

Ассоциация полиморфизма С3435Т и риска развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациенток с раком молочной железы

Багдасарян А. А., Ших Е. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; доксорубицин; рак молочной железы; фармакотерапия; неблагоприятные реакции

Для цитирования:

Багдасарян А. А., Ших Е. В. Ассоциация полиморфизма С3435Т и риска развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациенток с раком молочной железы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):7–8. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-7-8>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Рак молочной железы занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является самой частой причиной смертей, связанных с появлением злокачественных опухолей [1]. Лечение рака молочной железы включает в себя несколько этапов, среди которых неoadъювантная терапия; оперативное вмешательство; лучевая, адъювантная терапия и гормональная терапия. В рамках химиотерапии злокачественных новообразований молочной железы возможны комбинации либо двух и более химиотерапевтических препаратов, либо сочетание химиотерапевтического препарата и гормональной или иммунотерапии [2]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, одним из компонентов адъювантной терапии является доксорубицин. Препараты антрациклинового ряда обладают рядом нежелательных реакций, среди которых выделяют миелосупрессию, диспептические явления, изъязвления желудочно-кишечного тракта, алопецию. Самым тяжёлым осложнением терапии антрациклинами является кардиотоксичность [3]. Считается, что возникновение кардиотоксичности обусловлено кумулятивной дозой доксорубицина 400–700 мг/м² у взрослых и 300 мг/м² у детей [4]. В процессе метаболизма доксорубицина участвует ряд белков, среди которых Р-гликопротеин, в отношении которого доксорубицин является субстратом. Следовательно, метаболизм данного лекарственного средства зависит от полиморфизма генов, кодирующих Р-гликопротеин и обуславливающих функционирование данного белка.

Цель

Изучение наличия ассоциации между полиморфизмом С3435Т и риском развития неблагоприятных реакций при фармакотерапии доксорубицином у пациенток с раком молочной железы

Материалы и методы

В исследование включены 47 пациенток с подтверждённым диагнозом рака молочной железы, которым было показано проведение химиотерапии в режиме АС (доксорубицин+циклофосфамид). Образцы крови для генотипирования были получены перед началом курса химиотерапии. Исследовались генотипы С3435Т (СС, СТ, ТТ). С целью выявления нарушений ритма сердца, как признака острой кардиотоксичности, пациенткам проводилось 12-канальное суточное холтеровское мониторирование. Через 3 месяца после включения в исследование пациенткам проводилось ультразвуковое исследование сердца для выявления снижения фракции левого желудочка как признака ранней хронической кардиотоксичности доксорубицина. Статистический анализ проводился между группами пациенток-носительниц генотипов СС и СТ (группа СС+СТ), и ТТ (группа ТТ).

Результаты

Среди 47 пациенток у 23 выявлен генотип СТ (48,9 %), у 7 — генотип СС (14,9 %), у 17 — генотип ТТ (36,2 %). Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы у 28 пациенток (59,6 %), среди которых алопеция ($N = 19$, 40,4 %), тошнота ($N = 16$, 34,0 %), лейкопения ($N = 13$, 27,7 %), нейтропения ($N = 12$, 25,5 %), анемия ($N = 4$, 8,5 %), лимфопения ($N = 4$, 8,5 %). У 7 пациенток зарегистрированы признаки ранней кардиотоксичности (14,9 %): синусовая тахикардия ($N = 5$, 10,6 %), фибрилляция предсердий ($N = 1$, 2,1 %), гипертрофия левого желудочка ($N = 2$, 4,3 %). Среди пациенток с генотипом ТТ у 14 наблюдались нежелательные лекарственные реакции (82,4 %). Из них у 3 пациенток развилась кардиотоксичность (17,6 %). При этом среди группы СС+СТ нежелательные лекарственные реакции наблюдались у 14 пациенток (46,67 %), в частности, кардиотоксичность наблюдалась среди 4 пациенток (13,3 %). Путём расчёта относительного риска установлена ассоциация между вероятностью наступления нежелательных реакций доксорубина и носительством 3435 ТТ (ОР = 1,765; 95 % ДИ 1,135–2,744). Был рассчитан относительный риск развития кардиотоксичности у носителей 3435 ТТ (ОР = 1,324; 95 % ДИ 0,335–5,228).

Заключение

Результаты статистического анализа в исследованной выборке показали, что носительство генотипа 3435 ТТ при проведении фармакотерапии доксорубином повышает риск развития нежелательных реакций в виде кожной токсичности (алопеции), гастроинтестинальной токсичности (тошноты), гематотоксичности (анемия, лейкопения, нейтропения, лимфопения). Ассоциация между носительством генотипа 3435 ТТ и вероятностью возникновения кардиотоксичности несущественная.

Список литературы / References

1. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. DOI: 10.3390/cancers13174287.
2. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(1):3–23. DOI:10.2174/2211738507666190122111224.
3. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–1988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
4. Renu K, V G A, P B TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy — An update. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jan 5;818:241–253. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.