

Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ

Д.С. Федоринов^{1,2}, Р.Н. Гейдаров³, И.А. Шашков³, В.М. Михайлович³, М.А. Лядова², И.А. Покатаев², В.К. Лядов^{1,2,4}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

Аннотация

Цель. Оценить связь между носительством минорных аллельных вариантов 8 генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме противоопухолевых лекарственных препаратов (*DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*) и клеточной репарации (*XPC*, *ERCC1*, *TUMR*, *NQO1*), и степенью тяжести нежелательных лекарственных явлений у пациентов с распространенными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Задачи. Изучить частоту встречаемости минорных аллельных вариантов генов *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*, *XPC*, *ERCC1*, *TUMR*, *NQO1*; оценить частоту и степень тяжести нежелательных лекарственных явлений химиотерапии в исследуемой популяции пациентов.

Материалы и методы. С октября 2020 по апрель 2021 г. в проспективное клиническое исследование в рамках гранта РНФ №20-75-10158 включены 56 пациентов (женщины – 29, мужчины – 27) с верифицированными злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта. Средний возраст составил 62,3±11,4 года. Рак ободочной кишки отмечен у 24 пациентов, опухоли пищевода и желудка – 19, опухоли поджелудочной железы и желчевыводящих путей – 13. Паллиативная химиотерапия 1-й линии проводилась у 27 пациентов, адъювантная – 19, неоадъювантная – 10. Все пациенты ранее не получали цитотоксическое или лучевое лечение. Точечные нуклеотидные варианты генов *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TUMPS*, *NQO1* определялись методом гибридизационного анализа на биологических микрочипах. Оценку различий в переносимости цитотоксической терапии (5-фторурацил, препараты платины, иринотекан) в зависимости от генотипа проводили с помощью точного критерия Фишера.

Результаты. Среднее число курсов химиотерапии, полученных за время наблюдения, составило 4,2±2,6 (1–12). Выявлено статистически значимое различие в переносимости химиотерапии у пациентов с носительством минорных аллельных вариантов генов *GSTP1* rs1695 ($p=0,03$), *ERCC1* rs11615 ($p=0,01$) и *UGT1A1* rs8175347 ($p=0,003$).

Заключение. Применение метода гибридизационного анализа на биологических микрочипах для оценки аллельных вариантов, отвечающих за переносимость цитотоксической терапии, целесообразно и требует дальнейшей проспективной оценки.

Ключевые слова: цитотоксическая терапия, опухоли желудочно-кишечного тракта, фармакогенетика, биологический микрочип

Для цитирования: Федоринов Д.С., Гейдаров Р.Н., Шашков И.А., Михайлович В.М., Лядова М.А., Покатаев И.А., Лядов В.К. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 314–318. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200890

Информация об авторах / Information about the authors

Федоринов Денис Сергеевич – ст. лаборант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-стажер отд-ния химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: Fedorinov.denis@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Гейдаров Рустам Николаевич – ст. лаборант лаб. биологических микрочипов ИМБ РАН. ORCID: 0000-0002-4971-2629

Шашков Игорь Александрович – канд. хим. наук, науч. сотр. лаб. биологических микрочипов ИМБ РАН. ORCID: 0000-0001-6037-730X

Михайлович Владимир Михайлович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. биологических микрочипов ИМБ РАН. ORCID: 0000-0003-4894-1304

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ГКОБ №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием онкологии №4 ГБУЗ ГКОБ №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Denis S. Fedorinov – Senior laboratory assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: Fedorinov.denis@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Rustam N. Geidarov – Senior laboratory assistant, Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0002-4971-2629

Igor A. Shashkov – Cand. Sci. (Chem.), Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0001-6037-730X

Vladimir M. Mikhailovich – D. Sci. (Biol.), Engelhardt Institute of Molecular Biology. ORCID: 0000-0003-4894-1304

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), City Clinical Cancer Hospital №1. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Cancer Hospital №1. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889

Pharmacogenetic markers of chemotherapy toxicity in gastrointestinal tumors: a preliminary analysis

Denis S. Fedorinov^{1,2}, Rustam N. Geidarov³, Igor A. Shashkov³, Vladimir M. Mikhailovich³, Marina A. Lyadova², Ilya A. Pokataev², Vladimir K. Lyadov^{1,2,4}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²City Clinical Cancer Hospital №1, Moscow, Russia;

³Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia;

⁴Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the association between the carriage of minor allelic variants of 8 genes that encode key enzymes involved in the metabolism of anticancer drugs (*DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*) and cell repair (*XPC*, *ERCC1*, *TYMP*, *NQO1*) and the severity of adverse drug events in patients with common gastrointestinal tumors.

Tasks. To study the frequency of minor allelic variants of the *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMP*, *NQO1* genes; to assess the frequency and severity of adverse drug events of chemotherapy treatment in the study population.

Materials and methods. For the period from October 2020 to April 2021, 56 patients (women – 29, men – 27) with verified malignant tumors of the gastrointestinal tract were included in a prospective clinical study as a part of the RSF grant No. 20-75-10158. The mean age was 62.3±11.4 years. Colon cancer was detected in 24 patients, tumors of the esophagus and stomach – in 19 patients, tumors of pancreas and biliary tract – in 13 patients. First-line palliative chemotherapy was given to 27 patients, adjuvant – 19 patients, neoadjuvant – 10 patients. All patients had not previously received cytotoxic or radiation treatment. Point nucleotide variants of genes *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMP*, *NQO1* were determined by hybridization analysis on biological microchips. Differences in the tolerance of cytotoxic therapy (5-fluorouracil, platinum preparations, irinotecan) depending on the genotype were assessed using Fisher's exact test.

Results. The average number of chemotherapy courses received was 4.2±2.6 (1–12). There was a statistically significant difference in the tolerability of chemotherapy in patients with minor allelic variants of the *GSTP1* rs1695 ($p=0.03$), *ERCC1* rs11615 ($p=0.01$), and *UGT1A1* rs8175347 ($p=0.003$) genes.

Conclusion. The use of hybridization analysis on biological microchips to assess allelic variants responsible for the tolerability of cytotoxic therapy is reasonable and requires further prospective assessment.

Keywords: cytotoxic therapy, gastrointestinal tract tumors, pharmacogenetics, biological microchip

For citation: Fedorinov DS, Geidarov RN, Shashkov IA, Mikhailovich VM, Lyadova MA, Pokataev IA, Lyadov VK. Pharmacogenetic markers of chemotherapy toxicity in gastrointestinal tumors: a preliminary analysis. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 314–318. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200890

Введение

Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): желудка, поджелудочной железы, печени, толстой кишки – являются важной медико-социальной проблемой. На них приходится немногим более 20% всех случаев заболеваемости, но более 30% всех летальных исходов от онкологических заболеваний в мире и России [1]. Важнейшим компонентом комбинированного лечения опухолей ЖКТ является цитотоксическая лекарственная терапия, проведение которой показано большинству пациентов указанной группы. В настоящее время разработаны и рекомендованы к применению в клинической практике схемы, включающие комбинации от 2 до 4 химиотерапевтических препаратов [2–4].

У большинства пациентов во время проведения терапии развиваются нежелательные токсические реакции, нередко требующие уменьшения доз лекарств (дозолимитирующая токсичность) или их отмены, а также способные привести к летальному исходу. Персонализированные подходы в онкологии направлены на возможность прогнозировать развитие нежелательных явлений и индивидуально определять оптимальную для пациента схему лечения либо дозировку препаратов [5, 6]. Одним из активно развивающихся направлений исследований является фармакогенетика. Предполагается, что фармакогенетическое тестирование пациента перед началом лечения способно выявить индивидуальные аллельные варианты (полиморфизмы), отвечающие за особенности метаболизма лекарственных средств. В то же время клиническое значение выявленных с помощью различных технологий полиморфизмов зачастую остается неясным, что и послужило основанием для проведения нами представленного ниже исследования.

Материалы и методы

С октября 2020 по апрель 2021 г. нами проводится наблюдательное клиническое исследование в рамках гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела». Исследование проводится в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация), и было одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ДПО РМАНПО №9 от 07.07.2020. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. К настоящему моменту в исследование включены 56 пациентов, средний возраст которых составил 62,3±11,4 года, получавших лечение в отделении химиотерапии (ХТ) ГБУЗ ГКОБ №1. Основные характеристики пациентов и используемых схем ХТ представлены в табл. 1.

Все пациенты ранее не получали цитотоксическое или лучевое лечение. Среднее число курсов ХТ, пройденных пациентами за время наблюдения, составляет 4,2±2,6 (1–12). Осложнения лечения классифицировались по шкале NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0.

Генотипирование. Точечные нуклеотидные варианты генов *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMP*, *NQO1* определялись методом гибридного анализа на биологических микрочипах, разработанных в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта. Венозную кровь пациентов (4 мл) собирали с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ-ЭДТА (3-замещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Подготовку образцов для гибридизации на

микрочипе осуществляли путем проведения асимметричной мультиплексной полимеразной цепной реакции с одновременным введением в ампликоны флуоресцентной метки (Cy-5). Полученные флуоресцентно меченные и преимущественно одноцепочечные продукты амплификации вносили в гибридизационную камеру микрочипа, содержащего олигонуклеотидные зонды, комплементарные анализируемым нуклеотидным вариантам указанных выше генов. Регистрацию и интерпретацию результатов после проведения гибридизации осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Чипдетектор» («Биочип-ИМБ», Россия) при помощи программного обеспечения Imageware, входящего в состав комплекса.

Специализированный микрочип, используемый в исследовании, был валидирован на предварительно секвенированных образцах ДНК, содержащих анализируемые полиморфизмы. Диагностическая тест-система для анализа полиморфизмов указанных генов на основе олигонуклеотидного микрочипа находится на стадии клинической апробации, поэтому полное детальное описание и диагностические характеристики метода будут опубликованы после получения результатов анализа итоговых данных.

Статистическая обработка. Для проверки соблюдения равновесия Харди–Вайнберга применялся критерий χ^2 Пирсона. Для установления различий в переносимости ХТ у пациентов в зависимости от генотипа применяли точный критерий Фишера (2-Tailed P). Средние показатели представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка результатов проводилась в программе GraphPad InStat.

Результаты и обсуждение

В качестве объектов фармакогенетического исследования нами было отобрано 8 генов, кодирующих ключевые ферменты, участвующие в метаболизме противоопухолевых лекарственных препаратов (*DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *UGT1A1*) и клеточной репарации (*XPC*, *ERCC1*, *TYMP*, *NQO1*), при этом проводилась оценка 13 аллельных вариантов, имеющих, по данным литературного анализа, связь с развитием токсичности. Равновесие Харди–Вайнберга соблюдено для всех аллельных вариантов, кроме полиморфизмов *DPYD*, поскольку малый объем выборки не позволил нам выявить в исследуемой популяции пациентов достаточное число минорных аллелей данного гена.

Дигидропиримидиндегидрогеназа (*DPYD*) играет ключевую роль в метаболизме фторпиримидинов. Снижение активности *DPYD* связано с более чем 4-кратным риском тяжелой или смертельной токсичности при применении стандартных доз 5-фторурацила (5-ФУ) [7].

Глутатион S-трансфераза (*GSTP1*) – важный фермент детоксикации не только потенциально канцерогенных веществ, но и целого ряда лекарственных препаратов, особенно платиновых агентов. M. Lamas и соавт. показали, что генотипы AG+GG связаны с повышенной частотой объективного ответа на 5-ФУ и оксалиплатин у пациентов с колоректальным раком по сравнению с генотипом AA [8].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) катализирует промежуточный этап синтеза субстратов для последующего синтеза пуринов de novo и метилирования ДНК и белков [9]. Активность данного фермента может косвенно влиять на эффективность и переносимость препаратов из группы антиметаболитов, в частности 5-ФУ. Так, генотипы AA+AG связаны с повышенным риском возникновения диареи, мукозита и нейтропении при лечении 5-ФУ пациентов с колоректальным раком по сравнению с генотипом GG [10].

УДФ-глюкуронозилтрансфераза (*UGT1A1*) играет важную роль в глюкуронизации ксенобиотиков, в частности активного метаболита иринотекана SH-38. Мутации в гене *UGT1A1*, приводящие к снижению активности фермента и, как следствие, замедлению выведения иринотекана, могут приводить к повышению частоты осложнений лечения, в частности нейтропении 3–4-й степени [11, 12].

Xeroderma pigmentosum, группа комплементации C (*XPC*) – белок, принимающий участие в эксцизионной репарации нуклеотидов. S. Sakano и соавт. установили, что при раке мочевого пузыря пациенты с генотипом CC могут иметь меньший риск развития нейтропении при лечении цисплатином по сравнению с пациентами с генотипами AA или AC [13].

Таблица 1. Основные характеристики пациентов (n=56)
Table 1. Main characteristics of patients (n=56)

Показатель	Абс.	%
Средний возраст, лет \pm стандартное отклонение (мин.–макс.)	62,3 \pm 11,4 (33–83)	
Среднее количество курсов ХТ, n \pm стандартное отклонение (мин.–макс.)	4,2 \pm 2,6 (1–2)	
Пол, n		
мужчины	27	48,2
женщины	29	51,8
Локализация опухоли		
Рак пищевода	2	3,6
Рак желудка	17	30,4
Рак поджелудочной железы и желчевыводящих протоков	13	23,2
Рак ободочной кишки	19	33,9
Рак прямой кишки	5	8,9
Стадия заболевания		
I	2	3,6
II	10	17,9
III	18	32,1
IV	26	46,4
Вид ХТ		
<i>Неoadьювантная</i>		
FOLFOX	4	40
FLOT	4	40
FOLFIRINOX	1	10
Паклитаксел + карбоплатин	1	10
<i>Адьювантная</i>		
XELOX	8	42,1
FOLFOX	7	36,8
mFOLFIRINOX	2	10,5
Гемцитабин	1	5,3
GemCap	1	5,3
<i>1-я линия</i>		
FOLFOX	13	48,1
Гемцитабин	5	18,6
XELOX	4	14,8
GemNab	1	3,7
mDCF	1	3,7
mFOLFIRINOX	1	3,7
XELOX + бевацизумаб	1	3,7
Паклитаксел + карбоплатин	1	3,7

Кросс-комплементирующие ферменты эксцизионной репарации (*ERCC1*) играют важную роль в восстановлении пространственной структуры ДНК и удалении межцепочечных сшивков, которые образуются под действием препаратов платины. В ряде исследований было показано, что пациенты с генотипом AA (аллельный вариант rs11615) могут иметь повышенный риск развития токсичности при лечении препаратами на основе платины по сравнению с пациентами с генотипом AG или GG [14–16].

Тимидинфосфорилаза (*TYMP*) – фермент, участвующий в восстановлении пиримидиновых нуклеотидов после повреждения ДНК и РНК. Наличие полиморфизмов в гене данного фермента может приводить к ухудшению переносимости химиопрепаратов из группы фторпиримидинов [17].

НАД(Ф)Н-дегидрогеназа 1 (*NQO1*) – фермент, который снижает выработку активных форм кислорода, защищая клетки от оксидативного повреждения. R. Geng и соавт. продемонстрировали, что генотипы AA+AG связаны со сниженным ответом на эпирубин, 5-ФУ и оксалиплатин у людей с метастатическим раком желудка по сравнению с генотипом GG [18].

Результаты генотипирования пациентов представлены в табл. 2.

При сопоставлении результатов фармакогенетического тестирования пациентов с переносимостью ХТ в нашем исследовании было обнаружено статистически значимое увеличение токсичности 3–4-й степени у пациентов с минорным аллельным вариантом гена *GSTP1* rs1695 ($p=0,03$). Снижение метаболической активности фермента у пациентов данной группы может быть ассоциировано с замедлением инактивации химиопрепаратов и потенциально приводить к нарастанию выраженности побочных реакций.

В нашем исследовании было обнаружено статистически значимое ухудшение переносимости ХТ у пациентов с нормальной функцией фермента *UGT1A1* (rs8175347), что можно объяснить недостаточным объемом выборки. Всего за время исследования иринотекан получили 4 пациента: 2 пациентки получали mFOLFIRINOX в качестве адъювантной ХТ по поводу рака поджелудочной железы (генотип Т6/Т6), 1 пациент получал FOLFIRINOX в качестве ХТ 1-й линии рака поджелудочной железы (генотип Т6/Т6), 1 пациент получал иринотекан в схеме FOLFIRI + афлиберцепт в качестве терапии BRAFmut колоректального рака (генотип Т6/Т7). Стоит отметить, что первые 2 пациентки крайне тяжело переносили ХТ в связи с развитием астении 3-й степени, тошноты и рвоты 2-й степени, с трудом купировавшихся добавлением оланзапина к двухкомпонентной антиэметической терапии (палонсетрон + дексаметазон). Тяжесть побочных эффектов у данных пациенток может быть связана с мутационным статусом глутатион S-трансферазы (*GSTP1*), в гене которой у обеих пациенток обнаружены полиморфизмы. Третий из указанных пациентов переносит ХТ без значимой токсичности. Что касается пациента с BRAFmut раком толстой кишки, наличие генотипа Т6/Т7 может объяснить наличие желудочно-кишечного дискомфорта с учащенным отхождением стула по стуле (эквивалент диареи) в межкурсовом периоде. Более точно вклад каждого из препаратов в природу выявленной токсичности будет изучен в ходе запланированного на дальнейшем этапе исследования фармакокинетического исследования концентрации препарата в плазме крови указанных пациентов.

Наконец, носительство минорного аллельного варианта rs11615 в гене *ERCC1* может способствовать снижению частоты развития тяжелых нежелательных лекарственных явлений. В нашем исследовании большая часть токсичности 3–4-й степени развилась у пациентов с генотипом АА ($p=0,001$).

По данным исследования, статистически значимой разницы в переносимости ХТ для остальных аллельных вариантов не обнаружено, однако требуется дальнейшее накопление результатов исследования.

Заключение

Применение метода гибридизационного анализа на биологических микрочипах позволило нам провести анализ 13 аллельных вариантов в 8 генах, участвующих в метаболизме 5-ФУ, препаратов платины, иринотекана. Выявлены статистически значимые различия в переносимости ХТ у пациентов с носительством минорных аллельных вариантов генов *GSTP1* rs1695 ($p=0,03$), *ERCC1* rs11615 ($p=0,001$) и *UGT1A1* rs8175347 ($p=0,003$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-75-10158) «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Разработка биологического микрочипа выполнена ранее при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №16-15-00257).

Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 20-75-10158) "Pharmacogenetic and Pharmacokinetic Approaches to Chemotherapy of Gastrointestinal Tract Tumors Based on Body Composition Analysis".

The development of a biological microchip was carried out earlier with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00257).

Таблица 2. Частоты полиморфизмов генов *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMPS*, *NQO1* у пациентов с опухолями ЖКТ
Table 2. Frequencies of *DPYD*, *XPC*, *GSTP1*, *MTHFR*, *ERCC1*, *UGT1A1*, *TYMPS*, *NQO1* genes polymorphisms in patients with gastrointestinal tract tumors

Характеристика	Все пациенты	Осложнения 0–2	Осложнения 3–4	P
<i>DPYD</i> rs3918290, n (%)				
GG	25 (100)	22 (88)	3 (22)	–
GA	0	–	–	
<i>DPYD</i> rs75017182, n (%)				
GG	53 (94,6)	53 (100)	0	–
GC	3 (5,4)	3 (100)	0	
<i>DPYD</i> rs55886062, n (%)				
AA	56 (100)	46 (82,2)	10 (17,8)	–
AC	0	–	–	
<i>DPYD</i> rs67376798, n (%)				
TT	27	23 (85,1)	4 (14,9)	–
TC	0	–	–	
<i>DPYD</i> rs2297595, n (%)				
TT	32 (88,8)	25 (78,1)	7 (21,9)	–
TC	4 (11,2)	0	0	
<i>XPC</i> rs2228001, n (%)				
AA	22 (39,3)	17 (77,3)	5 (22,7)	0,57
AC	29 (51,8)	24 (82,8)	5 (17,2)	
CC	5 (8,9)	5 (100)	0	
<i>GSTP1</i> rs1695, n (%)				
AA	30 (53,6)	28 (93,3)	2 (6,7)	0,03 (AG+GG)
AG	21 (37,5)	15 (71,4)	6 (28,6)	
GG	5 (8,9)	3 (60)	2 (40)	
<i>MTHFR</i> rs1801133, n (%)				
CC	24 (43,6)	18 (75)	6 (25)	0,3
CT	28 (50,9)	25 (89,3)	3 (10,7)	
TT	3 (5,5)	2 (66,6)	1 (33,4)	
<i>ERCC1</i> rs3212986, n (%)				
GG	38 (68,0)	29 (76,3)	9 (23,7)	0,14
GT	12 (21,3)	11 (91,6)	1 (8,4)	
TT	6 (10,7)	6 (100)	0	
<i>ERCC1</i> rs11615, n (%)				
TT	24 (42,9)	15 (62,5)	9 (52,5)	0,001
TC	28 (50)	27 (96,4)	1 (3,6)	
CC	4 (7,1)	4 (100)	0	
<i>UGT1A1</i> rs8175347, n (%)				
T6/T6	26 (46,4)	17 (65,4)	9 (34,6)	0,003
T6/T7	23 (41,1)	22 (95,7)	1 (4,3)	
T7/T7	7 (12,5)	7 (100)	0	
<i>TYMPS</i> rs151264360, n (%)				
non-del	18 (32,1)	13 (72,2)	5 (27,8)	0,26
ndel/del	30 (53,6)	25 (83,3)	5 (16,7)	
del	8 (14,3)	8 (100)	0	
<i>NQO1</i> rs1800566, n (%)				
CC	8 (36,4)	6 (75)	2 (25)	0,1
CT	9 (40,9)	8 (88,8)	1 (11,2)	
TT	5 (22,7)	2 (40)	3 (60)	

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019 [The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow, 2019 (in Russian)].
2. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-406.
3. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10184):1948-57.
4. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-15.
5. De Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229-54.
6. Abad A, Martínez-Balibrea E, Viéitez JM, et al. Genotype-based selection of treatment of patients with advanced colorectal cancer (SETICC): a pharmacogenetic-based randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 2018;29(2):439-44.
7. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet*. 1999;104(1):1-9.
8. Lamas MJ, Duran G, Balboa E, et al. Use of a comprehensive panel of biomarkers to predict response to a fluorouracil-oxaliplatin regimen in patients with metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2011;12(3):433-42.
9. Tran P, Leclerc D, Chan M, et al. Multiple transcription start sites and alternative splicing in the methylenetetrahydrofolate reductase gene result in two enzyme isoforms. *Mamm Genome*. 2002;13(9):483-92.
10. Nahid NA, Apu MNH, Islam MR, et al. DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):119-29.
11. Chen Y-J, Hu F, Li C-Y, et al. The association of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 with irinotecan-induced neutropenia in Asians: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2014;19(1):56-62.
12. Han F, Guo C, Yu D, et al. Associations between UGT1A1*6 or UGT1A1*6/*28 polymorphisms and irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):779-88.
13. Sakano S, Hinoda Y, Sasaki M, et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms may predict acute toxicity in patients treated with chemoradiotherapy for bladder cancer. *Pharmacogenomics*. 2010;11(10):1377-87.
14. Khrunin AV, Moisseev A, Gorbunova V, Limborska S. Genetic polymorphisms and the efficacy and toxicity of cisplatin-based chemotherapy in ovarian cancer patients. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(1):54-61.
15. Giovannetti E, Pacetti P, Reni M, et al. Association between DNA-repair polymorphisms and survival in pancreatic cancer patients treated with combination chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2011;12(12):1641-52.
16. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Alnatsha A, et al. Pharmacogenetic predictors of toxicity to platinum based chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Pharmacol Res*. 2016;111:877-84.
17. Castro-Rojas CA, Esparza-Mota AR, Hernandez-Cabrera F, et al. Thymidylate synthase gene variants as predictors of clinical response and toxicity to fluoropyrimidine-based chemotherapy for colorectal cancer. *Drug Metab Pers Ther*. 2017;32(4):209-18.
18. Geng R, Chen Z, Zhao X, et al. Oxidative stress-related genetic polymorphisms are associated with the prognosis of metastatic gastric cancer patients treated with epirubicin, oxaliplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy. *PLoS One*. 2014;9(12):e116027.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU