

Индукцированная таксанами периферическая нейропатия: механизм развития и фармакогенетические факторы

Л.В.Шестакова[✉], Д.А.Сычев, И.В.Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России.

125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

[✉]Lyubov_shestakova@list.ru

Противоопухолевые препараты группы таксанов на протяжении многих лет являются частью классических схем лечения злокачественных новообразований разных локализаций, в том числе рака молочной железы. Однако возникновение такой побочной реакции, как периферическая нейропатия, может негативно повлиять не только на качество жизни больного, но также на эффективность его лечения. Для того чтобы своевременно предупредить и предотвратить данную побочную реакцию, необходимо знать причины, приводящие к развитию периферической нейропатии, и понимать, какие клеточные структуры и механизмы принимают в этом участие. В данной статье представлен обзор литературных данных, посвященных вопросу развития периферической нейропатии, индуцированной таксанами.

Ключевые слова: таксаны, нейропатия, микротрубочки, митохондриальная мегапора, фармакогенетика, *CYP2C8 rs10509681*, *rs11572080*, *rs1058930*, *ABCB1 rs2032582*.

Для цитирования: Шестакова Л.В., Сычев Д.А., Поддубная И.В. Индуцированная таксанами периферическая нейропатия: механизм развития и фармакогенетические факторы. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 60–63.

Review

Taxanes induced peripheral neuropathy: mechanism of development and pharmacogenetic factors

L.V.Shestakova[✉], D.A.Sychev, I.V.Poddubnaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]Lyubov_shestakova@list.ru

Abstract

For decades taxanes are used as a part of classical schemes for treatment of malignant tumors of various localizations including breast cancer. Peripheral neuropathy is an adverse reaction which impairs both quality of patients' lives and treatment efficiency. To prevent or reduce the impact of peripheral neuropathy factors contributing to its development and mechanisms that are involved need to be known. This article is a review of the current status of our understanding about the mechanisms underlying the development of taxanes induced peripheral neuropathy.

Key words: taxanes, neuropathy, microtubules, Mitochondrial Permeability Transition Pore, pharmacogenetics, *CYP2C8 rs10509681*, *rs11572080*, *rs1058930*, *ABCB1 rs2032582*.

For citation: Shestakova L.V., Sychev D.A., Poddubnaya I.V. Taxanes induced peripheral neuropathy: mechanism of development and pharmacogenetic factors. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 60–63.

Введение

Таксаны – класс цитотоксических препаратов, на протяжении многих лет широко применяемых в клинической практике для лечения разных злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и предстательной железы [1–5]. Впервые вещество паклитаксел было выделено в 1971 г. M.Wall и соавт. из коры тихоокеанского тиса (*Taxus brevifolia*), а спустя 15 лет, в 1986 г., фармацевтическая компания Rhone-Poulenc Roreg из баккатина – алкалоида, выделенного из игл европейского тиса (*Taxus baccata*), синтезировала доцетаксел. Клиническое применение паклитаксела в качестве химиотерапии 2-й линии началось с 1992 г. в США для лечения большого раком яичников [1–5]. В настоящее время таксаны стали частью классических схем лечения большого спектра злокачественных новообразований. Лечение таксанами сопровождается рядом побочных реакций, среди которых зафиксированы развитие реакции гиперчувствительности, угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения), гастроинтестинальная токсичность (тошнота, рвота, диа-

рея, мукозиты), алоpecia, нейротоксичность (периферическая нейропатия) [6]. Это нередко требует уменьшения дозы, вплоть до отмены препарата, что, в свою очередь, негативно сказывается на непосредственной эффективности и отдаленных результатах лечения.

Существенный вклад в общую картину токсичности вносит индуцированная таксанами периферическая нейропатия (ИТПН), которая, как правило, начинается с ощущения покальвания и жжения в области кистей и стоп, с последующим формированием потери чувствительности, которая может стать необратимой, если лечение продолжается в прежнем режиме [7]. Согласно разным исследованиям, ИТПН разной степени выраженности встречается довольно часто: по данным исследования Y.Tanabe и соавт., у 97% женщин, которым проводилось лечение паклитакселом по поводу рака молочной железы, нейропатия 1-й степени тяжести отмечалась у 75%, 2-й степени – у 21%, 3-й степени – у 4% пациенток (по NCI-CTCAE, версия 3.0) [8]. А по данным L.Eckhoff и соавт., во время лечения доцетакселом по поводу раннего рака молочной железы периферическая нейропа-

тия 2–4-й степени тяжести (по NCI-CTCAE, версия 2.0) была зарегистрирована у 35% пациенток. После 1-го курса лечения выявлено 11% случаев этих побочных реакций; после 3-го и последующих – 23%. В данном исследовании не было обнаружено взаимосвязи развития ИТПН с возрастом, менопаузальным статусом, типом хирургического лечения, гистологическим типом опухоли, степенью дифференцировки опухоли, гормональным, HER2-статусом, однако наблюдалась корреляция частоты развития периферической нейропатии с размером опухоли менее 2 см ($p=0,03$) и отсутствием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов ($p=0,001$) после 1-го курса лечения доцетакселом [9]. S.Leskelä и соавт. в своем исследовании установили: уже недельное использование паклитаксела 80–90 мг/м² было более нейротоксично, чем применение 150–175 мг/м² каждые 21 день; при этом у пациенток моложе 50 лет выявлена значительно большая токсичность, чем у лиц старше 50 лет ($p=0,019$) [10].

Патогенез периферической нейропатии, индуцированной таксанами

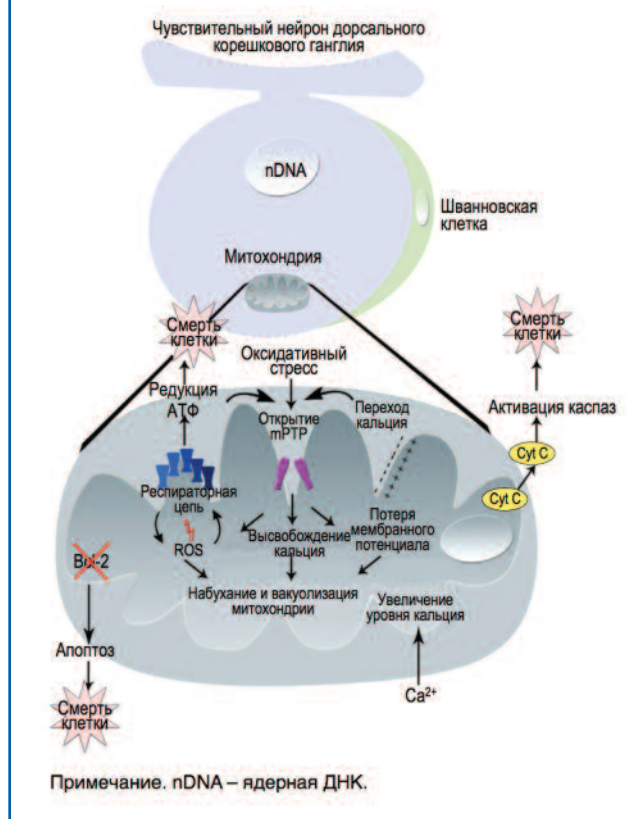
В настоящее время отсутствует четкое понимание патофизиологии нейропатии, индуцированной противоопухолевыми агентами (в том числе таксанами). Однако многочисленные исследования в этой области дают представление об отдельных звеньях механизма развития данной побочной реакции.

Механизм действия таксанов обусловлен их взаимодействием с β -тубулином – основным компонентом митотического аппарата клетки, в результате чего образуется большое количество дефектных микротрубочек. Это, в свою очередь, ведет к нарушению образования митотического веретена, задержке клеток в фазах S и G2 и, в конечном итоге, прекращению клеточного деления и апоптозу [11]. Следует отметить, что микротрубочки выполняют несколько важных функций в поддержании целостности и нормального функционирования аксонов [12], а значит, способны принимать активное участие в развитии нейротоксических реакций.

Другая важная функция микротрубочек заключается в их взаимодействии с внутриклеточными мембранами, что определяет структуру и местоположение внутриклеточных органелл, а также направление их передвижения внутри клетки. Микротрубочки могут быть связаны с органеллами либо динамически, либо в стабилизирующей форме. Динамические взаимодействия необходимы для движения органелл – в этом задействованы такие молекулярные «двигатели», как кинезины и динеины. Стабилизирующие взаимодействия отвечают за определение местоположения и поддержание структуры эндоплазматического ретикулума и митохондрий [13], которые, по данным разных исследований, принимают активное участие в механизме развития ИТПН. Так, по данным A.Canta и соавт., паклитаксел способен изменять структуру и функцию митохондрий *in vitro* [14]. А согласно исследованиям S.Flatters и соавт. при развитии нейропатии на животных моделях в случае использования паклитаксела в аксонах чувствительных нейронов обычно наблюдаются набухшие и вакуолизованные митохондрии [15].

Исследования на разных опухолевых клетках показали, что использование паклитаксела вызывает деполяризацию митохондрий и высвобождение из нее Ca^{2+} в связи с открытием митохондриальной мегпоры (Mitochondrial Permeability Transition Pore – mPTP) [13, 16, 17]. mPTP – это мультимолекулярный комплекс, представляющий собой канал высокой проводимости, проходящий через наружную и внутреннюю мембраны митохондрий и пропускающий растворы до 1,5 кДа [18–21]. Одним из структурных компонентов мегпоры являются потенциалзависимый анионный канал и периферический бензодиазепиновый рецептор, расположенный в наружной мембране митохондрий. Во внутренней мембране митохондрий локализована адениннуклеотидтранслоказа, вблизи которой в матриксе находится циклофиллин D [22]. Согласно исследованиям M.Carré и соавт. неотъемлемым компонентом митохондриальных мем-

Рис. 1. Графическое изображение механизма развития нейропатии, индуцированной паклитакселом: основные процессы в митохондриях ([14], адапт.).



бран разных клеточных линий человека (в том числе опухолевых клеток) является тубулин, который специфически ассоциирован с анионными каналами и составляет около 2,2% от общего количества тубулина в клетке. Таксаны могут связываться с митохондриальным тубулином и таким образом изменять конформацию мегпоры, что ведет к ее открытию [20].

Открытие mPTP, в свою очередь, влечет за собой нарушение митохондриального мембранного потенциала, снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), увеличение активных форм кислорода (ROS), высвобождение Ca^{2+} , вакуолизацию и набухание митохондрий и, в конечном итоге, клеточную смерть [22]. Кроме того, открытие этого канала обеспечивает повышенную проницаемость и выход через нее из клетки цитохрома C (Cyt C) – конечного звена электронно-транспортной цепи. В цитоплазме Cyt C связывается с фактором активации протеаз апоптоза Apaf 1 (Apoptotic protease activating factor 1) и формирует апоптосому. Последующая цепочка реакций ведет к образованию каспазы 9, -3 и -7, которые расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза [21].

D.Rodi и соавт. в своих исследованиях *in vivo* показали, что лечение паклитакселом приводит к инактивации митохондриального антиапоптотического белка Bcl-2 с последующим его фосфорилированием и активацией апоптотического каскада, что может свидетельствовать о том, что связь паклитаксела с Bcl-2 может вызывать апоптоз [23]; рис. 1.

По данным S.Peters и соавт., паклитаксел вызывает повреждение чувствительных нейронов, морфологическое и биохимическое изменение в спинальных клетках дорсального корешкового ганглия, а также гиперплазию/гипертрофию макрофагов в периферической нервной системе и повышает микроглиальную и астроцитарную активность в пределах спинного мозга. Совместно эти патологические изменения могут способствовать возникновению чувствительной дисфункции и боли, которая сопровождается развитием нейропатии, индуцированной паклитакселом [24].



Фармакогенетические факторы развития нейропатии, индуцированной таксанами

Известно, что таксаны метаболизируются в клетках печени [5, 10, 11, 25–27]. На базолатеральной мембране гепатоцитов происходит поглощение таксанов из кровеносного русла внутрь гепатоцита посредством белка-транспортера OATP1B3 – organic anion transporting polypeptide (который кодирует ген *SLCO1B3*, solute carrier transporter 1B3). Меньшее значение имеет поглощение таксанов посредством другого транспортера OATP1B1 (*SLCO1B1*). Далее посредством изоферментов цитохрома P450 (главным образом, *CYP3A4* и *CYP3A5* для доцетаксела и *CYP3A4* и *CYP2C8* – для паклитаксела) происходит образование метаболитов. В процессе биотрансформации паклитаксела сначала образуются либо α -гидроксипаклитаксел, либо β -3'-гидроксипаклитаксел, которые превращаются далее в α - β -дигидроксипаклитаксел. Первичным продуктом метаболизма доцетаксела считается гидроксидоцетаксел. На следующем этапе таксаны и их метаболиты экскретируются в желчные каналцы посредством АТФ-связанных транспортных белков семейства ABC (главным образом *ABC1* и *ABC2*) [10, 25–27]. Выведение паклитаксела происходит на 90% с желчью и на 1,3–12,6% – с мочой. Доцетаксел же, напротив, на 75% выводится с калом и лишь на 6% – с мочой [11] (рис. 2).

Таким образом, центральную роль в процессе метаболизма играют цитохромы P450. Полиморфизмы генов цитохромов P450, которые могут включать в себя делеции, миссенс-мутации, мутации, приводящие к дефектам сплайсинга или образованию преждевременного стоп-кодона, могут приводить к дезактивации, частичной редукции или усилению активности соответствующих ферментов. Исходя из уровня активности ферментов цитохрома P450, пациентов условно можно разделить на 4 фенотипа: медленные метаболитаторы (минимальная активность), промежуточные метаболитаторы (сниженная активность), экстенсивные метаболитаторы (нормальная активность) и сверхбыстрые метаболитаторы (усиленная активность). Таким образом, предполагается, что у «медленных метаболитаторов» будет снижен клиренс препарата, вследствие чего им может потребоваться снижение дозы препарата во избежание развития побочных реакций, в то время как «ультрабыстрые метаболитаторы» нуждаются в повышении дозы препарата для достижения терапевтического эффекта [28].

В настоящее время опубликовано множество работ зарубежных авторов, посвященных изучению влияния однонуклеотидных полиморфизмов на фармакокинетику таксанов, однако эти данные противоречивы [29–36]. К примеру, по данным T.Bergmann и соавт., низкий клиренс паклитаксела связан с полиморфным вариантом гена *CYP2C8*3* [34], а M.Fransson и соавт. в своем исследовании обнаружили взаимосвязь полиморфизмов гена *ABC1* 2677 G>T/A со снижением клиренса α -гидроксипаклитаксела [35]. Напротив, A.Henningson и соавт. [33], а также S.Marsh и соавт. [36] в хо-

де изучения влияния этих полиморфных вариантов генов на фармакокинетику паклитаксела не обнаружили подобной корреляции.

D.Hertz и соавт. исследовали взаимосвязь *CYP2C8 rs10509681* (*CYP2C8*3*) и развитие нейропатии у пациенток, которым проводилось лечение (как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме) паклитакселсодержащей схемой, не исключая когорту пациенток, которым наряду с паклитакселом проводилась таргетная терапия, направленная на HER-2/neu: в результате было выявлено, что *3 аллель повышал риск нейропатии у европейско-американской расы (отношение рисков – OR 1,93; $p=0,032$), афроамериканской расы (OR 3,30; $p=0,043$) и смешанной расы (OR 1,98; $p=0,004$), при этом данный полиморфизм ассоциировался с большей вероятностью полного клинического ответа при неoadъювантном лечении, по сравнению с диким типом: 82% (18/22) против 58% (47/81), $p=0,046$ [37]. В другом исследовании D.Hertz и соавт. также обнаружили корреляцию аллельных вариантов *CYP2C8 rs10509681* и *rs11572080* (*CYP2C8*3*) с тенденцией к увеличению риска развития нейропатии (OR 3,13; $p=0,075$) [38]. J.Abraham и соавт. на основании данных полногеномного исследования выявили следующую корреляцию: снижение риска ИТПН ($p<0,05$) наблюдалось у пациенток с полиморфными вариантами генов *ABC1 rs1045642*, *ABC1 rs3213619*, *ABCC2 rs8187710*, *ABCC2 rs17222723*, *CYP1B1 rs1056836* (*CYP1B1*3*), *SLCO1B1 rs3829306*, в то время как повышение риска ИТПН ($p<0,04$) ассоциировалось с *ABC1 rs2032582*, *CYP2C8 rs1058930* (*CYP2C8*4*), *EPHA6 rs301927*, *KIAA1046-PRKD rs6473187*, *TUBB2A rs9501929* [39].

Также T.Kus и соавт. обнаружили, что *ABC1* 3435 TT-генотип значительно повышал риск возникновения ИТПН (OR 2,759; $p=0,017$) в сравнении с TC и CC-генотипом; *CYP3A4* 392 AA и AG-генотип характеризовался значительно большим риском развития ИТПН (OR 2,259; $p=0,038$), чем GG-генотип [7].

Однако R.Rizzo и соавт. не обнаружили корреляции между полиморфными вариантами генов *CYP2C8*, *CYP1B1* и *ABC1* и развитием периферической нейропатии при лечении таксанами больных раком молочной железы [40]. Также не было выявлено взаимосвязи между ИТПН и полиморфизмами *ABC1* 2677G>T/A и 3435C>T в исследовании H.Chang и соавт. [41].

Учитывая все сказанное, можно сделать вывод, что вопрос влияния полиморфных вариантов генов, кодирующих белки, которые участвуют в метаболизме таксанов, требует дальнейшего изучения. Это позволит использовать генетические маркеры, отвечающие за развитие побочных реакций (в том числе периферической нейропатии), для корректировки дозы препарата с целью проведения наиболее эффективного лечения с меньшей токсичностью в каждом индивидуальном случае.

Заключение

Периферическая нейропатия – одна из наиболее частых побочных реакций, возникающих во время лечения таксанами, механизм развития которой, тем не менее, до конца не изучен. В настоящее время известно, что помимо микротрубочек (точнее, главной их составляющей – белка β -тубулина), которые являются основной мишенью таксанов, активное участие в развитии ИТПН принимают митохондрии, главным образом, за счет открытия mPTP.

Определение путей метаболизма таксанов позволило установить ключевые белки, участвующие в их биотрансформации. В свою очередь, эта информация дает основание для поиска аллельных вариантов генов, кодирующих эти белки. В случае, если подтвердится связь полиморфизма того или иного гена с развивающейся у пациента ответной реакцией на лекарство, эту информацию можно будет использовать для подбора оптимального режима введения таксанов в каждом конкретном случае.

Таким образом, развитие персонализированного подхода к лечению таксанами и дальнейшее более детальное изучение патогенеза ИТПН поможет снизить частоту возникновения этой побочной реакции и тем самым улучшить качество лечения и жизни пациента.

Литература/References

1. Тюляндин СА, Гарин АМ, Горбунова ВА. Таксаны – новые противоопухолевые препараты растительного происхождения с уникальным механизмом действия. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 1993; 4 (5): 96–101. / Tiulandin SA, Garin AM, Gorbunova VA. Taksany – novye protivopukbolevye preparaty rastitel'nogo proiskhozhdeniia s unikal'nym mekhanizmom deistviia. Vestn. RONTs im. NN.Blokhina RAMN. 1993; 4 (5): 96–101. [in Russian]
2. Корман ДБ. Основы противоопухолевой химиотерапии. М: Практическая медицина, 2006. / Korman DB. Osnovy protivopukbolevoi khimioterapii. M: Prakticheskaia meditsina, 2006. [in Russian]
3. Roriguez-Antona C. Pharmacogenomics of paclitaxel. *Pharmacogenomics* 2010; 11 (5): 621–3.
4. Krens SD, McLeod HL, Hertz DL. Pharmacogenetics, enzyme probes and therapeutic drug monitoring as potential tools for individualizing taxane therapy. *Pharmacogenomics* 2013; 14 (5): 555–74.
5. Jabir S, Naidu R, Azrif Bin Ahmad Annuar M et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacogenomics* 2012; 13 (16): 1979–88.
6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. НИИПереводчиковой, ВАГорбуновой. 4-е изд., расшир. и доп. М: Практическая медицина, 2015. / Rukovodstvo po khimioterapii opukbolevykh zabolevaniu. Pod red. NIPerevodchikovoii, VAGorbunovoi. 4-e izd., rassbir: i dop. M: Prakticheskaia meditsina, 2015. [in Russian]
7. Kus T, Aktas G, Emin Kalender M et al. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel. *Oncotargets and Therapy* 2016; 9: 5073–9.
8. Tanabe Y, Hasbimoto K, Shimizu C et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 132–8.
9. Eckhoff L, Kroop AS, Jensen MB et al. Risk of docetaxel-induced peripheral neuropathy among 1,725 Danish patients with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 109–18.
10. Leskelä S, Jara C, Leandro-García LJ et al. Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 121–9.
11. Корман ДБ. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М: Практическая медицина, 2014; с. 132, 135. / Korman DB. Misbeni i mekhanizmy deistviia protivopukbolevykh preparatov. M: Prakticheskaia meditsina, 2014; s. 132, 135. [in Russian]
12. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 1466.
13. Mironov SL, Ivanikov MV, Jobansson M. [Ca²⁺] i signaling between mitochondria and endoplasmic reticulum in neurons is regulated by microtubules. From mitochondrial permeability transition pore to Ca²⁺-induced Ca²⁺ release. *J Biol Chem* 2005; 280: 715–21.
14. Canta A, Pozzi E, Alda Carozzi V. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics* 2015; 3: 198–215.
15. Flatters SJ, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 2006; 122 (3): 245–57.
16. Evtodienko YV, Teplova VV, Sidash SS et al. Microtubule-active drugs suppress the closure of the permeability transition pore in tumour mitochondria. *FEBS Lett* 1996; 39: 86–8.
17. Kidd J, Pilkington M, Schell M et al. Paclitaxel affects cytosolic Ca²⁺ signals by opening the mitochondrial permeability transition pore. *J Biol Chem* 2002; 277: 6504–10.
18. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev* 2007; 87: 99–163.
19. Baines CP. The molecular composition of the mitochondrial permeability transition pore. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46: 850–7.
20. Carré M et al. Tubulin is an inherent component of mitochondrial membranes that interacts with the voltage-dependent anion channel. *J Biol Chem* 2002; 277 (37): 33664–9.
21. Новиков ВЕ, Левченкова ОС. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 12 (2): 28–33. / Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial'nye misbeni dlia farmakologicheskoi regulatsii adaptatsii kletki k vozdeistviuu gipoksii. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014; 12 (2): 28–33. [in Russian]
22. Bernardi P, Krauskopf A, Basso E et al. The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. *FEBS J* 2006; 273: 2077–99.
23. Rodi D, James R, Sanganev H et al. Screening of a library of phage-displayed peptides identifies human bcl-2 as a taxol-binding protein. *J Mol Biol* 1999; 285: 197–203.
24. Peters CM et al. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res* 2007; 1168: 46–59.
25. Jabir S, Naidu R, Azrif Bin Ahmad Annuar M et al. Pharmacogenetics of taxanes: impact of gene polymorphisms of drug transporters on pharmacokinetics and toxicity. *Pharmacogenomics* 2012; 13 (16): 1979–88.
26. Hertz DL. Germline pharmacogenetics of paclitaxel for cancer treatment. *Pharmacogenomics* 2013; 14 (9): 1065–84.
27. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA et al. Pharmacogenetic Pathway Analysis of Docetaxel Elimination. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85 (2): 155–63.
28. Li Jing. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2011; 11–33.
29. Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD et al. Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 5786–93.
30. Tran A, Jullien V, Alexandre J et al. Pharmacokinetics and toxicity of docetaxel: role of CYP3A, MDR1, and GST polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (6): 570–80.
31. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA et al. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85 (2): 155–63.
32. Gréen H, Soderkvist P, Rosenberg P et al. Pharmacogenetic studies of paclitaxel in the treatment of ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104 (2): 130–7.
33. Henningson A, Marsh S, Loos WJ et al. Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (22): 8097–104.
34. Bergmann TK, Brasch-Andersen C, Gréen H et al. Impact of CYP2C8*3 on paclitaxel clearance: a population pharmacokinetic and pharmacogenomic study in 93 patients with ovarian cancer. *Pharmacogenomics J* 2011; 11 (2): 113–20.
35. Fransson MN, Gréen H, Litton JE, Friberg LE. Influence of Cremophor EL and genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of paclitaxel and its metabolites using a mechanism-based model. *Drug Metab Dispos* 2011; 39 (2): 247–55.
36. Marsh S, Somlo G, Li X et al. Pharmacogenetic analysis of paclitaxel transport and metabolism genes in breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2007; 7 (5): 362–5.
37. Hertz DL, Roy S, Motsinger-Reif AA et al. CYP2C8*3 increases risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1472–8.
38. Hertz DL, Motsinger-Reif AA, Drobnish A et al. CYP2C8*3 predicts benefit/risk profile in breast cancer patients receiving neoadjuvant paclitaxel. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134 (1): 401–10.
39. Abraham JE, Guo Q, Dorling L et al. Replication of genetic polymorphisms reported to be associated with taxane-related sensory neuropathy in patients with early breast cancer treated with Paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (9): 2466–75.
40. Rizzo R, Spaggiari F, Indelli M et al. Association of CYP1B1 with hypersensitivity induced by taxane therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124 (2): 593–8.
41. Cbang H, Rba SY, Jeung HC et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2009; 20 (2): 272–7.

Сведения об авторах

Шестакова Любовь Владимировна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Lyubov_shestakova@list.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dimasychev@mail.ru

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО