

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ: МАРКЕРЫ ПРЕДСКАЗАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.Е. Абрамов, А.В. Шварова, Е.В. Степанова

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: генотипирование, предсказывающие факторы, химиотерапия, токсичность

В настоящее время для лечения онкологических заболеваний используется множество химиотерапевтических препаратов, однако мало известно о маркерах, предсказывающих эффективность и токсичность лечения. Как было показано, вариабельность в эффективности и токсичности химиопрепаратов у отдельных больных определяют их генотипические особенности. В обзоре описываются основные ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, а также их значение для предсказания токсичности современных химиопрепаратов и перспективы дальнейших исследований.

В России ежегодно выявляют почти полмиллиона новых случаев онкологических заболеваний. При этом они являются одной из основных причин смертности в мире и России (около 13% всех случаев смерти в 2008 году были от онкологических заболеваний).

В настоящее время основными методами лечения рака остаются хирургический и химиотерапевтический. Различные виды противоопухолевой терапии получают более 70% всех больных злокачественными новообразованиями. Однако использование химиотерапии осложнено возникновением системной токсичности, что часто снижает эффективность лечения и уровень жизни, увеличивает инвалидность больных.

Как показывают расчеты, лечение токсических осложнений химиотерапии составляет 34–86% от общей стоимости поддерживающего лечения онкологических больных [1].

Появление высокой токсичности при назначении химиотерапии у отдельного больного не всегда может быть предсказано такими традиционными факторами, как почечная и печеночная функция, возраст больных, стиль жизни или другими. Возможность ее предсказания до назначения лечения является актуальной нерешенной проблемой клинической онкологии. Она имеет большое практическое значение и позволит улучшить эффективность лечения и качество жизни больных. Активно ведется поиск дополнительных критериев, предсказывающих чувствительность (или устойчивость) опухоли к различным цитостатикам или повышенный риск осложнений.

Одним из перспективных подходов является оценка статуса так называемых молекулярно-биологических маркеров, участвующих в механизмах детоксикации ксенобиотиков: экспрессируемых белков, метаболитов и полиморфизма единичных нуклеотидов генов (single-nucleotide polymorphism, SNP) [2–4]. При этом поиск генетических маркеров токсичности является более актуальным, так как экспрессия белков в клетках может меняться в зависимости от состояния больного [2–4]. В отличие от других факторов, влияющих на токсичность, наследственные генетические маркеры не изменяются в течение всей жизни больного.

Фармакогенетика — новый подход к лечению злокачественных новообразований

Сегодня известно, что генетические причины определяют от 20 до 95% вариабельности действия препарата, в том числе терапевтической эффективности, резистентности и токсичности [5].

Фармакогенетика — наука о генетических факторах, которые влияют на активность и эффективность лекарств и химических агентов. Основная цель фармакогеномики — персонализированная терапия на основе данных об индивидуальном генотипе больного. Она изучает индивидуальную реакцию на воздействие лекарственного вещества, связанную с наличием полиморфных вариантов генов, кодирующих белки, участвующие в катаболизме (деактивации и детоксикации) ксенобиотиков, у различных индивидов.

Эти гены относят в основном к генам внешней среды (environmental genes) и генам метаболизма, которые характеризуются значительным популяционным полиморфизмом [5]. Совместное функционирование ферментов системы детоксикации обес-

Адрес для корреспонденции

Степанова Евгения Владиславовна
E-mail: e_stepanova@nm.ru

печивает обезвреживание десятков тысяч ксенобиотиков различной химической природы. Изменение активности ферментов и несбалансированность ее отдельных фаз приводит к повышенной восприимчивости организма к вредным воздействиям.

В случае противоопухолевой терапии изменение фармакокинетики цитостатиков может оказаться критическим, так как они обладают крайне узким терапевтическим диапазоном и по токсичности намного превосходят средства, применяемые в других областях медицины. В таблице представлены несколько наиболее изученных полиморфизмов, которые приводят к замедлению метаболизма соответствующих цитостатиков и резко усиливают токсичность лечения.

режимы химиотерапии для каждого конкретного больного, обладающие низкой токсичностью и высокой эффективностью.

В последние годы были накоплены значительные экспериментальные данные, посвященные этим полиморфизмам, в результате чего в 2005 году Управление по контролю за качеством лекарственных средств США (FDA) внесло в инструкцию по применению иринотекана рекомендации по генетическому скринингу в целях снижения риска тяжелых осложнений. Позднее аналогичные решения были приняты по поводу меркаптопурина и 5-фторурацила. Рассматриваются данные о влиянии на токсичность и эффективность цитостатиков полиморфизма ряда других генов — например, ко-

Таблица. Полиморфизмы генов, имеющих значение для токсичности противоопухолевой терапии

Маркер	Препарат	Клиническая значимость
CYP3A4/3A5	Этопозид, тенипозид, паклитаксел, винкристин	Межиндивидуальные различия в фармакокинетике
TMPT	6-меркаптопурин, тиогуанин	Гематологическая активность, требуется коррекция дозы
UGT1A1	Иринотекан	Токсичность (диарея, нейтропения)
NAT	Амонафид	Миелотоксичность
GSTM1, GSTM3, GSTT1	Различные противоопухолевые препараты	Снижение эффективности
DPD	5-ФУ	Токсичность
MDR1 (ABCB)	Различные противоопухолевые препараты (цисплатин, таксаны, доксорубин)	Снижение эффективности, токсичность, межиндивидуальные различия в фармакокинетике
MRP	Различные противоопухолевые препараты (цисплатин, таксаны, доксорубин)	Снижение эффективности, токсичность, межиндивидуальные различия в фармакокинетике
MTHFR	5-ФУ и антифолаты	Токсичность, резистентность
TS	5-ФУ и антифолаты	Токсичность, резистентность

Разработка фармакогенетических маркеров для рутинного тестирования генетического профиля больных на основе анализа клеток периферической крови является актуальной задачей [5]. В настоящее время известны несколько десятков генетических маркеров, ассоциированных с токсичностью противоопухолевой терапии. Среди них DPYD — фермент, участвующий в катаболизме фторпиримидинов, в частности 5-фторурацила. Снижение активности фермента приводит к тяжелой токсичности 5-фторурацила. На сегодняшний день известно около 50 различных мутаций в данном гене, однако мутация IVS14 + 1 G > A является наиболее часто встречаемой (24–28% больных с DPYD-синдромом имеют данную мутацию). Среди других перспективных маркеров называются GSTP1, ABCB1, MTHFR, UGT1A1, которые ассоциированы с токсичностью часто используемых химиопрепаратов (фторпиримидины, таксаны, алкилирующие агенты, иринотекан, антифолаты). Определение спектра генетических маркеров позволит выбрать

дирующих ферменты, сопряженные с цитохромом P450, различные белки-переносчики, ферменты семейства глутатионтрансфераз.

Ниже приведено описание наиболее значимых полиморфизмов генов, связанных с токсичностью и эффективностью лечения.

Маркеры токсичности иринотекана

Иринотекан широко используется для лечения больных различными онкологическими заболеваниями. Однако примерно у 30% больных наблюдается неожиданная тяжелая диарея или нейтропения в зависимости от дозы препарата и используемого режима [6].

Пролекарство иринотекан превращается карбоксилэстеразой в активный метаболит SN-38. UDP-глюкоронилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) является основной изоформой UGT1A, который разрушает SN-38 до неактивного SN-38 глюкоронид [7]. Генетические полиморфизмы в других глюкоронилтрансферазах (например, UGT1A7 и UGT1A9) или

транспортерах (например, *ABCB1*, *ABCC2* и *ABCG2*) [8] также могут вносить вклад в вариабельность фармакокинетики и токсичности иринотекана у отдельных больных.

В популяции *UGT1A1**28 полиморфизм (присутствие дополнительного ТА повтора в ТАТА-боксе промотора *UGT1A1* [ТА_n]) в большинстве случаев ассоциирован с синдромом Жильбера — доброкачественной формой семейной гипербилирубинемии [9]. Вставка дополнительного повтора (ТА_n) ассоциирована со снижением экспрессии *UGT1A1* и снижением глюкоронидации его мишени [9]. Ассоциация между *UGT1A1**28 и токсичностью иринотекана показана в многочисленных исследованиях [7, 10]. FDA в 2008 году одобрила введение в инструкцию к иринотекану информацию о необходимости генотипировать *UGT1A1**28.

Однако в настоящее время генотипирование *UGT1A1**28 не выполняется рутинно в клинической практике. Существует множество объяснений низкому использованию теста [11]. Например, хотя генотипирование ассоциировано с гематологической токсичностью, индуцированной высокими дозами иринотекана, риск снижается при использовании более низких доз в комбинации с другими химиопрепаратами [10].

Маркеры токсичности фторпиримидинов

5-фторурацил (5-ФУ) широко используется в различных комбинациях для лечения солидных опухолей [12]. Использование 5-ФУ ассоциировано с частым возникновением гастроинтестинальной и гематологической токсичностью, которая часто ведет к прекращению лечения. 5-ФУ подвергается комплексу анаболической и катаболической биотрансформации. В трансформацию вовлечены следующие продукты генов: дигидропиримидин дегидрогеназа (*DPYD*), которая разрушает 5-ФУ [13], мишени действия препарата (тимидилат синтетаза (*TS* или *TYMS*), метилентетрагидрофолат редуктаза (*MTHFR*)). Изменения в этих генах в клинических исследованиях показали корреляцию с эффективностью и токсичностью лечения 5-ФУ.

Ген *DPYD* локализуется на хромосоме 1p22 человека и состоит из 23 экзонов [14]. На сегодня были идентифицированы более чем 30 SNP и делеций в гене, хотя большинство этих вариантов не имеют функциональной значимости или энзиматической активности. Вариант IVS14+1G>A (*DPYD**2A, rs3918290) обнаруживается у 25–50% больных, у которых развивается нейтропения IV степени, ассоциированная с недостаточностью *DPYD* [15]. Частота снижения энзиматической активности *DPYD*, как показано, сильно варьирует в этнических субпопуляциях [15].

TYMS является первичной мишенью действия 5-ФУ. Полиморфизм tandemных повторов в 5'-не-

транслируемом регионе (UTR) и полиморфизм в 3'-UTR регионе гена, как сообщается, ассоциирован с изменением экспрессии белка и клиническим эффектом [16]. Хотя описаны аллели, содержащие до 9 повторов в 5'-UTR регионе, 2R и 3R копий повторов являются наиболее часто встречаемыми [17]. 3R аллель ассоциирован с увеличением экспрессии *TS* в клетках из-за увеличения эффективности трансляции мРНК или копий мРНК *TS* [18]. 2R генотип ассоциирован с увеличением риска тяжелой токсичности 3-й или 4-й степени (43%) по сравнению с гетерозиготами (18%) или 3R гомозиготами (4%) [17]. В большом проспективном исследовании, включающем 683 пациента, было показано, что генотип *TYMS* 2R ассоциирован с увеличением риска токсичности в 1,56 раза [12].

Недавно компания Myriad Genetics выпустила тест для предсказания токсичности 5-ФУ и капецитабина, включающий определение известных мутаций в гене *DPYD* (IVS14+1G>A, D949V и I560S) и амплификацию tandemных повторов в 5'-UTR в гене *TYMS* [17, 19]. Однако он пока не был одобрен FDA для клинического использования.

Маркеры токсичности платина-содержащих препаратов

Мало известно о полиморфизме генов, ассоциированных с токсичностью и эффективностью платина-содержащих препаратов (цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин). Гены детоксификации ДНК (*GSTP1*, *MPO*) или репарации (*ERCC1*, *ERCC2*, *XRCC1*) активно изучаются как маркеры для предсказания эффективности лечения [20].

Маркеры токсичности таксанов

На сегодняшний день достаточно мало известно о специфических маркерах токсичности таксанов. Показано, что гены, вовлеченные в транспорт (*ABCB1*, *ABCC1* и *ABCC2*), метаболизм (цитохром *p450*) и фармакодинамику (*TP53*, *CDKN1A*), играют роль в предсказании эффективности и токсичности таксанов [21].

Глутатион-S-трансфераза (*GST*) регулирует клеточный ответ на окислительный стресс; показана зависимость токсичности таксанов от оксидативного стресса внутри нормальных клеток [22]. Клинические исследования показали взаимосвязь между полиморфизмом генов изоформ *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* и периферической нейропатией, индуцированной таксанами. Генотип больных *GSTP1* (105)Ile/(105)Ile был ассоциирован с высоким риском развития периферической нейропатией 2-й и выше степени [22]. В другом исследовании полиморфизм гена *ABCB1* (p-гликопротеин, MDR1) также ассоциировался с нейротоксичностью. *ABCB1* вовлечен в процесс удаления таксанов из клеток-мишеней [23]. Больные с генотипом *ABCB1* 3435C>T

имели сниженный риск нейропатии по сравнению с другими вариантами аллелей [24].

Однако поиск других маркеров, ассоциированных с токсичностью таксанов, остается актуальным.

Заключение

Внедрение фармакогенетических методов в клиническую практику до сих пор лимитировано из-за отсутствия рекомендаций по выбору препаратов и точной оценки риска возникновения токсичности. Требуется проведение дополнительных проспективных клинических исследований эффективности и токсичности химиотерапевтических режимов с учетом генетического статуса больного.

Работа поддержана Министерством образования и науки РФ (государственные контракты № 16.512.11.2042 и № 02.740.11.0462).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C. et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995, v. 333, p. 1171-1175.
2. Calhoun E.A., Chang C.H., Welshman E.E. et al. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced toxicity: results from a pilot study with ovarian cancer patients. *Oncologist.* 2001, v. 6, p. 441-445.
3. De Jong F., Scott-Horton T., Kroetz D. et al. Irinotecan-induced diarrhea: functional significance of the polymorphic ABCG2 transporter protein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007, v. 81, p. 42-49.
4. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001, v. 2, p. 9-39.
5. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics. Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N. Engl. J. Med.* 2003, v. 348, p. 538-549.
6. Hoskins J., Goldberg R., Qu P. et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007, v. 99, p. 1290-1295.
7. Iyer L., King C., Whittington P. et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J. Clin. Invest.* 1998, v. 101, p. 847-854.
8. Kawakami K., Salonga D., Park J.M. et al. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression. *Clin. Cancer Res.* 2001, v. 7, p. 4096-4101.
9. Lecomte T., Ferraz J., Zinzindohou F. et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2004, v. 10, p. 5880-5888.
10. Lu Z., Zhang R., Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res.* 1993, v. 53, p. 5433-5438.
11. Malingre M.M., Beijnen J.H., Rosing H. et al. Co-administration of GF120918 significantly increases the systemic exposure to oral paclitaxel in cancer patients. *Br. J. Cancer.* 2001, v. 84, p. 42-47.
12. Marsh S. Taxane pharmacogenetics. *Personalized Med.* 2006, v. 3, p. 33-43.
13. Marsh S. Thymidylate synthase pharmacogenetics. *Invest New Drugs.* 2005, v. 23, p. 533-537.
14. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001, v. 41, p. 101-121.
15. Meyer U.A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000, v. 356, p. 1667-1671.
16. Mir O., Alexandre J., Tran A. et al. Relationship between GSTP1 Ile(105)Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity. *Ann. Oncol.* 2009, Apr, v. 20 (4), p. 736-740.
17. Morel A., Boisdron-Celle M., Fey L. et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol. Cancer Ther.* 2006, v. 5, p. 2895-2904.
18. Ratain M.J. From bedside to bench to bedside to clinical practice: an odyssey with irinotecan. *Clin. Cancer Res.* 2006, v. 12, p. 1658-1660.
19. Rothenberg M. Efficacy and toxicity of irinotecan in patients with colorectal cancer. *Semin. Oncol.* 1998, v. 25 (5 suppl 11), p. 39-46.
20. Schwab M., Zanger U., Marx C. et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2008, v. 26, p. 2131-2138.
21. Sissunga T.M., Mrossb K., Steinberg S.M. et al. Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *E. J. Cancer.* 2006, v. 42, p. 2893-2896.
22. Watters J.W., McLeod H.L. Cancer pharmacogenomics: Current and future applications. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003, v. 1603, p. 99-111.
23. Wei X., Elizondo G., Sapone A. et al. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics.* 1998, v. 51, p. 391-400.
24. Yen J., McLeod H. Should DPD analysis be required prior to prescribing fluoropyrimidines? *Eur. J. Cancer.* 2007, v. 43, p. 1011-1016.

Статья поступила 21.12.2011 г., принята к печати 10.01.2012 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

TOWARDS INDIVIDUALIZED TREATMENT: PREDICTIVE FACTORS FOR CHEMOTHERAPY RELATED TOXIC EFFECT

Abramov M.E., Shvarova A.V., Stepanova E.V.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Key words: genotyping, predictive factor, chemotherapy, toxicity

Many drugs have been used for the treatment of cancer patients, but there is little information about how predictive factors can be used to aid treatment response and anticipate toxic effect related to anticancer treatment. There is a marked variability in drug handling between individual patients and this variability is based on genotyping individual patients. In this review we focus on genetic characteristics of xenobiotic-metabolizing enzymes. We also discuss the most valuable genetic predictive factors that relate to the toxic effects experienced by cancer patients treated with anticancer chemotherapy and the future prospects in this field of investigation.