

КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА

ПОВРЗАНОСТ НА ПОЛИМОРФИЗМИТЕ RS20325282 ВО ГЕНОТ ABCB1 И RS1695(A313G) ВО ГЕНОТ GSTP1 СО ТОКСИЧНИТЕ ЕФЕКТИ ПРИ ХЕМОТЕРАПИЈА НА КАРЦИНОМ НА ДОЈКА СО ЦИКЛОФОСФАМИД И ДОКСОРУБИЦИН

Илир Исмаили¹¹ ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, Република Северна Македонија**Извадок**

Цитирање: Исмаили И. Поврзаност на полиморфизмите rs20325282 во генот ABCB1 и RS1695 (A313G) во генот GSTP1 со токсичните ефекти при хемотерапија на карцином на дојка со циклофосфамид и доксорубин. *Arch J Здравје* 2019;11(2):11-18.

Клучни зборови: карцином на дојка, генски полиморфизам GSTP1, циклофосфамид, доксорубин, токсични ефекти

***Кореспонденција:** Илир Исмаили, Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје, E-mail: ilirarc@hotmail.com

Примено: 28-јан-2019; **Ревидирано:** 17-мај-2019; **Прифатено:** 27-мај-2019; **Објавено:** 15-јун-2019

Печатарски права: © 2019 Илир Исмаили. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на нелокализирана лиценца, која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналните(ите) автор(и) и изворот.

Конкурентски интереси: Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

Карциномот на дојката е меѓу водечките причини за морбидитет и mortalitet и е меѓу најчестите малигни неоплазми кај женскиот пол во светски рамки. Адјувантната хемотерапија со комбинација на циклофосфамид и доксорубин често е проследена со низа токсични ефекти со различен степен на изразеност и клиничка значајност за што клучна улога имаат конститутивните полиморфизми во гените вклучени во детоксификацијата и метаболизмот на хемотерапевтиците. Основната цел на студијата беше да се определи генетската поврзаност на полиморфизмите rs20325282 во генот ABCB1 и rs1695 во генот GSTP1 со појавата на токсични ефекти во текот на хемотерапијата со циклофосфамид и доксорубин кај пациентките со карцином на дојка. Материјал и методи: определувањето на двата полиморфизма се изврши врз DNA примероците изолирани од 110 случаи со карцином на дојка кои биле третирани адјувантно со циклофосфамид и доксорубин, по претходно добиена согласност од пациентките. Статистичките анализи беа извршени споредувајќи ги клиничките податоци за токсичните ефекти со фреквенциите на генотиповите и алелите од испитуваните генски полиморфизми. Резултати: анализите покажаа дека полиморфизмите rs1695 во генот GSTP1 и rs20325282 во генот ABCB1 имаат предиктивна вредност во проценката на веројатноста, односно ризикот од појава на неутропенија, леукопенија и на кој било токсичен ефект, со исклучок на гадење и повраќање. Покрај тоа, полиморфизмот rs1695 во генот GSTP1 има предиктивна вредност при идентификација на ризикот од појава на анемија. Заклучок: во иднина овие сознанија можат да се користат за прилагодување и персонализирање на хемотерапијата според индивидуалната генотипска комбинација кај секој поединечен пациент.

CLINICAL SCIENCE

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS RS20325282 IN ABCB1 GENE AND RS1695 IN GSTP1 GENE WITH THE TOXIC EFFECTS DURING CHEMOTHERAPY WITH CYCLOPHOSPHAMIDE AND DOXORUBICIN IN BREAST CARCINOMA

Ilir Ismaili¹¹ University Clinic of radiotherapy and oncology, Skopje, Republic of North Macedonia**Abstract**

Citation: Ismaili I. Association of polymorphisms rs20325282 in ABCB1 gene and rs1695 in GSTP1 gene with the toxic effects during chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in breast carcinoma. *Arch Pub Health* 2019; 11 (2): 11-18.

Key words: breast cancer, GSTP1 gene polymorphism, cyclophosphamide, doxorubicin, toxic

***Correspondence:** Ilir Ismaili, University Clinic of radiotherapy and oncology, Skopje, Republic of North Macedonia. E-mail: ilirarc@hotmail.com

Received: 28-Jan-2019; **Revised:** 17-May-2019; **Accepted:** 27-May-2019; **Published:** 15-Jun-2019

Copyright: © 2019. Ilir Ismaili. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Competing Interests: The author have declared that no competing interests

Breast cancer is a major morbidity and mortality factor and is among the most frequent female neoplasms globally. Combined cyclophosphamide and doxorubicin adjuvant chemotherapy is frequently associated with a series of toxic effects of different grades and clinical significance. Constitutive polymorphisms in the genes involved in detoxification and metabolism of chemotherapeutics play a key role in toxic effects predisposition. The main goal of this study was to determine the genetic association of polymorphisms rs20325282 in ABCB1 gene and rs1695 (A313G) in GSTP1 gene with occurrence of toxic effects during chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin in patients with breast carcinoma. Material and methods: The polymorphisms were genotyped in DNA samples derived from 110 cases of breast cancer treated adjuvantly with cyclophosphamide and doxorubicin, after providing a signed consent from each patient. Statistical analyses were performed comparing the clinical data regarding the toxic effects and adverse reactions with the frequencies of the genotypes and alleles of both polymorphisms. Results: the analyses indicated that polymorphisms rs20325282 in ABCB1 gene and rs1695 in GSTP1 have a predictive value in determining the probability and/of risk of occurrence of neutropenia, leukopenia and any toxic effect except nausea and vomiting. The polymorphism rs1695 in GSTP1 has a predictive value in estimation of the risk for chemotherapy-induced anemia. Conclusions: these findings could be used prospectively for adjustment and personalisation of the chemotherapy according to the individual genotypes combination in each patient.

Вовед

Карциномот на дојката е системско хетерогено заболување кое започнува како солидна малигна неоплазма на дукталниот или лобуларниот епител на дојката. Поради високата инциденција и морталитет во развиените земји, карциномот на дојката е меѓу најдоброто проучените малигни заболувања, со енормен број на досега објавени научни публикации и проекти. Сепак, клиничкиот успех на постоечките терапевтски модалитети не е задоволителен, а голем број детали за етиопатогенезата и клиничкиот тек на болеста, особено за клеточните и молекуларно-генетските аспекти, се недоволно јасни или се контрадикторни.

Инциденцијата на карциномот на дојката е највисока во Северна Америка и Северна Европа, а е најниска во земјите на Азија и Африка. Во светски рамки, според GLOBOCAN, проценето е дека од карцином на дојка годишно заболуваат повеќе од 1_300_000 женски лица, а умираат околу 450_000. Според пресметките на GLOBOCAN, годишната инциденција на карциномот на дојката во Република Македонија за 2012 година е 76,2 заболени, додека морталитетот е 25,5 починати на 100_000 жители, стандардизирани за возраста, кај женскиот пол¹.

Фактот што карциномот на дојката е околу 100 пати почест кај женските отколку кај машките лица укажува на улогата на естрогенот и прогестеронот како еден од важните инстинзици ризик-фактори². Досега се утврдени голем број други ризик-фактори кои ги вклучуваат генетските фактори, како и фамилијарната и личната анамнеза за појава на карцином на дојката. Во последниве години се применува и молекуларна класификација според експресијата на селектирани гени, вклучувајќи ги и гените за ER и PR-рецепторите³.

Според тековниот терапевтски протокол кој се применува на Клиниката за радиотерапија и онкологија, прв избор за адјувантна хемотерапија кај пациентки со карцином на дојката е

комбинацијата на циклофосфамид и доксорубицин (АС, од Adriamycin и Cyclophosphamide). Дозите на хемотерапевтиците се пресметуваат според телесната површина и состојбата на пациентот, но и покрај тоа, различен тип на токсични ефекти и нуспојави се јавуваат со варијабилен интензитет кај различни пациенти, а кај некои воопшто не се појавуваат. Се смета дека главна причина за таквата варијабилност се должи на присуството на конститутивни, наследени полиморфизми во гените чии продукти се вклучени во интрацелуларниот транспорт на хемотерапевтските агенси или во нивниот метаболизам, што резултира со промена на фармакодинамиката, фармакокинетиката и клиничките ефекти и токсичност на медикаментот⁴. Единечните нуклеотидни полиморфизми (SNP) можат да ја модифицираат биолошката активност на кодираниот протеин и со тоа да имаат големо влијание врз појавата на токсичните ефекти и нуспојави при хемотерапијата. Сериозните токсични ефекти, каква што е тешката неутропенија, а особено фебрилната неутропенија, не само што имаат негативно влијание врз квалитетот на животот на пациентката, туку предизвикуваат натамошни компликации, а ги зголемуваат и смртноста и трошоците на лекувањето⁵.

Помеѓу големиот број испитувани полиморфизми во гени кои, преку своите протеински продукти, се вклучени во фармакодинамиката, фармакокинетиката и други механизми на дејството на агенсите кои се користат при адјувантната хемотерапија на карциномот на дојката, во овој труд се обработени полиморфизмите на гените *GSTP1* и *ABCB1*. Генот *GSTP1* (глутатион-S-трансфераза Pi-1) е лоциран на хромозомскиот локус 11q13.2, содржи 7 егзони и има должина од околу 2,8 kb. Протеинскиот продукт на овој ген е ензимот *GSTP1* кој припаѓа на суперфамилијата на метаболички глутатион-S-трансферази, експримирани во сите ткива⁶. Глутатион-S-трансферазите се вклучени во детоксификацијата на повеќевидови хидрофобни и електрофилни ендогени и екзогени соеди-

ненија по пат на конјугација со редуциран глутатион. Со тие реакции, овие мултифункционални ензими учествуваат во процесите на отстранување на реактивните, штетни нуспродукти на оксидативниот стрес во клетките. Покрај тоа, глутатион-S-трансферазите имаат клучна улога во метаболизмот на ксенобиотиците, вклучувајќи ги и хемотераписките агенси. Генот *GSTP1* е високо полиморфен, па различните варијантни алели кодираат изоензимски форми кои имаат разлики во однос на каталитичката активност, а со тоа и разлики во ефикасноста на метаболизмот. Во оваа студија го испитувавме полиморфизмот rs1695, означен и како rs947894 или *GSTP1* A313G, односно трансверзијата A>G на нуклеотидната позиција 313, резултирајќи со несинонимната супституција Ile105Val на ниво на протеинскиот продукт⁷. Овој полиморфизам значајно корелира со терапевтскиот одговор и токсичните нуспојави, како и со исходот на болеста при третманот со циклофосфамид кај карциномот на дојката^{6, 8, 9}.

Генот *ABCB1* (од англ.: ATP-Binding Cassette, Subfamily B, member 1), во литературата означен и како *MDR1*, *PGY1*, *CD243*, *ABCB20*, *GP170*, *P-GD* и *CLCS*, се наоѓа на хромозомската локација 7q21.12, содржи 28 егзони и има должина од 209,6 килобази (kb). Генот *ABCB1* кодира долг трансмембрански гликопротеин кој функционира како ATP-зависен мембрански транспортер, односно како молекуларна пумпа за активен транспорт на молекулите од екстрацелуларниот во интрацелуларниот компартман, и обратно¹⁰. Резултатите од повеќе генетски асоцијативни студии и мета-анализи укажале на влијанието на полиморфизмите на генот *ABCB1* врз хемотоксичноста, одговорот кон хемотерапијата и клиничкиот исход кај пациентките со карцином на дојка. Од интерес за оваа студија беше полиморфизмот rs20325282, односно трансверзијата G>T/A на нуклеотидната позиција 2677, означен и како *ABCB1* G2677T/A, резултирајќи со несинонимната супституција Ala839Ser/Thr на ниво на протеинскиот продукт.

Основна цел на ова студија беше опре-

делување на влијанието на селектирани генски полиморфизми врз појавата на токсичните ефекти и нуспојави во текот и непосредно по комбинираната хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин кај група од 110 пациентки со карцином на дојката.

Материјал и методи

Во оваа клиничка опсервациска студија беше спроведено клиничко следење и генотипизација на полиморфизмите во гените *GSTP1* и *ABCB1*, како и евидентирање на релевантни клиничко-патолошки податоци во база на податоци од група на 110 пациентки со карцином на дојката, од почетокот на апликацијата на првата доза, па сè до истекот на три седмици по завршувањето на последната доза од третманот со комбинирана адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин, согласно постоечките тераписи протоколи.

Клиничкиот дел од студијата беше извршен на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје, додека молекуларно-генетските и статистичките анализи во Лабораторијата за молекуларна биологија на Природно-математичкиот факултет, Универзитет Свети Кирил и Методиј, Скопје.

Откако пациентките потпишаа писмена согласност за учество во студијата и откако таа беше одобрена од страна на Етичката комисија при Медицинскиот факултет, селекцијата на пациентите беше извршена според утврдени критериуми за вклучување (хистопатолошки докажан карцином на дојка кај женски пациентки кои според постоечките протоколи на Клиниката се третираат со комбинирана адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин, своерачно потпишана согласност од пациентот, достапност на соодветните клинички податоци и други), како и критериуми за исклучување од студијата (клинички докажани автоимунни заболувања, хронична кортикостероидна или имunosупресивна терапија, бремена пациентки, недоволен број

клинички параметри и слично). Беа користени меѓународно верифицирани критериуми за идентифицирање и за градација на леукопенијата¹¹.

Определувањето на полиморфизмите rs20325282 во генот *ABCB1* и rs1695 и во генот *GSTP1* беше направено со молекуларни анализи. За таа цел, од примерокот 3 mL венска крв со антикоагулант (динатриумова сол на етилендиамин тетраацетат) беше изолирана геномска DNA со стандарден метод на таложење со натриум хлорид, екстракција со хло-роформ и последователна преципитација со етанол.

Генотипизацијата беше извршена со амплификација во реално време (Real-Time PCR) со методот на алелна дискриминација користејќи две TaqMan флуоресцентни сонди, обележани на 5'-крајот со флуоресцентниот обележувач FAM или VIC, додека на 3'-крајот со избледувачот NFQ, кои се специфични за двете можни алели кои се разликуваат кај полиморфната нуклеотидна позиција: A, односно G12.

Статистичките анализи беа вршени споредувајќи ги предвидените независни варијабли за генските полиморфизми со клиничко-лабораториската зависна варијабла за постоењето, градусот, времетраењето, бројот на случувања и други податоци за токсичните ефекти во текот и непосредно по третманот со циклофосфамид и доксорубицин кај пациентки со карцином на дојката. Поврзаноста на клиничките и лабораториските податоци за леукопенијата кај пациентите со присуството на испитуваниот полиморфизам беше вршено со непараметарискиот Pearson-ов Chi-квадрат тест, како и со тестот за ординалност Cochran-Armitage. Пресметките на интервалот на доверливост CI (confidence interval) беа вршени при 95%, односно при $p < 0,05$.

Резултати

Во оваа студија беа анализирани вкупно 110 пациентки со карцином на дојката третирани адјувантно со циклофосфамид и доксорубицин. Просечната

возраст на пациентките беше $54,61 \pm 9,96$ години (опсег 33 - 76).

Генетско-статистичките пресметки беа направени со монолокусна анализа (за секој од двата полиморфизма, поединечно), како и со билokusна анализа (за комбинација на двата полиморфизма, истовремено). Во текот на овие анализи, карактеристичните комбинации на фреквенциите на генотиповите и/или алелите, од една страна, беа споредувани со појавата на токсичните ефекти и нуспојави, од друга страна. Како што е вообичаено при истражувањата каде има релативно мал број пациенти, некои од фреквенциите на генотиповите и/или алелите беа групирани според соодветниот генетски модел. Поради малиот број испитаници, групите со определен токсичен ефект не беа понатаму супстратифицирани во подгрупи според интензитетот на токсичниот ефект, туку според дихотомичниот систем: ефектот беше отсутен или присутен, независно од интензитетот. Притоа, беа анализирани: фебрилната состојба, оралниот мукозитис, анемијата, леукоцитозата, леукопенијата, неутропенијата, тромбоцитопенијата, како и постоењето на кој било од претходно наведените. Поради високата фреквенција, посебно беа анализирани гадењето и повраќањето.

Во испитуваната група на пациентки се регистрираа само фебрилна состојба, орален мукозитис, анемија, леукоцитоза, леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија, гадење и повраќање. Кај ниту еден пациент во предвидениот евалуациски период, односно од првиот ден на започнување на хемотерапијата, па сè до 21 ден по завршувањето на последната доза, не се регистрираа други токсични ефекти: невротоксичност, кардиотоксичност, хепатотоксичност итн.

Застапеноста на токсичните ефекти и нуспојави кај пациентките со карцином на дојката во текот и непосредно по комбинираниот третман со циклофосфамид и доксорубицин е прикажана во табелата бр. 1.

Табела 1. Застапеност на токсичните ефекти и нуспојави кај пациентките со карцином на дојка во текот и непосредно по комбинираната хемотерапија

Токсичен ефект	n	%
Фебрилна состојба	6	5,45
Орален мукозитис	4	3,64
Анемија	48	43,64
Леукоцитоза	42	38,18
Леукопенија	16	14,55
Неутропенија	16	14,55
Тромбоцитопенија	7	6,36
Сите горенаведени токсични ефекти освен наузеа или повраќање	77	70,00
Гадење	106	96,36
Повраќање	68	61,82

Напомена: збирот на пациенти со определен токсичен ефект или нуспојава во табелата е поголем од вкупниот број пациентки во групата поради тоа што кај некои од нив беа регистрирани повеќе од еден тип на токсичен ефект или нуспојава истовремено.

Во табелата бр. 2 се прикажани сумарните резултати од анализите со кои се определи генетската поврзаност на двата полиморфизма со токсичните ефекти и нуспојави кај пациентките со карцином на дојка при комбинираната хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин.

Табела 2. Преглед на резултатите од анализите за определување на генетска поврзаност на испитуваните полиморфизми со токсичните ефекти и нуспојави

Токсичен ефект или нуспојава	Статистичка значајност на разликите во присуството на полиморфизмот		
	Полиморфизам rs1695 во генот GSTP	Полиморфизам rs20325282 во генот ABCB1	Комбинација на двата полиморфизма истовремено
	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>p</i>
Фебрилна состојба	н. с.	н. с.	н. с.
Орален мукозитис	н. с.	н. с.	н. с.
Анемија	0,031	н. с.	н. с.
Леукоцитоза	н. с.	н. с.	н. с.
Леукопенија	0,002	0,003	0,048
Неутропенија	0,018	<0,0001	н. с.
Тромбоцитопенија	н. с.	н. с.	н. с.
Гадење	н. с.	н. с.	н. с.
Повраќање	н. с.	н. с.	н. с.
Кој било токсичен ефект, освен гадење и повраќање	0,040	0,006	н. с.

Кратенка: н. с. = нема статистички значајна разлика ($p > 0,05$)

Дискусија

Во оваа студија беше направена анализа на генетската поврзаност на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и на rs20325282 во генот *ABCB1*, поединечно, како и на нивната комбинација, со појавата на токсичните ефекти и нуспојави кај група од 110 пациентки со карцином на дојка во текот и непосредно по комбинираниот адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин.

Анализите покажаа дека полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* имаат предиктивна вредност во проценката на веројатноста, односно ризикот од појава на неутропенија, леукопенија и на кој било токсичен ефект, со исклучок на гадење и повраќање. Покрај тоа, полиморфизмот rs1695 во генот *GSTP1* има предиктивна вредност при идентификацијата на ризикот од појава на анемија.

Во иднина овие сознанија можат да се користат за прилагодување и персонализирање на хемотерапијата според индивидуалната генотипска комбинација кај секој поединечен пациент.

Екстензивните генетско-статистички анализи кои беа направени во нашата студија укажуваат на тоа дека пресметаните фреквенции на генотиповите и алелите на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* не беа статистички значајно различни во однос на појавата на: фебрилна состојба, орален мукозитис, леукоцитоза, тромбоцитопенија, гадење и повраќање, при третманот со наведените хемотерапевтици. Иако кај некои од наведените токсични ефекти и нуспојави, вредностите на пресметаниот однос на шанси и на ризик покажуваа отстапувања од референтната вредност 1, натамошните анализи не покажаа постоење на статистичка сигнификантност, па беа нерелевантни за споредба. Истите токсични ефекти и нуспојави не беа поврзани ниту со билочушен ефект на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и на rs20325282 во генот *ABCB1* истовремено.

Оттаму произлегува дека во оваа студија

токсичните ефекти кај кои беше најдена генетска поврзаност со испитуваните полиморфизми rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот *ABCB1* се однесуваат исклучиво на хематопетската депресија и тоа на ниво на анемија, леукопенија и неутропенија.

За илустрирање на важноста и клиничката сигнификантност од генетската поврзаност на полиморфизмот *GSTP1* rs1695 со токсичните ефекти при третманот со циклофосфамид можат да послужат и приказите на случаи кои не се ретки во литературата. Така, Tran со сор. прикажува случај на млада пациентка (возраст 25 години) кај која ниска иницијална доза на циклофосфамид администрирана заради третман на автоимуно заболување предизвикала низа животозагрозувачки токсични ефекти¹³.

Zhang и сор. во својата студија ги истражувале полиморфизмите во гените *CYP3A*, *GSTP1* и *MDR1* и нивната поврзаност со терапевтскиот одговор и токсичните ефекти кај 120 пациентки со карцином на дојка при третман со епирубицин и циклофосфамид. Во однос на полиморфизмот *GSTP1*rs1695, авторите забележале пониска токсичност и нуспојави при постоење на дивниот хомозигот или хетерозигот. Опшаните токсични ефекти не биле статистички поврзани со возраста на пациентките, стадиумот, статусот на менопауза, како ниту со дозата на лековите¹⁴.

Слично, во истражувањето спроведено од Tulsyan со сор. биле анализирани 207 пациентки со карцином на дојка кои биле третирани со антрациклински препарати. Генотипизацијата била извршена на два гена од фамилијата на глутатион трансферази, вклучувајќи го и полиморфизмот кој беше користен и во нашата студија -*GSTP1*rs1695. Нивните анализи утврдиле статистички значајна поврзаност на варијантниот и хетерозиготниот генотип од овој полиморфизам со појавата на анемија, леукопенија и неутропенија и авторите сметаат дека ваквите фармакогенетски истражувања можат да создадат тестови за предикција на исходот и токсичноста на хемотерапијата кај па-

циентите со канцер¹⁵.

Во однос на полиморфизмот 1236C>T во генот ABCB1, постојат неколку публикации кои го поврзуваат генотипот со хемотоксичноста при комбинираната хемотерапија на карциномот на дојката. Во најмалку две студии е најдено дека варијантниот генотип на полиморфизмот ABCB1 1236C>T не бил поврзан со потешките градуси на токсичност индуцирана од цитостатиките (степен 3 или 4) (16,17). Сепак, во студијата на Chaturvedi со сор., спроведена врз 207 пациентки од Северна Индија со карцином на дојка, била најдена значајна поврзаност на полиморфизмот 1236C>T на овој ген со анемија ($p=0,046$)¹⁸. Во рамките на истата студија, исто така, бил евалуиран ефектот на полиморфизмите ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T врз хематолошката токсичност, но не била најдена никаква сигнификантна поврзаност.

Во студијата на Ji со сор. од 2013 година, било испитувано влијанието на полиморфизмите на 2677G>T/A, 3435C>T и 1236C>T на овој ген, со хематолошката токсичност кај 153 кинески пациентки со карцином на дојка¹⁹. Според објавените резултати, во оваа студија не била идентифицирана поврзаност на кој било од испитуваните три полиморфизми во генот ABCB1 со градусите 3-4 на неутропенија. Покрај хематолошката токсичност, гастроинтестиналните нуспојави и токсичности се чести несакани ефекти кај пациентките со карцином на дојка третирани со циклофосфамид и доксорубицин.

Заклучок

Кај испитуваната група од 110 пациентки со карцином на дојка подложени на хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин најдена е сигнификантна поврзаност на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот ABCB1 само со хематопоезката депресија, и тоа на ниво на анемија, леукопенија и неутропенија. Не е најдена генетска поврзаност на овие полиморфизми со појавата на фебрилна состојба, орален мукозитис, леукоцитоза, тромбocyтопенија, гадење и повраќање.

Резултатите од оваа студија индицираат дека генотипизирањето на полиморфизмите rs1695 во генот *GSTP1* и rs20325282 во генот ABCB1 можат да имаат предиктивна вредност во проценката на ризикот од појава на неутропенија, леукопенија и на кој било токсичен ефект, со исклучок на гадење и повраќање кај пациентките со карцином на дојка во текот и непосредно по комбинираната адјувантна хемотерапија со циклофосфамид и доксорубицин.

Референци

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374-403.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490(7418):61-70.
4. Bray J, Sludden J, Griffin MJ, Cole M, Verrill M, Jamieson D, Boddy AV. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2010; 102(6):1003-9.
5. Ikeda M, Tsuji D, Yamamoto K, Kim YI, Daimon T, Iwabe Y, Hatori M, Makuta R, Hayashi H, Inoue K, Nakamichi H, Shiokawa M, Itoh K. Relationship between ABCB1 gene polymorphisms and severe neutropenia in patients with breast cancer treated with doxorubicin/cyclophosphamide chemotherapy. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 30(2):149-53.
6. Pinto N, Ludeman SM, Dolan ME.

- Drug focus: Pharmacogenetic studies related to cyclophosphamide-based therapy. *Pharmacogenomics* 2009; 10(12):1897-903.
7. Yao S, Sucheston LE, Zhao H, Barlow WE, Zirpoli G, Liu S, et al. Germline genetic variants in ABCB1, ABCC1 and ALDH1A1, and risk of hematological and gastrointestinal toxicities in a SWOG Phase III trial S0221 for breast cancer. *Pharmacogenomics J* 2014; 14(3):241-7.
 8. Ge J, Tian AX, Wang QS, Kong PZ, Yu Y, Li XQ, et al. The GSTP1 105Val allele increases breast cancer risk and aggressiveness but enhances response to cyclophosphamide chemotherapy in North China. *PLoS One* 2013; 8(6):e67589.
 9. Wang J, Wang T, Yin GY, Yang L, Wang ZG, Bu XB. Glutathione S-transferase polymorphisms influence chemotherapy response and treatment outcome in breast cancer. *Genet Mol Res* 2015; 14(3):11126-32.
 10. Ferreira RJ, dos Santos DJ, Ferreira MJ. P-glycoprotein and membrane roles in multidrug resistance. *Future Med Chem* 2015; 7(7):929-46.
 11. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, NIH Publication No. 09-5410, DHHS, 2010.
 12. Liu J, Zhou Z, Hodgkinson CA, Yuan Q, Shen PH, Mulligan CJ, et al. Haplotype-based study of the association of alcohol-metabolizing genes with alcohol dependence in four independent populations. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35(2):304-316.
 13. Tran A, Bournierias F, Le Beller C, Mir O, Rey E, Pons G, Delahousse M, Tréluyer JM. Serious haematological toxicity of cyclophosphamide in relation to CYP2B6, GSTA1 and GSTP1 polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(2):279-80.
 14. Zhang BL, Sun T, Zhang BN, Zheng S, Lü N, Xu BH, Wang X, Chen GJ, Yu DK, Lin DX. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(2):199-204.
 15. Tulsyan S, Chaturvedi P, Agarwal G, Lal P, Agrawal S, Mittal RD, Mittal B. Pharmacogenetic influence of GST polymorphisms on anthracycline-based chemotherapy responses and toxicity in breast cancer patients: a multi-analytical approach. *Mol Diagn Ther* 2013; 17(6):371-9.
 16. Tsai SM, Lin CY, Wu SH, Hou LA, Ma H, Tsai LY, Hou MF. Side effects after docetaxel treatment in Taiwanese breast cancer patients with CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 gene polymorphisms. *Clin Chim Acta* 2009; 404(2):160-5.
 17. Jamieson D, Lee J, Cresti N, Jackson R, Griffin M, Sludden J, et al. Pharmacogenetics of adjuvant breast cancer treatment with cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74(4):667-74.
 18. Chaturvedi P, Tulsyan S, Agarwal G, Lal P, Agarwal S, Mittal RD, Mittal B. Influence of ABCB1 genetic variants in breast cancer treatment outcomes. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(5):754-61.
 19. Ji M, Tang J, Zhao J, Xu B, Qin J, Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2012; 13(5):264-71.