей оказалась доминантная модель (исходя из значения r и критерия Акаике). Для *UGT1A1**6 модель наследования выбрать не удалось из-за невысокой частоты аллеля и гетерозигот.

В целом при проведении химиотерапии с иринотеканом у 60% пациентов отмечены осложнения: гематологическая и гастроинтестинальная токсичность любой степени, с заметным преобладанием нежелательных явлений у носителей генотипа *28/*28 (табл. 2). Из негематологических

Рис. 3. ROC-анализ *28 UGT1A1 теста.
Fig. 3. ROC analysis *28 UGT1A1 test.



осложнений чаще наблюдали диарею, тошноту и рвоту, у пациентов с диагностированным синдромом Жильбера отметили билирубинемия. Из двух носителей генотипа *6/*1 у одного отмечено развитие гастроинтестинальных осложнений.

В итоге доля пациентов с выраженной токсичностью на проведенную химиотерапию статистически достоверно связана с мутантными генотипами *28. Риск развития токсичности III–IV степени у носителей генотипа *28/*28 почти в 5 раз выше, чем у носителей дикого типа (отношение шансов 4,875, 95% доверительный интервал 1,106–21,693). Дополнительно не обнаружено достоверных ассоциаций токсичности с факторами половой принадлежности, возраста и стадии заболевания (см. табл. 2).

ROC-кривая, построенная для прогностического теста UGT1A1*28, демонстрирует специфичность 60%, чувствительность 79,5% теста на токсичность, площадь под кривой (AUC) 0,723 (рис. 3). В результате анализа ОНП-ОНП взаимодействия для двух аллелей *28 и *6 построена дуолуксная модель прогноза, специфичность которой составила 63%, а чувствительность – 82%.

На текущий момент результаты многочисленных исследований фармакогенетического значения вариантов гена UGT1A1 остаются весьма противоречивыми, что среди прочего имеет и популяционное обоснование (табл. 3). В метаанализах, опубликованных в 2017–2018 гг., аккумулированы исследования в азиатских популяциях, и в итоге выявлен повышенный риск тяжелой нейтропении у пациентов гетеро- и гомозиготных по UGT1A1 *6, тогда как повышенный риск тяжелой диареи связан только с гомозиготным генотипом [26, 27, 29]. Реже встречающийся аллель UGT1A1 *28 даже в гомозиготном статусе у носителей азиатского типа обычно позволяет провести стандартную содержащую иринотекан терапию с благоприятными онкологическими исходами и профилями токсичности [31].

В отношении европеоидной популяции чаще проводили исследования наиболее распространенного UGT1A1 *28. Метаанализ и результаты клинического исследования TRIBE в Италии продемонстрировали, что пациенты с генотипом UGT1A1 *28/*28 имели более чем четырехкратное увеличение риска нейтропении и примерно в 2 раза больший риск тяжелой диареи (см. табл. 3). У гетерозигот риски значимы, но только для развития тяжелой нейтропении по сравнению с генотипом дикого типа. Значимой корреляции с тяжелой диареей не обнаружено.

В исследовании Н. Н. Тимошкиной и соавт. [25] у носителей аллелей *6 или *28 в целом фиксировали те же нежелательные явления. При сравнении разных генотипов UGT1A1 между ними не выявлено различий по выраженности нежелательных явлений. Мы констатировали значимую ассоциацию между носительством *28 аллеля и риском развития у пациента выраженной как гематологической, так и гастроинтестинальной токсичности, риск повышался почти в 5 раз по сравнению с носителями дикого типа (редкость исключительно гетерозигот по *6 не позволила провести статистический анализ).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients

Характеристика	Переменные	Абс. (%)
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома	92 (98)
	Плоскоклеточный рак	2 (2)
Стадия дифференцировки опухоли (G)	2	55 (58,5)
	3	39 (41,5)
Локализация первичной опухоли	Ободочная кишка	61 (65)
	Прямая кишка	28 (30)
	Первично-множественная	5 (5)
Наличие отдаленных метастазов	Нет	32 (34)
	Да	62 (66)

Таблица 2. Влияние различных факторов на частоту случаев иринотекан-зависимой токсичности
Table 2. Influence of various factors on the incidence of irinotecan-dependent toxicity

Фактор	χ^2	p
Пол (мужчины vs женщины)	0,135	0,713
Возраст	0,890	0,346
Стадия	4,560	0,103
Генотип (*28/*28)	10,345	0,035

В исследовании К. Kimura и соавт. [32] показано, что при использовании обычной дозы иринотекана частота ответа и выживаемость хуже у пациентов с UGT1A1 *1/*1 по сравнению с пациентами с UGT1A1 *28/*28. Очевидно, что более высокая скорость глюкуронирования SN-38 у носителей дикого типа UGT1A1 не обеспечивает достаточный противоопухолевый эффект, что привело к разработке тактики разумного увеличения дозы. Интересным примером успешного применения фармакогенетической информации является многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, завершившееся в ноябре 2021 г. в Тайване (NCT02256800). Конечной целью была оценка эффективности режима химиотерапии с бевацизумабом в сочетании с FOLFIRI и повышением дозы иринотекана в качестве терапии 1-й линии. В итоге показано, что коррекция схемы химиотерапии согласно UGT1A1 генотипированию позволяет применять повышенные дозы иринотекана и потенциально достигать более благоприятного клинического исхода без значительного повышения токсичности у пациентов с мКРП, независимо от статуса гена KRAS [33]. В обзоре 2022 г. авторы проанализировали данные за последнее десятилетие по изучению максимально толерантной дозы у пациентов с КРП с диким типом и гетерозиготным вариантом UGT1A1 и в основном подтвердили результативность этого подхода [34].

Помимо иринотекана подавляющее большинство пациентов с мКРП получают химиотерапию с включением 5-FU. В нашей выборке из 94 пациентов не выявлено носителей ни одного из четырех наиболее распространенных ОНП DPYD. Расширение выборки до 245 человек, учитывающее пациентов с диагнозами «рак молочной железы» и «рак поджелудочной железы», позволило идентифицировать только один случай гетерозиготного генотипа по *2A [25]. Кроме того, идентифицировано 5 случаев ОНП, имеющих статус нейтральных и/или доброкачественных (с.1627A>G, с.1896T>C, с.2767–26C>T). Тем не менее развитие гастроинтестинальных токсических реакций наблюдали в 24% случаев в объединенной выборке, а клинически значимая гематологическая токсичность представлена у 7% пациентов в основном нейтропенией 2–3-й степени.

Частота указанных полиморфизмов DPYD имеет популяционную специфичность. Например, ни один из четырех наиболее распространенных в европейских популяциях ОНП DPYD не встречается у коренного населения Японии [35]. Более того,

Таблица 3. Фармакогенетические исследования полиморфизмов *6 и *28 UGT1A1
Table 3. Pharmacogenetic studies of polymorphisms *6 and *28 UGT1A1

Диагноз, стадия	Популяция	Полиморфизм/токсичность	Генотип	ОШ (95% ДИ)	Ссылка
KPP, III–IV	Азиатская	*6/нейтропения	*6/*6 или *1/*6 *6/*6 *1/*6	1,62 (1,07–2,47) 2,55 (1,21–5,36) 1,50 (0,96–2,35)	X. Chen, et al. 2017 г. [26]
KPP, III–IV	Азиатская	*6/нейтропения	*1/*6 *6/*6	1,98 (1,45–2,71) 4,44 (2,42–8,14)	X. Zhang, et al. 2017 г. [27]
KPP, III–IV	Азиатская	*6/диарея	*6/*6	3,51 (1,41–8,73)	X. Zhang, et al. 2017 г. [27]
KPP, III–IV	Европеоидная	*28/нейтропения	*28/*28 *1/*28 *28/*28 против *1/*28 или *1/*1	4,79 (3,28–7,01) 1,90 (1,44–2,51) 3,44 (2,45–4,82)	X. Liu, et al. 2014 г. [28]
KPP, III–IV	Европеоидная	*28/диарея	*28/*28 *1/*28 *28/*28 против *1/*28 или *1/*1	1,84 (1,24–2,72) 1,20 (0,93–1,56) 1,71 (1,18–2,47)	X. Liu, et al. 2014 г. [28]
KPP III–IV	Европеоидная Азиатская	*28/нейтропения	*28/*28 *1/*28	3,50 (2,23–5,50) 1,91 (1,45–2,50)	Y. Yang, et al. 2018 г. [29]
KPP III–IV	Европеоидная Азиатская	*28/диарея	*28/*28 *1/*28	1,69 (1,20–2,40) 1,45 (1,07–1,97)	Y. Yang, et al. 2018 г. [29]
KPP, IV	Италия	*28/нейтропения	*28/*28 *1/*28	4,29 (1,97–9,32) 1,63 (1,02–2,60)	C. Cremolini, et al. 2018 г. [30]
KPP, IV	Италия	*28/диарея	*28/*28 *1/*28	1,11 (0,63–1,95) 0,20 (0,04–1,09)	C. Cremolini, et al. 2018 г. [30]
KPP, III–IV	ЮФО, Россия	*28/нейтропения, диарея	*28/*28 *1/*28 *1/*1	4,82 (1,10–21,69)	Н. Н. Тимошкина и соавт. 2018 г. [25]

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

большинство (около 80–90%) случаев токсичности 3–4-й степени не сопровождаются носительством одной из четырех хорошо известных мутаций у пациентов европеоидного типа [36]. В масштабном исследовании французской когорты пациентов (n=3860) авторы указывали на невысокую прогностическую ценность статуса частых мутации *DPYD* для выявления дефицита, особенно частичного дефицита DPD [18]. Благодаря возможностям технологии метода секвенирования нового поколения постоянно описывают новые полиморфизмы *DPYD* [18]: в базе данных COSMIC из 38 889 уникальных образцов, прошедших скрининг на *DPYD*, обнаружено 3239 образцов с уникальными ОНП, из них фармакологически значимые варианты предположительно составляют 5–8% [37, 38]. Все это ставит под сомнение необходимость генотипирования *DPYD* на базе простых и не затратных методов полимеразной цепной реакции. К тому же активность фермента DPD обеспечивается не только изменением аминокислотной последовательности белка [19, 20]. Отметим, что результаты определения ассоциации разных генотипов *DPYD* с показателями, характеризующими активность DPD (концентрация в плазме пиримидиновых метаболитов – урацила и дигидроурацила) остаются противоречивыми [18, 38, 39].

Однако при всей экономической неоднозначности широкого скрининга редких вариантов *DPYD* необходимость их генотипирования обусловлена прежде всего тяжелой токсичностью пиримидинов для их носителей. Показательна опубликованная в 2021 г. работа американских исследователей [40], в которой с помощью метаанализа (35 публикаций, 13 929 пациентов) убедительно продемонстрировано, что носители патогенных вариантов гена *DPYD* имели в 25,6 раза более высокий риск смерти, связанной с лечением.

Таким образом, на современном этапе вопрос введения генотипирования полиморфизмов в обычную клиническую практику остается не решенным, но актуальным.

Генетическое тестирование *UGT1A1* и *DPYD* в клинических рекомендациях

На текущий момент в национальных руководствах нет единого подхода к назначению генотипирования полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* с целью установления дозы лекарственных средств.

Доступные функциональные данные для некоторых полиморфизмов *DPYD* позволили определить уровень снижения активности *DPYD* и изменение системного воздействия 5-FU в соответствии с генотипом, что послужило основой для разработки рекомендаций по коррекции дозы 5-FU [41]. Однако Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, 2018 г.) и Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG) опубликовали рекомендации по дозированию фторпиримидинов (5-FU и капецитабин) на основании не генотипирования полиморфизмов, а ферментной активности DPD. Оба источника регламентируют снижение дозы для группы с промежуточным метаболизмом (со сниженной ферментативной активностью) и отказ от 5-FU или капецитабина и выбор альтернативного препарата при отсутствии ферментативной активности. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США ограничивается предупреждением о риске побочных реакций на 5-FU у пациентов с мутациями в *DPYD*.

В отношении *UGT1A1* до сих пор не установлены рекомендации по дозированию. Очевидно, в связи с этим обстоятельством Американское общество клинической онкологии (ASCO) не дает никаких указаний по этому вопросу [42]. Согласованное руководство Европейского общества медицинской онкологии признает полиморфизм *UGT1A1* прогностическим биомаркером токсичности иринотекана. В нем говорится, что генотипирование *UGT1A1* должно проводиться у пациентов с подозрением на дефицит *UGT1A1*, что отражается на низком уровне конъюгированного билирубина (<20% от общего билирубина), а также у пациентов, у которых планируется введение дозы иринотекана больше 180 мг/м² [6]. Иной подход в этом вопросе в Азии, где предлагается для пациентов с мутантными аллелями *UGT1A1* *28/*28 снижать начальную дозу иринотекана на 30%, учитывая, что это может привести к ухудшению ответа на химиотерапию и снижению выживаемости [43]. Согласно руководящим принципам паназиатского адаптированного руководства, Европейского общества медицинской онкологии и последним комментариям к ним S. Karas и соавт. рекомендуется тестировать *UGT1A1* у пациентов с KPP, которые будут проходить химиотерапию на основе иринотекана, и увеличивать дозу иринотекана у пациентов с *UGT1A1* дикого типа или гетерозиготного варианта для улучшения клинической эффективности лечения [6, 44].

Таким образом, сохраняется актуальность персонализированного подхода в химиотерапии, в том числе для формирования корректных групп сравнения в клинических исследованиях. Группой Медицинского центра Чикагского университета инициировано исследование PhOCUS Trial (<https://crt.uchicago.edu/phocus/>), в ходе которого пациенты с онкологическими заболеваниями, для которых планируется терапия, включающая фторпиримидин и/или иринотекан, будут случайным образом распределены в группы, рандомизированные по генотипам *UGT1A1* и *DPYD* и контрольные группы. В настоящее время исследование продолжается [45]. Надеемся, что результаты позволят поставить точку в вопросе необходимости и экономической целесообразности фармакогенетического тестирования при назначении химиотерапии, содержащей фторпиримидин и/или иринотекан.

Заключение

Несмотря на то, что в прогнозировании токсичности иринотекана и фторпиримидинов остаются нерешенные вопросы, национальные руководства часто рекомендуют модифицировать дозировку этих лекарств, основываясь на вариантах генотипов *UGT1A1* и *DPYD*. Данный подход продемонстрировал свою ценность для предсказания серьезных осложнений терапии в многочисленных исследованиях, в том числе проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии». Включение генотипирования *UGT1A1* и *DPYD* в единую платформу молекулярно-генетического тестирования опухолей должно снизить экономические затраты на его реализацию. Кроме того, регулярное фармакогенетическое тестирование является источником данных по распространенным и редким вариантам их фармакологической значимости для широкой

научной аудитории, что в конечном итоге способствует принятию персонализированных решений по дозировке лекарств на благо пациентов с онкопатологией.

Благодарности. Д. Ю. Гвалдину за помощь в статистической обработке материала.

Acknowledgments. D. Yu. Gvaldin for assistance in statistical processing of the material.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fedenko AA, Triakin AA, Zhukova LG, et al. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. А. Д. Каприна. М. 2020 [Fedenko AA, Triakin AA, Zhukova LG, et al. Natsional'noe rukovodstvo po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei. Pod red. AD Kaprina. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:61-8. DOI:10.2147/PGPM.S108656
- Pfizer: CAMPTOSAR® (irinotecan HCl) Prescribing Information, 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf. Accessed: 30.11.2022.
- Tam VC, Rask S, Koru-Sengul T, Dhesy-Thind S. Generalizability of toxicity data from oncology clinical trials to clinical practice: Toxicity of irinotecan-based regimens in patients with metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2009;16(6):13-20. DOI:10.3747/co.v16i6.426
- Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, et al. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer*. 2011;117(14):3156-62. DOI:10.1002/cncr.25735
- Karas S, Innocenti F. All You Need to Know About UGT1A1 Genetic Testing for Patients Treated With Irinotecan: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(4):270-7. DOI:10.1200/OP.21.00624
- Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):807-14. DOI:10.1200/JCO.2003.08.058
- Kweekel D, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(7):656-69. DOI:10.1016/j.ctrv.2008.05.002
- Wasserman E, Myara A, Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol*. 1997;8(10):1049-51. DOI:10.1023/A:1008261821434
- Williams JA, Hyland R, Jones BC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCi/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(11):1201-8. DOI:10.1124/dmd.104.000794
- Stingl JC, Bartels H, Viviani R, et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014;14(1):92-116. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.09.002
- Cerny MA. Prevalence of Non-Cytochrome P450-Mediated Metabolism in Food and Drug Administration – Approved Oral and Intravenous Drugs: 2006–2015. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(8):1246-52. DOI:10.1124/dmd.116.070763
- Meng CL, Zhao W, Zhong DN. Epigenetics and microRNAs in UGT1As. *Hum Genomics*. 2021;15(1):30. DOI:10.1186/s40246-021-00331-6
- Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140. DOI:10.1177/1758835918780140
- Van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation. *Int J Cancer*. 2002;101(3):253-8. DOI:10.1002/ijc.10599
- Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul*. 2001;41:151-7. DOI:10.1016/s0065-2571(00)00011-x
- Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(5):831-41. DOI:10.1517/14740338.2010.511610
- Pallet N, Hamdane S, Garinet S, et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer*. 2020;123(5):811-8. DOI:10.1038/s41416-020-0962-z
- Zhang X, Li L, Fourie J, et al. The role of Sp1 and Sp3 in the constitutive DPYD gene expression. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Gene Structure and Expression*. 2006;1759(5):247-56. DOI:10.1016/j.bbaexp.2006.05.001
- Hirota T, Date Y, Nishibatake Y, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) expression is negatively regulated by certain microRNAs in human lung tissues. *Lung Cancer*. 2012;77(1):16-23. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.12.018
- Toren W, Ansari D, Andersson B, et al. Thymidylate synthase: a predictive biomarker in resected colorectal liver metastases receiving 5-FU treatment. *Future Oncol*. 2018;14(4):343-51. DOI:10.2217/fon-2017-0431
- Abbasian MH, Ansarinejad N, Abbasi B, et al. The Role of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Thymidylate Synthase Polymorphisms in Fluoropyrimidine-Based Cancer Chemotherapy in an Iranian Population. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2020;12(3):157-64.
- Кит О.И., Максимов А.Ю., Дженкова Е.А., Тимошкина Н.Н. Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2022;77(3):214-24 [Kit OI, Maksimov AYU,

- Dzhenkova EA, Timoshkina NN. The role of molecular genetic studies in current oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):214–24 (in Russian)].
24. Водолажский Д.И., Двадненко К.В., Тимошкина Н.Н., и др. Полиморфизм гена UGT1A1 у пациентов с колоректальным раком, живущих на Юге России: результаты пилотного исследования. *Молекулярная медицина*. 2017;15(1):61–4 [Vodolazhsky DI, Dvadenko KV, Timoshkina NN, et al. UGT1A1 gene polymorphism in patients with colorectal cancer living in the South of Russia: results of a pilot study. *Molecular Medicine*. 2017;15(1):61–4 (in Russian)].
 25. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., и др. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(6):49–56 [Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, et al. Study of UGT1A1 and DPYD gene polymorphisms in patients with colorectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):49–56 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56
 26. Chen X, Liu L, Guo Z, et al. UGT1A1 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities and treatment outcome in Asians with Lung Cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(6):1109–17. DOI:10.1007/s00280-017-3306-9
 27. Zhang X, Yin JF, Zhang J, et al. UGT1A1*6 Polymorphisms are Correlated With Irinotecan-Induced Neutropenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(1):135–49. DOI:10.1007/s00280-017-3344-3
 28. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(2):120–9. DOI:10.1038/tpj.2013.10
 29. Yang Y, Zhou M, Hu M, et al. UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(5):e479–89. DOI:10.1111/ajco.13028
 30. Cremolini C, Del Re M, Antoniotti C, et al. DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(8):7859–66. DOI:10.18632/oncotarget.23559
 31. Hikino K, Ozeki T, Koido M, et al. Comparison of Effects of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 on Irinotecan-Induced Adverse Reactions in the Japanese Population: Analysis of the Biobank Japan Project. *J Hum Genet*. 2019;64(12):1195–202. DOI:10.1038/s10038-019-0677-2
 32. Kimura K, Yamano T, Igeta M, et al. UGT1A1 Polymorphisms in Rectal Cancer Associated With the Efficacy and Toxicity of Preoperative Chemoradiotherapy Using Irinotecan. *Cancer Sci*. 2018;109(12):3934–42. DOI:10.1111/cas.13807
 33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 34. Li Y, Zheng H, Zhang X, et al. UGT1A1 Allele Test Not Only Minimizes the Toxicity But Also Maximizes the Therapeutic Effect of Irinotecan in the Treatment of Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Front Oncol*. 2022;12:854478. DOI:10.3389/fonc.2022.854478
 35. Hishinuma E, Narita Y, Saito S, et al. Functional Characterization of 21 Allelic Variants of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Identified in 1070 Japanese Individuals. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(8):1083–90. DOI:10.1124/dmd.118.081737
 36. Meulendijks D, Henricks LM, Jacobs BAW, et al. Pretreatment serum uracil concentration as a predictor of severe and fatal fluoropyrimidine-associated toxicity. *Br J Cancer*. 2017;116(11):1415–24. DOI:10.1038/bjc.2017.94
 37. DPYD Gene. Cosmic. Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?ln=DPYD#variants>. Accessed: 30.11.2022.
 38. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Beroud C, et al. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175998. DOI:10.1371/journal.pone.0175998
 39. Van Kuilenburg ABP, Meijer J, Tanck MWT, et al. Phenotypic and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(4):754–62. DOI:10.1016/j.bbdis.2016.01.009
 40. Sharma BB, Rai K, Blunt H, et al. Pathogenic DPYD Variants and Treatment-Related Mortality in Patients Receiving Fluoropyrimidine Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(12):1008–16. DOI:10.1002/onco.13967
 41. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. 2016 [last updated 2021]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
 42. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Guidelines. National Comprehensive Cancer Network. 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed: 30.11.2022.
 43. Iwasa S, Muro K, Morita S, et al. Impact of UGT1A1 Genotype on the Efficacy and Safety of Irinotecan-Based Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Sci*. 2021;112(11):4669–78. DOI:10.1111/cas.15092
 44. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A JSMO-ESMO Initiative Endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29(1):44–70. DOI:10.1093/annonc/mdx738
 45. Reizine N, Vokes EE, Liu P, et al. Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): Study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12. DOI:10.1177/1758835920974118

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU