

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-32-47>



Влияние полиморфизма генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы, на эффективность лекарственной противоопухолевой терапии

Т.Г. Гончарова¹, Н.А. Омарбаева¹, Д.Р. Кайдарова^{1, 2}, А.Ж. Абдрахманова¹, К.К. Смагулова¹,
М.Г. Оразгалиева¹, О.В. Шатковская¹, Л.А. Малышева¹, А.М. Зкрина^{1, 3}, З.Д. Душимова⁴

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; Республика Казахстан, 050000 Алматы, проспект Абая, 91;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Толе Би, 94;

³Ульмский университет; Германия, 89081 Ульм, Гельмгольцштрассе, 16;

⁴НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби»; Республика Казахстан, 050040 Алматы, проспект Аль-Фараби, 71

Контакты: Татьяна Георгиевна Гончарова goncharova.2004@mail.ru;
Назгуль Айдарбековна Омарбаева nazgulek87@mail.ru

Введение. Увеличение выживаемости больных раком молочной железы (РМЖ) является злободневной проблемой во всем мире и напрямую зависит от раннего выявления злокачественной опухоли. В выявлении РМЖ на ранней стадии заболевания или риска его развития определенную роль играют полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS), относящиеся к малоинвазивным методам. Увеличение в Республике Казахстан числа больных с диссеминированным РМЖ обуславливает необходимость поиска молекулярно-генетических маркеров РМЖ для использования их в диагностике и лечении больных с данной патологией.

Цель исследования – ретроспективная оценка корреляции эффективности лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ с полиморфизмом генов.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты генотипирования на чипах высокой плотности ДНК образцов биоматериала (венозная кровь 1277 больных казахской национальности (в III поколении) с верифицированным местно-распространенным и диссеминированным РМЖ, получавших противоопухолевую терапию), клинические данные больных, данные клинической эффективности и токсичности лекарственной терапии. Данные GWAS (генотипы), ассоциированные с определенными выявленными ответными реакциями организма на отдельные химиопрепараты, сопоставлялись с аналогичными данными, зарегистрированными в международных базах.

Результаты. При изучении семейного анамнеза пациенток у 16,52 % женщин в анкетах отмечено отягощение по семейному анамнезу по различным видам злокачественных новообразований, причем у 86,25 % из них имелось отягощение по РМЖ у женщин I степени родства. Средний возраст больных РМЖ составлял $48,79 \pm 11,44$ года. Согласно классификации TNM, рак *in situ* обнаружен у 4,78 % пациенток, I стадия заболевания зафиксирована у 15,27 %, II стадия – у 63,43 %, III стадия – у 12,60 %, IV стадия – у 3,92 % пациенток. Подавляющее большинство (96,9 %) обследованных имели узловую форму РМЖ. Распределение пациенток по фенотипу опухоли было следующим: люминальный подтип А отмечен у 20,4 % больных, люминальный подтип В – у 38,3 %, люминальный В с гиперэкспрессией HER2 – у 14,3 %, HER2-положительная форма – у 11,9 %, 12,4 % пациенток имели агрессивную форму – трижды негативный РМЖ. В результате анализа ассоциаций эффективности неоадьювантной химиотерапии (отдельных ее составляющих, согласно схемам химиотерапии) и отдельных полиморфизмов генов выявлено 18 основных генотипов в казахской популяции.

Выводы. Подтверждена ассоциативная связь между различными типами полиморфизма генов и особенностями ответной реакции организма пациенток казахской популяции на различные химиопрепараты, применяемые при лечении РМЖ. Полученные результаты легли в основу разработки рекомендаций по внесению изменений в клиническую практику Республики Казахстан с целью использования их в выявлении генетической предрасположенности к развитию заболевания и эффективности препаратов, применяемых в лечении.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм генов, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Кайдарова Д.Р. и др. Влияние полиморфизма генов, ассоциированных с развитием рака молочной железы, на эффективность лекарственной противоопухолевой терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):32–47.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-32-47>

The influence of polymorphism of genes associated with breast cancer on the effectiveness of drug antitumor therapy

T.G. Goncharova¹, N.A. Omarbaeva¹, D.R. Kaydarova^{1, 2}, A.Zh. Abdrakhmanova¹, K.K. Smagulova¹, M.G. Orazgalieva¹, O.V. Shatkovskaya¹, L.A. Malysheva¹, A.M. Zkrina^{1, 3}, Z.D. Dushimova⁴

¹Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; 94 Tole Bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

³Ulm University; 16 Helmholtzstrasse, Ulm 89081, Germany;

⁴Al-Farabi Kazakh National University; 71 Prospekt Al-Farabi, Almaty 050040, Republic of Kazakhstan

Contacts: Tatyana Georgievna Goncharova goncharova.2004@mail.ru;
Nazgul Aydarbekovna Omarbaeva nazgulek87@mail.ru

Background. Increasing the survival rate of breast cancer patients is a problem all over the world and directly depends on the early detection of a malignant tumor. Genome-wide associative studies (GWAS) as a minimally invasive method may be used in determining risk of breast cancer or detection at an early stage. The increase in the number of patients with disseminated breast cancer in the Republic of Kazakhstan makes it necessary to search for molecular genetic markers of breast cancer for their use in the diagnosis and treatment of patients with this pathology.

Aim. To retrospectively estimate the correlation of the effectiveness of drug antitumor therapy for breast cancer with gene polymorphism.

Materials and methods. The study included the results of genotyping biomaterial samples on high-density DNA chips (venous blood of 1,277 Kazakh patients (in the third generation) with a verified diagnosis of breast cancer with locally advanced and disseminated breast cancer who received anticancer therapy), clinical data of patients, data on the clinical efficacy and toxicity of drug therapy. GWAS data (genotypes) associated with identified responses to chemotherapy drugs were compared with similar data recorded in international databases.

Results. The family history study showed 16.52 % of women in the questionnaires had a family history of various types of ESR, and 86.25 % of them had a burden of breast cancer in women of the first degree of kinship. The average age of patients with breast cancer was 48.79 ± 11.44 years. According to the TNM classification, cancer *in situ* was detected in 4.78 % of patients, stage I of the disease was recorded in 15.27 %, stage II in 63.43 %, stage III in 12.60 %, stage IV in 3.92 % of patients. The vast majority of the patients (96.9 %) had a nodular form of breast cancer. The distribution of the patients by tumor phenotype: luminal type A was found in 20.4 % of patients, luminal type B in 38.3 %, luminal type B with HER2 overexpression in 14.3 %, HER2 positive form in 11.9 % of cases, 12.4 % of patients had an aggressive form – triple negative breast cancer. 18 main genotypes were identified in the Kazakh population as a result of the analysis of associations of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (its individual components, according to chemotherapy regimens) and individual gene polymorphisms.

Conclusion. An associative relationship between different types of gene polymorphism and the characteristics of response to various chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer has been confirmed. The obtained results formed the basis for the development of recommendations for making changes to the clinical practice of the Republic of Kazakhstan in order to use them in identifying a genetic predisposition to breast cancer and the effectiveness of drugs used in treatment.

Keywords: breast cancer, genetic association, gene polymorphism, antitumor therapy

For citation: Goncharova T.G., Omarbaeva N.A., Kaydarova D.R. et al. The influence of polymorphism of genes associated with breast cancer on the effectiveness of drug antitumor therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of female reproductive system 2024;20(2):32–47. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-32-47>

Введение

Одним из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) в мире является рак молочной железы (РМЖ). В 2020 г. этот диагноз был установлен у 2,3 млн женщин [1]. С 2011 г. и по настоя-

щее время в Республике Казахстан по частоте заболеваемости ЗНО РМЖ находится на 1-м месте, составляя в 2021–2022 гг. от 25,9 до 27,1 % среди женщин Казахстана, имеющих ЗНО. По причинам смерти населения Казахстана РМЖ среди всех ЗНО занимает 3-е место

[2]. Несмотря на рост выявляемости случаев РМЖ на I–II стадиях с помощью скрининга, показатели 5-летней выживаемости увеличиваются медленно. Так, в странах Организации экономического сотрудничества и развития показатель 5-летней выживаемости составляет >85,0 %, а в Казахстане не превышает 68,4 % [1, 2]. Поэтому проблема раннего обнаружения РМЖ и увеличения выживаемости больных остается острой и злободневной.

В выявлении РМЖ на ранней стадии заболевания или риска его развития определенную роль играют полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS), относящиеся к малоинвазивным методам [3, 4]. GWAS — это подход, используемый в генетических исследованиях для того, чтобы связать определенные генетические вариации с конкретными заболеваниями [5]. Метод заключается в установлении геномов людей отдельной популяции с поиском надежных маркеров для использования в скрининге наличия заболевания. Используя GWAS для одновременного скрининга сотен тысяч или даже миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) на уровне генома человека, можно найти соответствующие участки чувствительности к развитию заболевания. Сосредоточение на анализе статистических данных GWAS дает возможность не только проверить точность полученных данных, но и в дальнейшем прогнозировать потенциальные гены-кандидаты, участвующие в формировании заболевания. Это, в свою очередь, обеспечивает возможность проведения тестов на лекарственную чувствительность при лечении [5]. После идентификации таких генетических маркеров их можно применять для понимания того, какие гены способствуют развитию заболевания, а какие можно использовать для разработки стратегии профилактики и/или повышения эффективности лечения.

Известно, что существуют определенные вариации полиморфизма генов, ассоциированных с развитием РМЖ и его лечением. В настоящее время существует несколько гормональных препаратов, которые одобрены для профилактики или лечения РМЖ и предотвращения рецидивов, в том числе селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен, а также ингибиторы ароматазы III поколения: анастрозол, летрозол и эксеместан. Гормональная терапия РМЖ является одним из наиболее доступных вариантов лечения. Например, многие компании поставляют дженерик тамоксифена по очень низкой цене, что делает его легкодоступным, а в некоторых странах его можно получить бесплатно. В отличие от тамоксифена, доступ к ингибиторам ароматазы ограничен во многих странах [6]. Тамоксифен — мощный антагонист рецепторов эстрогена, который замедляет рост опухоли и широко применяется в эндокринной терапии РМЖ с выражен-

ной чувствительностью к гормонам (HR+) у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе, в случаях, когда ингибиторы ароматазы неэффективны или недоступны. Тем не менее эффективность тамоксифена может варьировать у разных пациенток [7, 8]. Тамоксифен начинает свое действие как пролекарство и претерпевает значительный окислительный метаболизм при первом прохождении через организм, образуя более активные метаболиты, такие как 4-гидрокситамоксифен (4-ОН-тамоксифен) и 4-гидрокси-N-десметилтамоксифен (эндоксифен). Эти метаболиты обладают значительно более высокой аффинностью к рецепторам эстрогена в сравнении с самим тамоксифеном. Эндоксифен считается наиболее важным метаболитом при оценке клинической эффективности препарата, так как его концентрация в крови в 6–10 раз выше, чем у 4-ОН-тамоксифена [6]. Главным ферментом, ответственным за активацию тамоксифена, является CYP2D6. Тем не менее также были выявлены другие метаболические ферменты и транспортеры, которые могут влиять на концентрацию тамоксифена в крови [7].

Это только один из важных примеров при изучении влияния полиморфизма генов, которые могут быть интегрированы с развитием РМЖ, а также с эффективностью проводимой противоопухолевой терапии. Что касается казахстанской популяции, исследований, посвященных изучению прогностических факторов при РМЖ, опирающихся на использование молекулярно-генетических маркеров в ранней диагностике, в настоящее время крайне мало [9–11]. Поэтому вопросы риска развития РМЖ и ранней его диагностики, дальнейшего его течения и контроля за лечением с использованием результатов GWAS являются актуальными в национальном и международном масштабе.

Цель исследования — ретроспективная оценка корреляции эффективности лекарственной противоопухолевой терапии РМЖ с полиморфизмом генов.

Материалы и методы

Был собран биоматериал (образцы венозной крови) 1277 пациенток казахской национальности (в III поколении; бабушка и дедушка по отцовской и материнской линии — казахи) с верифицированным диагнозом РМЖ, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (C50 РМЖ), в возрасте от 16 до 81 года; клинические данные и ответы респондентов (результаты анкетирования) внесены в общую базу. Отбор субъектов для анализа эффективности и токсичности лекарственной терапии осуществлялся у 703 больных, соответствующих критериям включения, получивших хотя бы 1 курс химиотерапевтического лечения. Набор пациенток проводился в АО «Казахский научно-исследовательский институт

онкологии и радиологии», а также в региональных онкологических центрах Республики Казахстан.

Распределение обследованных случаев РМЖ по регионам: г. Алматы и Алматинская область — 315 (24,7 %), Туркестанская область — 367 (28,7 %), Восточно-Казахстанская область — 142 (11,1 %), Кызылординская область — 123 (9,6 %), Актыбинская область — 121 (9,5 %), Карагандинская область — 72 (5,6 %), г. Астана и Акмолинская область — 62 (4,9 %), другие регионы — 75 (5,9 %).

GWAS проводились на базе Центра коллективного пользования «Научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной медицины им. Б.А. Атачабарова» НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Анализ полиморфизмов, полученных в результате GWAS, выполнялся также на базе центральной ресурсной лаборатории АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии». Двухэтапный дизайн и подходы к обнаружению и репликации являются общими стратегиями, используемыми для уменьшения неизбежных ошибок типа I в одноэтапных выборках или выборках открытия.

Дизайн работы с образцами крови:

1. Сбор венозной крови из локтевой вены для исследования: в условиях стационара, с использованием системы забора крови, в объеме 5 мл в вакуумные пробирки VenoSafe с антикоагулянтом ЭДТА.
2. Транспортировка и помещение на хранение биологических образцов в биобанк и периодическая сверка ID образцов, отправленных исследователями и полученных от лабораторий.
3. Автоматическая экстракция ДНК из цельной крови.
4. Этапы секвенирования: выделение ДНК, количественный анализ и оценка качества, прочтение нуклеотидной последовательности и создание библиотеки фрагментов, сборка, аннотация и анализ.
5. Специализированное лечение пациенток после верификации диагноза по международным протоколам в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» либо в региональных онкологических центрах Республики Казахстан по месту жительства. Системная химиотерапия проводилась препаратами согласно Национальному протоколу диагностики и лечения РМЖ (препараты платины, антрациклинового и таксанового ряда, фторхинолоны и т.д.).
6. Определение эффективности и токсичности лекарственной терапии по окончании курса химиотерапии согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Оценка эффективности химиотерапии осуществлялась по результатам маммографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования и другим показаниям, патоморфологический ответ опухоли на лекарственную терапию определялся по шкале RCB-2, рентгенологическая оценка эффективности лечения — по шкале RECIST 1.1. Токсичность системной химиотерапии оценивалась по шкале токсичности (степень токсичности от 0 до IV), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения.

7. Анализ результатов генотипирования периферической крови пациенток с РМЖ в казахской популяции методом GWAS с точки зрения распределения генотипов, ассоциированных с определенными выявленными ответными реакциями организма на отдельные химиопрепараты, которые сравнивались с таковыми опубликованными данными, зарегистрированными в международных базах [12–27].

Для анализа ассоциаций полиморфизма генов в масштабе всего генома с РМЖ проводилась ретроспективная оценка результатов эффективности и токсичности лекарственной противоопухолевой терапии больных РМЖ с применением программного обеспечения в сочетании с работой на сервере с общими пакетами управления данными и программирования (R, SAS, Stata). Статистическая обработка полученных результатов исследования осуществлялась при помощи системы Statistica 10 с использованием библиотеки программы и SPSS 25. Категориальные данные описывались в соответствии с их абсолютными значениями и процентными долями, количественные показатели с нормальным распределением — с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений при задании доверительного интервала 95 %. Сравнительная оценка данных в непараметрических группах проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, t -критерия Стьюдента и χ^2 Пирсона.

Результаты

Рак молочной железы наиболее часто встречался в возрасте 36–60 лет, средний возраст больных — $48,79 \pm 11,44$ года (t -критерий Стьюдента = 0,05). При анализе возрастной шкалы риска возникновения РМЖ выявлено, что большинство пациенток (637 (49,98 %)) относятся к возрастной группе 51–60 лет, 549 (42,9 %) — к возрастной группе 36–50 лет, 69 (5,4 %) — к группе 16–35 лет, 22 (1,72 %) — к группе 61 год и старше (см. таблицу).

Согласно классификации TNM, рак *in situ* обнаружен только у 61 (4,78 %) пациентки. I стадия заболевания определена у 195 (15,27 %) пациенток, II стадия — у 810 (63,43 %), III стадия — у 161 (12,60 %), IV стадия — у 50 (3,92 %). Подавляющее большинство (1238/1277 (96,9 %)) пациенток имели узловую форму РМЖ, диффузная форма рака встречалась в 32 (2,5 %) случаях, у 3 (0,23 %) пациенток выявлена язвенная форма

болезни, рак Педжета диагностирован у 4 (0,31 %) пациенток. У 123 (9,63 %) пациенток с диссеминированными формами РМЖ установлены метастатические поражения легких, костей скелета, печени и лимфатических узлов средостения.

Распределение обследованных пациенток по фенотипу опухоли было следующим: люминальный подтип А отмечен у 261 (20,4 %) пациентки, люминальный подтип В – у 489 (38,3 %), люминальный подтип В с гиперэкспрессией HER2 – у 183 (14,3 %), HER2-положительная форма – у 153 (11,9 %), 158 (12,4 %) пациенток имели агрессивную форму – трижды негативный РМЖ. У 33 (2,6 %) пациенток иммуногистохимический статус опухоли не был указан в первичной документации. При анализе распределения подтипов опухоли в зависимости от возрастных групп выявлено, что в возрастной группе 16–35 лет преобладали такие фенотипы РМЖ, как трижды негативный и гиперэкспрессия рецептора HER2, тогда как в возрастной категории 51–60 лет преобладали случаи люминальных подтипов А и В, имеющих более благоприятное течение (см. таблицу).

При изучении семейного анамнеза из 1277 пациенток у 211 (16,52 %) в анкетах зафиксировано отягощение по семейному анамнезу по различным видам ЗНО, причем у 182 (86,26 %) из них имелось отягощение по I степени родства по РМЖ, что соответствует статистическим данным генетической предрасположенности во всем мире.

При сравнении 18 статистически значимых генетических вариантов полиморфизмов, обнаруженных у 1277 больных РМЖ (в сравнении с базовыми данными 1000 здоровых женщин), проводился двухэтапный анализ. Первым этапом у 703 больных РМЖ выполня-

лось двойное сопоставление распределения генотипов в казахской популяции с данными, имеющимися в международных базах, и результатами исследований эффективности и токсичности, проводимых по утвержденным международным протоколам химиотерапии, с выявлением также ожидаемых ассоциативных реакций организма после воздействия определенных химиопрепаратов. Результаты генотипирования периферической крови 703 пациенток с РМЖ в казахской популяции методом GWAS представлены на рис. 1–18 с описанием распределения генотипов (полиморфизма генов), ассоциированных с различными ответными реакциями организма на химиотерапию. После каждого рисунка приведен анализ ожидаемой эффективности и вероятности рисков проявления лекарственной токсичности различных химиопрепаратов в зависимости от механизма действия препарата в сопоставлении с другими данными, имеющимися в международных базах [12–27]. Дальнейший этап исследований был нацелен на решение следующей задачи: при обнаружении отдельных генетических вариантов полиморфизмов генов у 574 больных РМЖ клиницистам предлагался индивидуализированный подход к выбору схем химиотерапии согласно нашим рекомендациям. Результаты лечения остальных 574 больных РМЖ будут представлены в следующих публикациях после завершения курсов химиотерапии.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801159 (ассоциированный ген – *DPYD*) приведено на рис. 1.

Дигидропиримидиндегидрогеназа (*DPYD*) является важным геном пути метаболизма пиримидина и участвует в фармакогеномике фторпиримидиновых препаратов.

Распределение подтипов рака молочной железы по результатам иммуногистохимического анализа в зависимости от возрастных групп у больных РМЖ, n (%)

Distribution of breast cancer types according to the results of immunohistochemical analysis depending on age groups in breast cancer patients, n (%)

Возрастная группа, лет Age group, years	Всего пациенток Total number of patients	Число пациенток с результатами иммуногистохимического анализа Number of patients with immunohistochemical analysis results	Люминальный подтип А Luminal type A	Люминальный В подтип без гиперэкспрессии HER2 Luminal type B without HER2 overexpression	Люминальный подтип В с гиперэкспрессией HER2 Luminal type B with HER2 overexpression	HER2-положительный подтип HER2 positive type	Трижды негативный подтип Triple negative type	p
16–35	69	68	14 (20,6)	14 (20,6)	16 (23,5)	8 (11,8)	16 (23,5)	0,001
36–50	549	534	100 (18,7)	203 (38,0)	85 (15,9)	69 (12,9)	77 (14,4)	0,003
51–60	637	637	146 (22,9)	270 (42,4)	82 (12,8)	75 (11,8)	64 (10,1)	0,003
61–80+	22	5	1 (20,0)	2 (40,0)	—	1 (20,0)	1 (20,0)	0,003
Всего Total	1277	1244	261	489	183	153	158	—

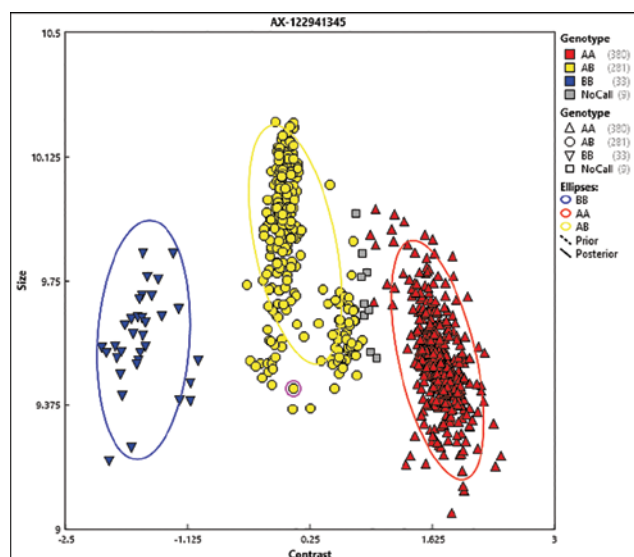


Рис. 1. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801159 (ассоциированный ген – *DPYD*) (T//C, A = T, B = C)

Fig. 1. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1801159 (associated gene – *DPYD*) (T//C, A = T, B = C)

Аллель С не связан с риском развития лекарственной токсичности при лечении капецитабином пациенток с РМЖ по сравнению с аллелем Т.

Аллель С связан с повышенной вероятностью развития лекарственной токсичности при лечении фторурацилом у больных с различными новообразованиями (в том числе РМЖ) по сравнению с аллелем Т.

Генотип ТТ не связан с повышенным риском развития нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом у больных РМЖ по сравнению с генотипами СС + СТ.

Генотип СС не ассоциирован со сниженной каталитической активностью *DPYD* по сравнению с генотипом ТТ.

Аллель С связан с повышенным риском развития диареи из-за капецитабина у больных РМЖ по сравнению с аллелем Т.

Генотип СС связан с повышенной вероятностью развития лейкопении при лечении фторурацилом у больных со злокачественными новообразованиями по сравнению с генотипом ТТ.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип ТТ, что подразумевает сниженную каталитическую активность *DPYD*. Пациентки, которые лечатся капецитабином или препаратами на основе фторпиримидина, могут иметь измененный риск лекарственной токсичности.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) приведено на рис. 2.

Пациентки с генотипом АА по сравнению с пациентками с генотипом АГ или ГГ могут иметь повышенный риск развития лекарственной токсичности

при применении препаратов платины в противоопухолевом лечении.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип ГГ, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск развития лекарственной токсичности при лечении препаратами платины.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) приведено на рис. 3.

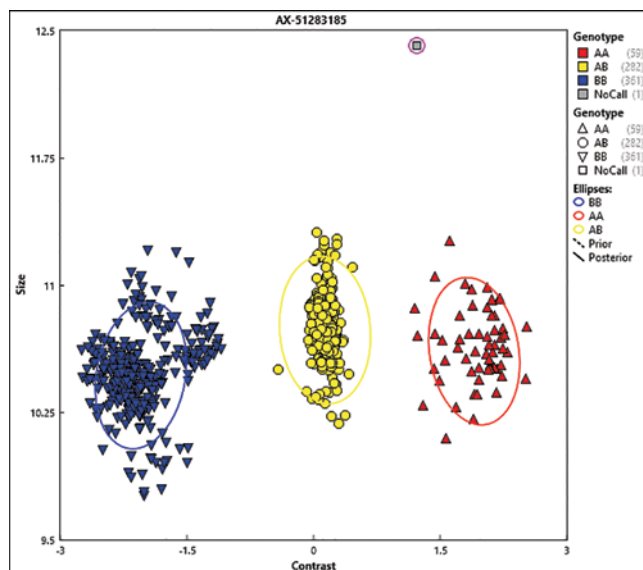


Рис. 2. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 2. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1801133 (associated gene – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

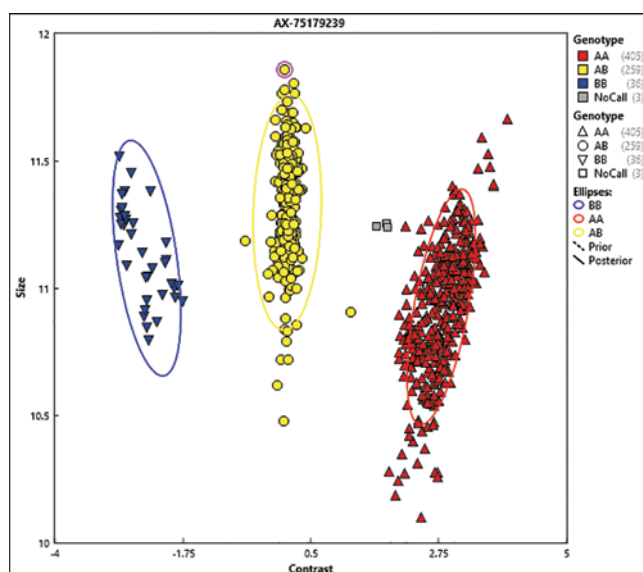


Рис. 3. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 3. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1695 (associated gene – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Пациентки с РМЖ и генотипом rs1695 AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

В настоящее время нет доступных доказательств связи между генотипом rs1695 AG и риском развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином. Однако пациентки с РМЖ и генотипом AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AA, это подразумевает, что больные могут подвергаться повышенному риску развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1045642 (ассоциированный ген — *ABCB1*) приведено на рис. 4.

Женщины с генотипом AG и РМЖ могут иметь повышенный риск рецидива заболевания при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом AA или GG.

Пациентки с генотипом AA и РМЖ могут иметь меньший риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом GG.

Пациентки с генотипом GG и РМЖ могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом AA или AG.

Имеющиеся в настоящее время доказательные базы свидетельствуют об отсутствии значимой связи между реакцией на доцетаксел и паклитаксел и генотипами rs1045642 AA, rs1045642 AG, rs1045642 GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск рецидива заболевания при лечении тамоксифеном и меньший риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC).

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2032582 (ассоциированный ген — *ABCB1*) приведено на рис. 5. rs2032582 является триаллельным snp.

Пациентки с генотипом TT, AT или AA могут иметь повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с пациентками с другими генотипами.

Пациентки с генотипом CA или CT могут иметь повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с генотипом CC, но достаточно низкий ответ по сравнению с ответом пациенток, имеющих другие генотипы.

Пациентки с генотипом TT, AT или AA чаще всего имеют повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с пациентками с другими генотипами.

Пациентки с генотипами AA и AC чаще имеют сниженный метаболизм доксорубина при заболевании РМЖ по сравнению с пациентками с генотипом CC.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AC, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный ответ на паклитаксел по сравнению с генотипом CC, но сниженный ответ по сравнению с пациентками с другими генотипами,

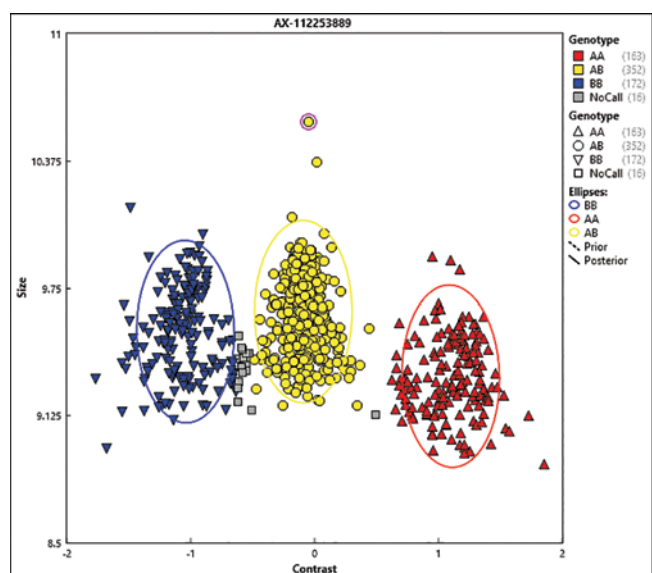


Рис. 4. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1045642 (ассоциированный ген — *ABCB1*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 4. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1045642 (associated gene — *ABCB1*) (A/G, A = A, B = G)

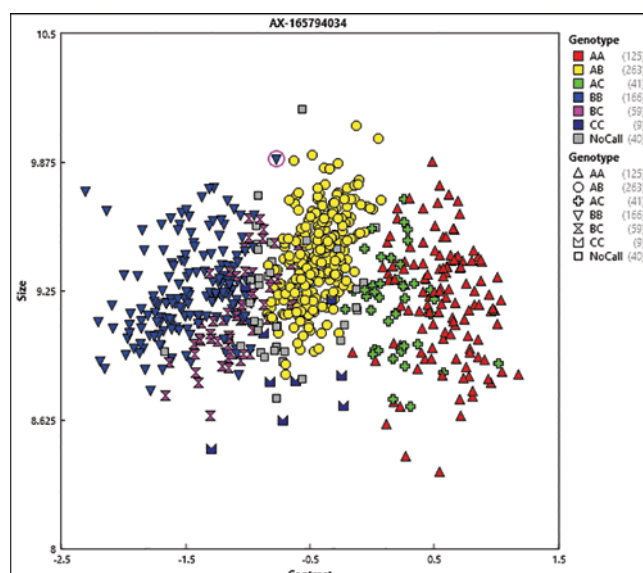


Рис. 5. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2032582 (ассоциированный ген — *ABCB1*) (A/C/T, A = A, B = C (//T))

Fig. 5. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2032582 (associated gene — *ABCB1*) (A/C/T, A = A, B = C (//T))

а также могут иметь сниженный метаболизм доксорубина при заболевании РМЖ по сравнению с пациентками с генотипом СС.

Пациентки с РМЖ, имеющие генотип СС, получавшие лечение эверолимусом, могут иметь меньшую вероятность развития лимфопении по сравнению с пациентками с генотипами АА и АС.

В выборке казахской популяции преобладают генотипы АС, это подразумевает, что пациентки, получающие лечение эверолимусом, могут иметь повышенную вероятность развития лимфопении по сравнению с пациентками с генотипом СС и пониженную вероятность по сравнению с пациентками, имеющими генотип АА.

Женщины в постменопаузе с положительным по гормональным рецепторам (HR+) РМЖ (наиболее распространенная форма – 80 % случаев) и генотипом АА могут иметь повышенные концентрации анастрозола в плазме по сравнению с женщинами с генотипом АС или СС.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1128503 (ассоциированный ген – *ABCB1*) приведено на рис. 6.

У пациенток с генотипом rs1128503 АА по сравнению с пациентками с генотипами АГ или ГГ может наблюдаться периферическая невропатия повышенной тяжести при лечении паклитакселом.

Так как в казахской популяции чаще преобладают генотипы АС, подразумевается, что при лечении паклитакселом у этих пациенток может наблюдаться периферическая невропатия меньшей тяжести по сравнению с пациентками с генотипом АА.

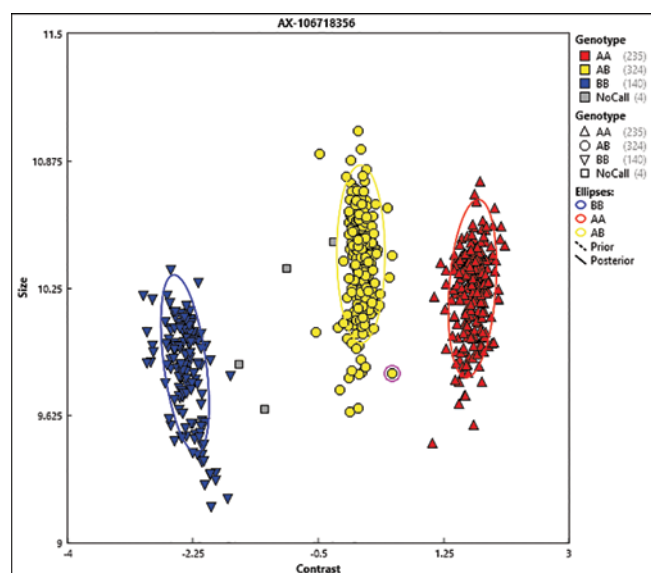


Рис. 6. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1128503 (ассоциированный ген – *ABCB1*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 6. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1128503 (associated gene – *ABCB1*) (A//G, A = A, B = G)

Пациентки с РМЖ, имеющие генотип АА, могут испытывать усиленное действие типифарниба по сравнению с пациентками, имеющими генотип АГ или ГГ.

При генотипе АГ предполагается, что пациентки могут иметь меньшую эффективность от типифарниба по сравнению с пациентками, имеющими генотип АА.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2273697 (ассоциированный ген – *ABCC2*) приведено на рис. 7.

Пациентки с генотипом ГГ и РМЖ могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом АА или АГ.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип ГГ, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC).

Распределение генотипов в казахской популяции по rs717620 (ассоциированный ген – *ABCC2*) приведено на рис. 8.

Пациентки РМЖ с генотипом СТ могут иметь более высокую безрецидивную выживаемость при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом СС.

Пациентки с генотипом ТТ не были включены в анализ связи между генотипом и безрецидивной выживаемостью в ответ на лечение тамоксифеном у пациенток с новообразованиями молочной железы.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы СС, это подразумевает, что

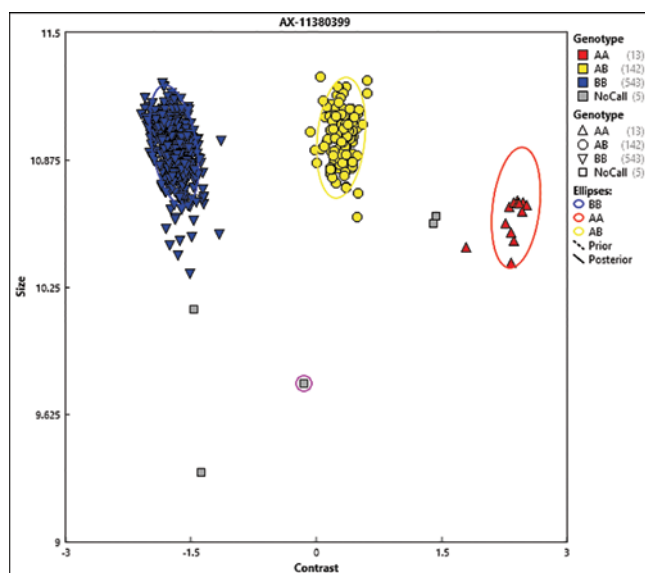


Рис. 7. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2273697 (ассоциированный ген – *ABCC2*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 7. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2273697 (associated gene – *ABCC2*) (A//G, A = A, B = G)

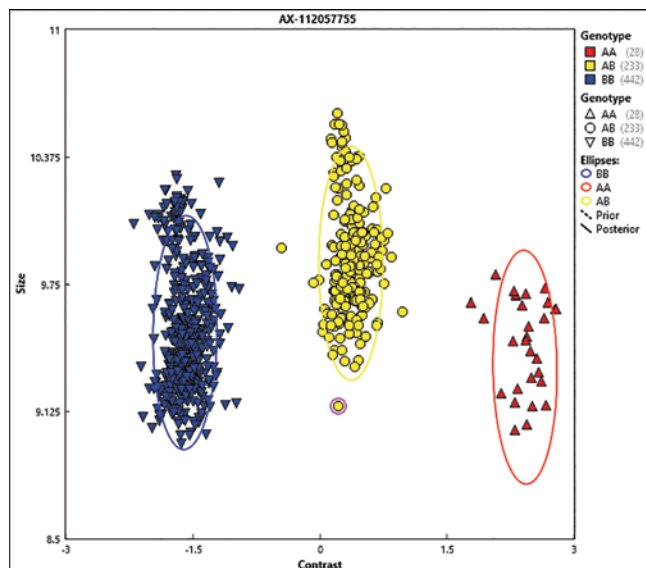


Рис. 8. Распределение генотипов в казахской популяции по rs717620 (ассоциированный ген – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

Fig. 8. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs717620 (associated gene – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

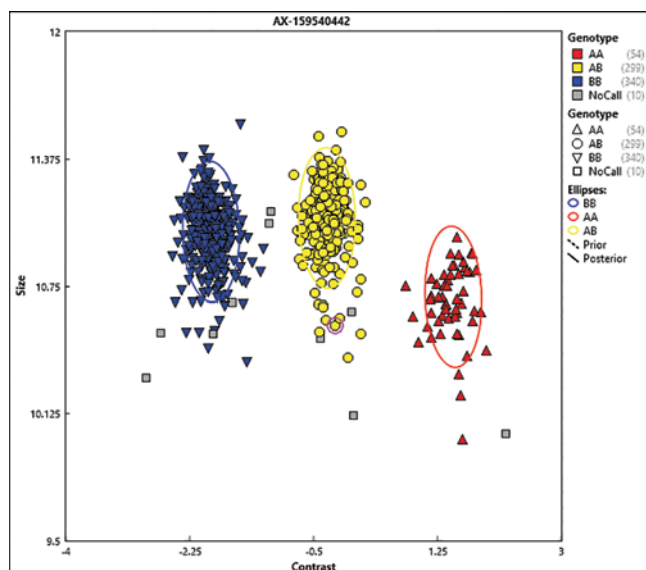


Рис. 9. Распределение генотипов в казахской популяции по rs3740066 (ассоциированный ген – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

Fig. 9. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs3740066 (associated gene – *ABCC2*) (T//C, A = T, B = C)

пациентки могут иметь более низкую безрецидивную выживаемость при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом СТ.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs3740066 (ассоциированный ген – *ABCC2*) приведено на рис. 9.

Пациентки с РМЖ с генотипом СС могут иметь меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином

и фторурацилом (режим FAC) в сравнении с пациентками с РМЖ, имеющими генотипы СТ или ТТ.

Так как в казахской популяции пациенток с РМЖ преобладают генотипы СС, можно предположить, что для них характерен меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) в сравнении с пациентками, имеющими генотип СТ или ТТ.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2231142 (ассоциированный ген – *ABCG2*) приведено на рис. 10.

Пациентки с РМЖ с генотипом GT могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом GG. В анализ не включали пациенток с генотипом ТТ (были единичные больные).

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип GG, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом СТ или ТТ.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs714368 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 11.

Пациентки с РМЖ с генотипом GG могут иметь повышенное действие доксорубицина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип AG или AA.

В выборке казахской популяции преобладают генотипы AG, это подразумевает, что пациентки могут

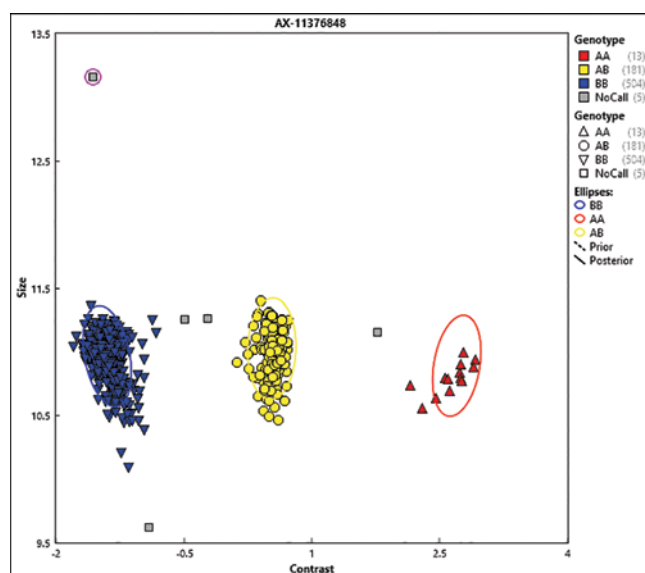


Рис. 10. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2231142 (ассоциированный ген – *ABCG2*) (T//G, A = T, B = G)

Fig. 10. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2231142 (associated gene – *ABCG2*) (T//G, A = T, B = G)

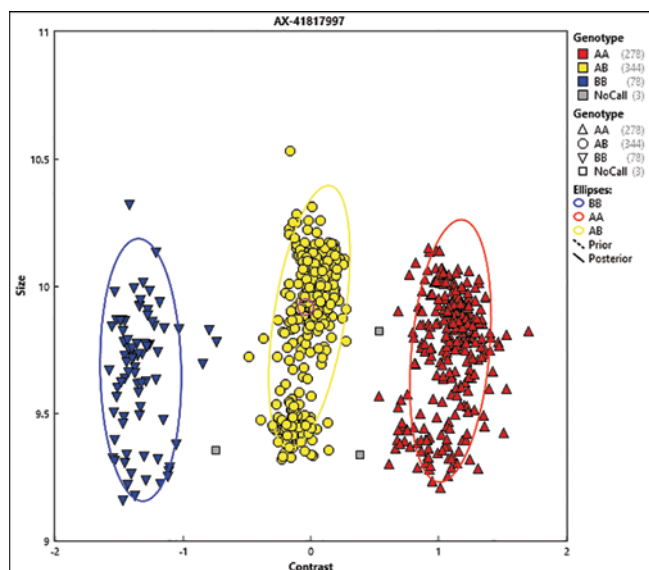


Рис. 11. Распределение генотипов в казахской популяции по rs714368 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 11. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs714368 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

иметь меньшую экспозицию доксорубина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип GG.

Пациентки с генотипом AA могут иметь меньший риск развития тошноты, но повышенную вероятность необходимости уменьшения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипом GG или AG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск тошноты, но меньшую вероятность задержки дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипом AA.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs12210538 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 12.

Пациентки с РМЖ с генотипом GG могут иметь повышенную вероятность развития лекарственной токсичности при лечении циклофосфамидом и доксорубицином по сравнению с пациентками, имеющими генотип AA или AG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньшую вероятность развития лекарственной токсичности при лечении циклофосфамидом и доксорубицином у женщин с новообразованиями молочной железы по сравнению с пациентками, имеющими генотип AG или GG.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs6907567 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 13.

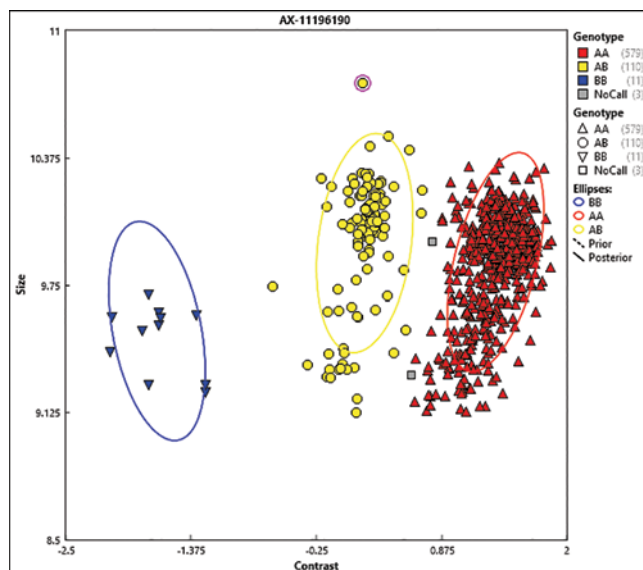


Рис. 12. Распределение генотипов в казахской популяции по rs12210538 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 12. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs12210538 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

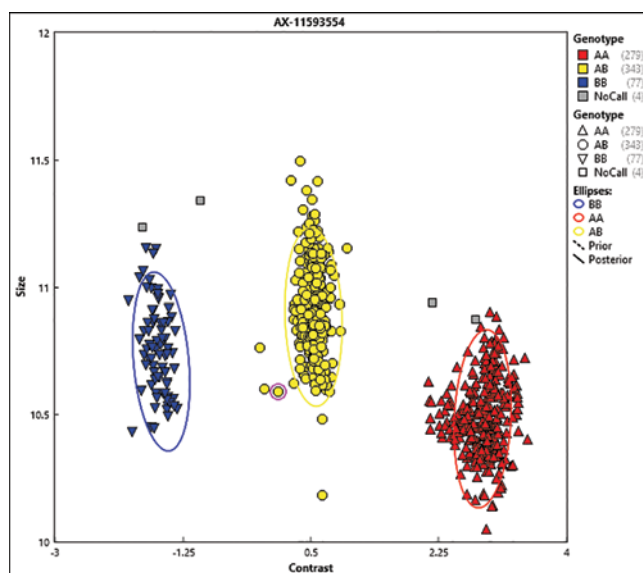


Рис. 13. Распределение генотипов в казахской популяции по rs6907567 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 13. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs6907567 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Пациентки с генотипом AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении и повышенную вероятность вынужденной задержки введения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипами AG и GG.

Так как у пациентов с РМЖ в казахской популяции преобладают генотипы AG, подразумевается, что у них может быть меньший риск развития нейтропении и меньшая вероятность вынужденной задержки

введения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом по сравнению с пациентками, имеющими генотип AA.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs723685 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) приведено на рис. 14.

Пациентки с РМЖ с генотипом AA могут иметь повышенную вероятность вынужденной задержки получения дозы препарата при лечении циклофосфамидом и доксорубицином по сравнению с пациентками, имеющими генотип GG или AG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенную вероятность задержки дозы при лечении циклофосфамидом и доксорубицином у женщин с новообразованиями молочной железы по сравнению с пациентками с генотипом GG или AG.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs2228100 (ассоциированный ген – *ALDH3A1*) приведено на рис. 15.

Пациентки с РМЖ с генотипом CC могут иметь меньший риск развития анемии и лейкопении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип CG или GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип CG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития анемии и лейкопении при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип CC.

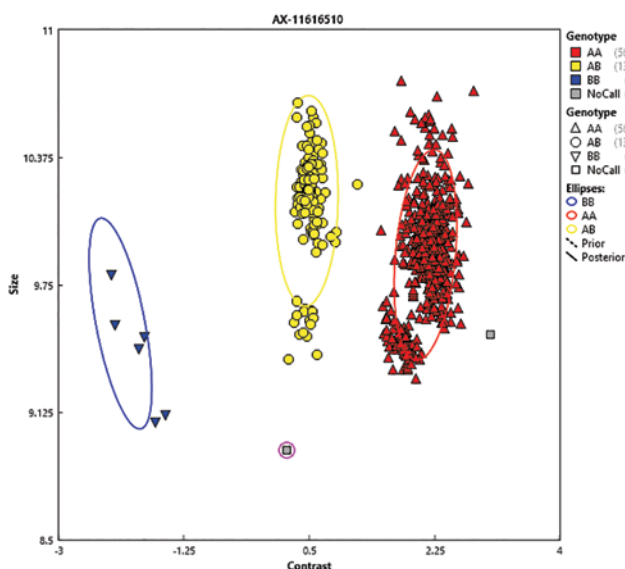


Рис. 14. Распределение генотипов в казахской популяции по rs723685 (ассоциированный ген – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

Fig. 14. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs723685 (associated gene – *SLC22A16*) (A/G, A = A, B = G)

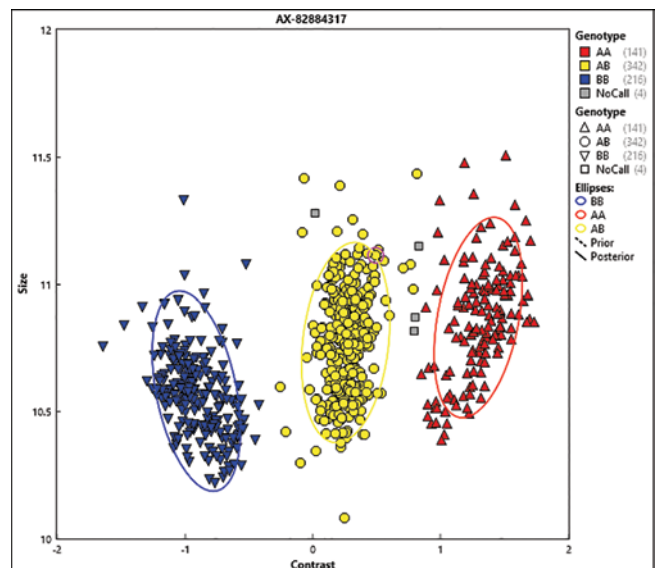


Рис. 15. Распределение генотипов в казахской популяции по rs2228100 (ассоциированный ген – *ALDH3A1*) (C/G, A = C, B = G)

Fig. 15. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs2228100 (associated gene – *ALDH3A1*) (C/G, A = C, B = G)

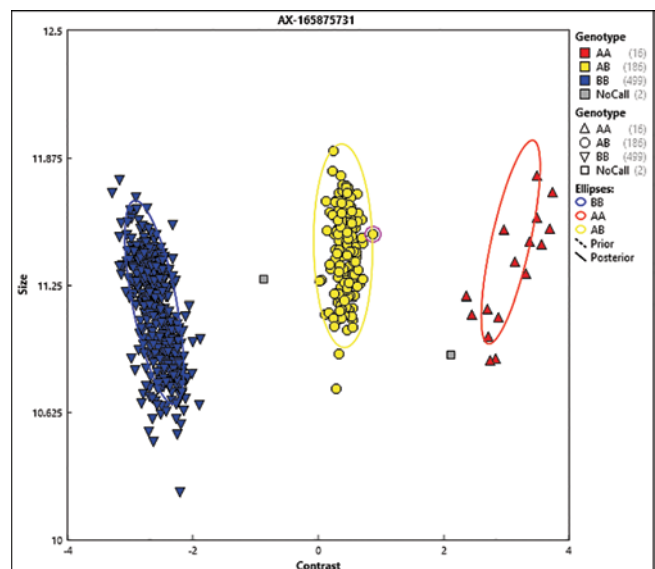


Рис. 16. Распределение генотипов в казахской популяции по rs20572 (ассоциированный ген – *CBR1*) (T/C, A = T, B = C)

Fig. 16. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs20572 (associated gene – *CBR1*) (T/C, A = T, B = C)

Распределение генотипов в казахской популяции по rs20572 (ассоциированный ген – *CBR1*) приведено на рис. 16.

У пациенток с РМЖ с генотипом CC может быть повышенный клиренс доксорубицина при сниженной экспозиции доксорубицина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип CT.

Пациентки с РМЖ с генотипом TT могут иметь сходные уровни клиренса доксорубицина, экспозиции

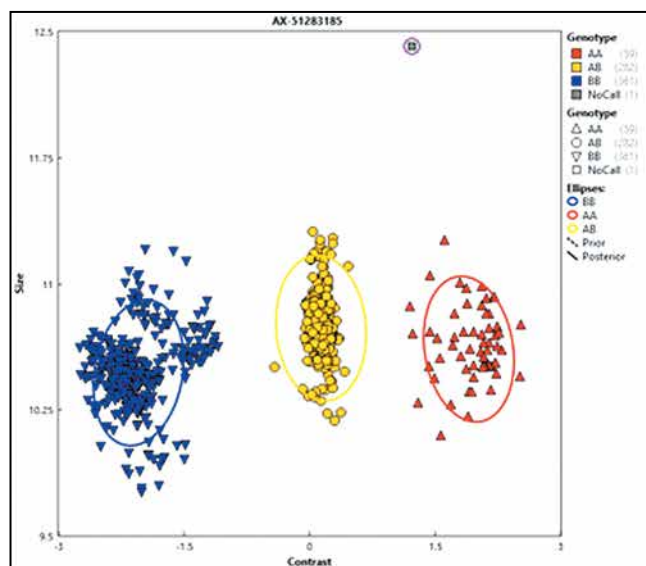


Рис. 17. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 17. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1801133 (associated gene – *MTHFR*) (A//G, A = A, B = G)

доксорубицина и его метаболита доксорубицинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип CC или CT.

Пациентки с РМЖ с генотипом TT могут иметь повышенный риск рвоты при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип CC или CT.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладают генотипы CC, это подразумевает, что у пациенток могут быть повышенный клиренс доксорубицина, сниженная экспозиция доксорубицина и его метаболита доксорубицинола по сравнению с пациентками, имеющими генотип CT. Кроме того, пациентки с генотипом CC могут иметь меньший риск развития рвоты при лечении циклофосфамидом, доксорубицином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками, имеющими генотип TT.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1801133 (ассоциированный ген – *MTHFR*) приведено на рис. 17.

Пациентки с РМЖ с генотипом AA могут иметь повышенный риск развития лекарственной токсичности при лечении препаратами платины по сравнению с пациентками с генотипом AG или GG.

В выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип GG, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск лекарственной токсичности при лечении препаратами платины по сравнению с пациентками, имеющими генотип AA.

Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) приведено на рис. 18.

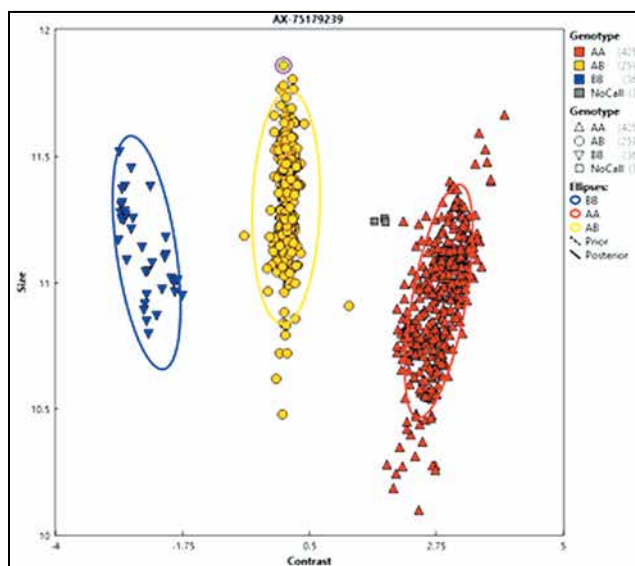


Рис. 18. Распределение генотипов в казахской популяции по rs1695 (ассоциированный ген – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Fig. 18. Distribution of genotypes in the Kazakh population according to rs1695 (associated gene – *GSTP1*) (A//G, A = A, B = G)

Пациентки с РМЖ и генотипом rs1695 AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG. В настоящее время нет доступных доказательств связи между генотипом rs1695 AG и риском развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином.

Так как в выборке больных РМЖ казахской популяции преобладают генотипы rs1695 AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

Обсуждение

Согласно полученным результатам GWAS образцов крови 1277 больных РМЖ казахской популяции, в результате которых были определены полиморфизмы, и данным международных исследований, зафиксированным в международных базах [12–27], авторами предложены рекомендации при выполнении назначений системной терапии в зависимости от генотипических особенностей каждой пациентки:

1. Ген *DPYD* (полиморфизм rs1801159) и капецитабин: пациентки с генотипом TT могут иметь сниженную каталитическую активность *DPYD*, что может повысить риск лекарственной токсичности при лечении капецитабином. Для этой группы пациенток важны тщательное наблюдение за состоянием здоровья и возможное корректирование дозы капецитабина с учетом риска.

2. Ген *GSTP1* (полиморфизм rs1695) и циклофосфамид, эпирубицин: пациентки с генотипом AA могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином. Для этой группы пациенток могут потребоваться более тщательное мониторирование состояния крови и возможное корректирование лечения для предотвращения нежелательных побочных эффектов.
3. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs1045642) и тамоксифен: пациентки с генотипом AG могут иметь повышенный риск рецидива РМЖ при лечении тамоксифеном. Это может потребовать более интенсивного медицинского наблюдения и, возможно, альтернативного лечения для уменьшения риска.
4. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs2032582) и паклитаксел, доксорубин: пациентки с генотипом AC могут иметь повышенный ответ на паклитаксел, но сниженный ответ на доксорубин. Это может повлиять на выбор оптимальной комбинации лечения и дозы для каждой пациентки с новообразованиями молочной железы.
5. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs2032582) и эверолимус: пациентки с генотипом AC, получающие лечение эверолимусом, могут иметь повышенную вероятность развития лимфопении. Врачи должны учитывать этот риск при назначении и мониторинге лечения.
6. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs2032582) и анастрозол: женщины в постменопаузе с генотипом AC могут иметь пониженные концентрации анастрозола в плазме, что может повлиять на эффективность лечения РМЖ. Врачи могут рассмотреть альтернативные схемы лечения или дозы для пациенток с этим генотипом.
7. Ген *ABCB1* (полиморфизм rs1128503) и паклитаксел: пациентки с генотипом AG могут иметь меньшую экспозицию к типифарнибу по сравнению с пациентками с генотипом AA. Врачи должны учитывать этот факт при назначении и мониторинге лечения паклитакселом и, возможно, рассматривать корректировку дозы для оптимизации лечения.
8. Ген *ABCC2* (полиморфизм rs2273697) и циклофосфамид, доксорубин или фторурацил: пациентки с генотипом GG могут иметь повышенный риск развития анемии при лечении циклофосфамидом, доксорубином или фторурацилом (режим FAC). Врачи могут учесть это при назначении лечения и регулярно мониторировать состояние крови пациентки для своевременной коррекции.
9. Ген *ABCC2* (полиморфизм rs717620) и тамоксифен: пациентки с генотипом CC могут иметь более низкую безрецидивную выживаемость при лечении тамоксифеном по сравнению с пациентками с генотипом CT. Это может влиять на выбор лечения и необходимость более интенсивного медицинского наблюдения.
10. Ген *ABCC2* (полиморфизм rs3740066) и циклофосфамид, доксорубин или фторурацил: пациентки с генотипом GG могут иметь меньший риск развития тошноты и нейтропении при лечении циклофосфамидом, доксорубином или фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом CT или TT. Это может помочь уменьшить нежелательные побочные эффекты при лечении.
11. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs714368) и доксорубин или доксорубинол: пациентки с генотипом AG могут иметь меньшую экспозицию к доксорубину и его метаболиту доксорубинолу по сравнению с пациентками с генотипом GG. Это может повлиять на эффективность лечения и может потребовать корректировки дозы.
12. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs12210538) и циклофосфамид или доксорубин: пациентки с генотипом AA могут иметь меньшую вероятность развития лекарственной токсичности при лечении циклофосфамидом и доксорубином у женщин с новообразованиями молочной железы по сравнению с пациентками с генотипами AG и GG. Это может быть положительным фактором для выбора оптимального лечения.
13. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs714368) и циклофосфамид, доксорубин или фторурацил: пациентки с генотипом AG могут иметь меньший риск развития нейтропении и меньшую вероятность задержки введения дозы при лечении циклофосфамидом, доксорубином или фторурацилом по сравнению с пациентками с генотипами AA. Это может помочь в улучшении безопасности и эффективности лечения.
14. Ген *SLC22A16* (полиморфизм rs723685) и циклофосфамид или доксорубин: пациентки с генотипом AA могут иметь повышенную вероятность задержки дозы при лечении циклофосфамидом и доксорубином новообразований молочной железы по сравнению с пациентками с генотипом GG или AG. Врачи могут учитывать этот факт при выборе дозы и медицинском наблюдении.
15. Ген *ALDH3A1* (полиморфизм rs2228100) и циклофосфан, доксорубин или фторурацил: в выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип CG, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития анемии и лейкопении при лечении циклофосфамидом, доксорубином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом CC.
16. Ген *CBR1* (полиморфизм rs20572) и доксорубин или доксорубинол: в выборке пациенток с РМЖ

казахской популяции преобладает генотип СС, это подразумевает, что у пациенток может быть: 1) повышенный клиренс доксорубина; 2) сниженная экспозиция доксорубина и его метаболита доксорубинола по сравнению с пациентками с генотипом СТ; кроме того, пациентки могут иметь меньший риск развития рвоты при лечении циклофосфамидом, доксорубином и фторурацилом (режим FAC) по сравнению с пациентками с генотипом ТТ.

17. Ген *MTHFR* (полиморфизм rs1801133) и цисплатин, оксалиплатин или соединения платины: в выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип GG, это подразумевает, что пациентки могут иметь меньший риск развития лекарственной токсичности при лечении препаратами платины по сравнению с пациентками с генотипом AA.
18. Ген *GSTP1* (полиморфизм rs1695) и циклофосфан и эпирубицин: в выборке пациенток с РМЖ казахской популяции преобладает генотип AA, это подразумевает, что пациентки могут иметь повышенный риск развития нейтропении при лечении циклофосфамидом и эпирубицином по сравнению с пациентками с генотипом GG.

Выводы

Учитывая статистические различия между условно здоровыми лицами и пациентками с РМЖ в результатах NGS при определении полиморфизма генов и анализа их ассоциаций с эффективностью лекарственной противоопухолевой терапии, можно предположить клиническую значимость определенных генотипов в качестве диагностических биомаркеров у пациенток с РМЖ.

Полученные данные анализа ассоциаций эффективности неoadъювантной химиотерапии (отдельных ее составляющих согласно схемам химиотерапии) и отдельных полиморфизмов генов в последующем лягут в основу разработки рекомендаций по внесению изменений в клиническую практику Республики Казахстан с целью использования в профилактических мероприятиях и фармакотерапии генетической предрасположенности к развитию заболеваний и эффективности препаратов.

Представленное исследование уникально в силу открытия перспективы дальнейшего выделения генетических биомаркеров, используемых в роли групповых факторов, позволяющих улучшить раннюю диагностику РМЖ, прогнозировать его течение, координировать лечебный процесс, контролировать вероятность рецидивирования злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Рак молочной железы: информационный бюллетень. Доступно по: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>. World Health Organization (WHO). Breast Cancer: Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/breast-cancer>. (In Russ.)
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы). Под ред. Д.Р. Кайдаровой и др. Алматы, 2023. 430 с. DOI: 10.52532/1-09-2023-1-430
Indicators of the oncological service of the Republic of Kazakhstan for 2022 (statistical and analytical materials). Ed. by D.R. Kaydarova et al. Almaty, 2023. 430 p. (In Russ.). DOI: 10.52532/1-09-2023-1-430
3. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S. et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015;47(4):373–80. DOI: 10.1038/ng.3242
4. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021;59:1–21. DOI: 10.1038/s43586-021-00056-9
5. Purcell S., Cherny S.S., Sham P.C. Genetic Power Calculator: Design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 2003;19:149–50.
6. Vanderpuye V., Grover S., Hammad N. et al. An update on the management of breast cancer in Africa. *Infect Agent Cancer* 2017;12:13.
7. Twahir M., Oyeseun R., Yarney J. et al. Real-world challenges for patients with breast cancer in sub-Saharan Africa: A retrospective observational study of access to care in Ghana, Kenya and Nigeria. *BMJ Open* 2021;11(3):e041900.
8. Helland T., Alsomairy S., Lin C. et al. Generating a precision endoxifen prediction algorithm to advance personalized tamoxifen treatment in patients with breast cancer. *J Pers Med* 2021;11(3):201.
9. Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Кайдарова Д.Р. и др. Особенности метилирования CpG-сайтов некоторых генов Т-лимфоцитов периферической крови пациентов с РМЖ до и после лечения. *Успехи молекулярной онкологии* 2023;2(10):90–9. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-90-99
Goncharova T.G., Omarbaeva N.A., Kaidarova D.R. et al. Features of methylation of CpG sites of some genes of T-lymphocytes of peripheral blood of patients with breast cancer before and after treatment. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;2(10):90–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-2-90-99
10. Zhunussova G., Omarbayeva N., Kaidarova D. et al. Determination of genetic predisposition to early breast cancer in women of Kazakh ethnicity. *Oncotarget* 2023;14:860–77. DOI: 10.18632/oncotarget.28518
11. Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Омаров Д.М. и др. Полногеномное ассоциативное исследование при раке молочной железы: Обзор литературы. *Онкология и радиология Казахстана* 2023;3(69):72–8. DOI: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-72-78
Kaydarova D.R., Omarbaeva N.A., Omarov D.M. et al. Genome-wide association study in breast cancer: Literature review. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana = Oncology and Radiology of Kazakhstan* 2023;3(69):72–8. (In Russ.). DOI: 10.52532/2521-6414-2023-3-69-72-78
12. PharmGKB. Available at: <https://www.pharmgkb.org/>.
13. Sugishita M., Imai T., Kikumori T. et al. Pharmacogenetic association between *GSTP1* genetic polymorphism and febrile

- neutropenia in Japanese patients with early breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23(2):195–201. DOI: 10.1007/s12282-014-0547-x
14. Tecza K., Pamula-Pilat J., Lanuszevska J. et al. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget* 2018;9(10):9114–36. DOI: 10.18632/oncotarget.24148
 15. Bray J., Sludden J., Griffin M. et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2010;102(6):1003–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605587
 16. Faraji A., Reza Dehghan Manshadi H., Mobaraki M. et al. Association of *ABCB1* and *SLC22A16* gene polymorphisms with incidence of doxorubicin-induced febrile neutropenia: A survey of Iranian breast cancer patients. *PloS One* 2016;11(12):e0168519. DOI: 10.1371/journal.pone.0168519
 17. Lal S., Sandanaraj E., Wan Wong Z. et al. CBR1 and CBR3 pharmacogenetics and their influence on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci* 2008;99(10):2045–54. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00903.x
 18. Welter D., MacArthur J., Morales J. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res* 2014;42:1001–6. DOI: 10.1093/nar/gkt1229
 19. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447(7148):1087–93. DOI: 10.1038/nature05887
 20. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A. et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45(4):353–61. DOI: 10.1038/ng.2563
 21. Tong C.C., Lam C.W., Lam K.O. et al. A novel *DPYD* variant associated with severe toxicity of fluoropyrimidines: Role of pre-emptive *DPYD* genotype screening. *Front Oncol* 2018;8:279. DOI: 10.3389/fonc.2018.00279
 22. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U. et al. Association between *CYP2D6* polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302(13):1429–36. DOI: 10.1001/jama.2009.1420
 23. Amstutz U., Henricks L., Offer S. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(2):210–6. DOI: 10.1002/cpt.911
 24. Caudle K.E., Thorn C.F., Klein T. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94(6):640–5. DOI: 10.1038/clpt.2013.172
 25. CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD. Available at: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>.
 26. Zhang H., Li Y.-M., Zhang H., Jin X. *DPYD**5 gene mutation contributes to the reduced DPYD enzyme activity and chemotherapeutic toxicity of 5-FU: Results from genotyping study on 75 gastric carcinoma and colon carcinoma patients. *Med Oncol* 2007;24(2):251–8. DOI: 10.1007/BF02698048
 27. Van Kuilenburg A.B., Haasjes J., Richel D. et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: Identification of new mutations in the *DPD* gene. *Clin Cancer Res* 2000;6(12):4705–12.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Т.М. Салиеву, И.Р. Фахрадиеву, З.С. Качиевой за совместные организацию и выполнение генетических исследований.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to T.M. Saliev, I.R. Fakhradiev, and Z.S. Kachieva for the joint organization and implementation of genetic studies.

Вклад авторов

Т.Г. Гончарова: написание статьи, анализ и интерпретация результатов, научное редактирование статьи;
Н.А. Омарбаева, А.Ж. Абдрахманова, К.К. Смагулова, О.В. Шатковская, А.М. Зкрина: сбор клинического материала и клинических данных, анализ клинического материала;
Д.Р. Кайдарова, З.Д. Душимова, О.В. Шатковская: идея, организация исследования, разработка концепции;
М.Г. Оразгалиева: сбор и обработка биологического материала, оптимизация генетических методов исследования;
Л.А. Малышева: редактирование статьи.

Authors' contributions

T.G. Goncharova: writing the article, analysis and interpretation of the results, scientific editing of the article;
N.A. Omarbaeva, A.Zh. Abdrakhmanova, K.K. Smagulova, O.V. Shatkovskaya, A.M. Zkrina: collection of clinical material and clinical data, analysis of clinical material;
D.R. Kaydarova, Z.D. Dushimova, O.V. Shatkovskaya: idea, research organization, concept development;
M.G. Orazgalieva: collection and processing of biological material, optimization of research methods;
L.A. Malysheva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Г. Гончарова / T.G. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8750>
Н.А. Омарбаева / N.A. Omarbaeva: <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>
Д.Р. Кайдарова / D.R. Kaydarova: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>
А.Ж. Абдрахманова / A.Zh. Abdrakhmanova: <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>
К.К. Смагулова / K.K. Smagulova: <https://orcid.org/0000-0002-1647-85811>
М.Г. Оразгалиева / M.G. Orazgalieva: <https://orcid.org/0000-0001-8191-2068>
О.В. Шатковская / O.V. Shatkovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6085-2780>
Л.А. Малышева / L.A. Malysheva: <https://orcid.org/0000-0003-4599-4048>
А.М. Зкрина / A.M. Zkrina: <https://orcid.org/0009-0009-0830-5363>
З.Д. Душимова / Z.D. Dushimova: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4246>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетных тем Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями» и Министерства здравоохранения Республики Казахстан OR12165486 «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан».

Funding. The work was carried out within the framework of the budget topics of the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan “Development and implementation of diagnostic models, treatment and rehabilitation techniques for cancer patients” and the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan OR12165486 “National program for the implementation of personalized and preventive medicine in the Republic of Kazakhstan”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (протокол № 7 от 16.05.2024) и НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол № 12 (118) от 28.09.2021). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the local ethical committees of the Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology (protocol No. 7 dated 16.05.2024), and S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan (protocol No. 12 (118) dated 28.09.2021). All patients signed an informed consent to participate in the study.