

DPYD-ассоциированная токсичность в терапии рака желудка: клинический случай

М.Ф. Кильмашкина^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6440-0172>, marina.kilmyashkina.1998@mail.ru

И.В. Колобаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, Kolobaeviv@yandex.ru

Ю.Б. Карагодина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

В.М. Хомяков¹, <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, vladimirkhom@mail.ru

Л.Н. Любченко^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>, clingen@mail.ru

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

С учетом высокой распространенности и смертности от рака желудка в мировой популяции интерес к терапии данного заболевания растет. Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка является комбинированный метод, включающий в себя радикальное хирургическое вмешательство с периоперационной полихимиотерапией (ПХТ). При злокачественном новообразовании желудка с отдаленными метастазами и/или индексом перитонеального канцероматоза более 7, как и при местнораспространенной стадии, используется ПХТ на основе фторпиримидинов (ФП) (5-фторурацил, капецитабин), для которых характерно частое развитие токсических реакций. Анализ зарубежных литературных данных с представленными клиническими случаями токсичности ФП продемонстрировал, что характерными нежелательными явлениями при применении ФП являются диарея, тошнота/рвота, мукозиты, миелосупрессия, нейротоксичность и ладонно-подошвенный синдром. Примерно у 20–30% пациентов, получающих ФП, наблюдается тяжелая токсичность, которая может привести к летальному исходу в 1% случаев, при этом основной причиной является дефицит фермента дигидропиримидиндегидрогеназы. В связи с отсутствием рекомендаций по тестированию мутаций и полиморфизмов в гене *DPYD* при раке желудка в Российской Федерации актуальна информация о терапии токсических постхимиотерапевтических явлений в отдельных клинических случаях. Особый интерес представляет клиническое наблюдение пациентки 43 лет с морфологически верифицированной аденокарциномой желудка, индексом перитонеального канцероматоза 7 и отсутствием иных отдаленных метастазов. После трех реализованных курсов химиотерапии с включением 5-фторурацила и оксалиплатина у пациентки развилась тяжелая гематологическая, гастроинтестинальная токсичность, полинейропатия, в связи с чем было выполнено молекулярно-генетическое исследование – определение генотипа *DPYD**2A/13, ассоциированного с высоким риском развития токсичности при ПХТ. По результатам исследования в гене *DPYD* выявлена герминальная миссенс-мутация NM_000110.4(DPYD): c.2194G>A (p.Val732Ile). Представленный анализ информации научных источников и данные собственного клинического наблюдения демонстрируют необходимость оценки статуса гена *DPYD* у пациентов с раком желудка, подлежащих терапии ФП. Также остается открытым вопрос регистрации антидота к 5-фторурацилу и капецитабину – триацетата уридина – в Российской Федерации.

Ключевые слова: рак желудка, аденокарцинома, мутация, ген *DPYD*, полихимиотерапия

Для цитирования: Кильмашкина МФ, Колобаев ИВ, Карагодина ЮБ, Хомяков ВМ, Любченко ЛН. DPYD-ассоциированная токсичность в терапии рака желудка: клинический случай. *Медицинский совет*. 2025;19(10):158–163. <https://doi.org/10.21518/ms2025-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DPYD-associated toxicity in gastric cancer therapy: Clinical case

Marina F. Kilmyashkina^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-6440-0172>, marina.kilmyashkina.1998@mail.ru

Ilya V. Kolobaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, Kolobaeviv@yandex.ru

Yulia B. Karagodina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Vladimir M. Khomyakov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, vladimirkhom@mail.ru

Liudmila N. Lyubchenko^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>, clingen@mail.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 4, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

³ National Medical Research Radiological Center; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Given the high prevalence and mortality from gastric cancer in the global population, interest in the treatment of this disease is growing. The standard treatment for locally advanced gastric cancer is a combined method that includes radical surgery with perioperative polychemotherapy. For gastric cancer with distant metastases and/or a peritoneal carcinomatosis index of more than 7, as well as for the locally advanced stage, polychemotherapy based on fluoropyrimidines (FP) (5-fluorouracil, capecitabine) is used, which are characterized by the frequent development of toxic reactions. Analysis of foreign literature data with presented clinical cases of FP toxicity demonstrated that characteristic adverse events when using FP are diarrhea, nausea/vomiting, mucositis, myelosuppression, neurotoxicity and palmar-plantar syndrome. Approximately 20–30% of patients receiving FP experience severe toxicity, which can lead to death in 1% of cases, with the main cause being a deficiency of the enzyme dihydropyrimidine dihydrogenase. Due to the lack of recommendations for testing mutations and polymorphisms in the *DPYD* gene for gastric cancer in the Russian Federation, information on the treatment of toxic post-chemotherapy phenomena in individual clinical cases is relevant. Of particular interest is the clinical observation of a forty-three-year-old patient with morphologically verified gastric adenocarcinoma, a peritoneal carcinomatosis index of 7 and the absence of other distant metastases. After three courses of chemotherapy with the inclusion of 5-fluorouracil and oxaliplatin, the patient developed severe hematological, gastrointestinal toxicity, polyneuropathy, and therefore, on a planned basis. A molecular genetic study was performed to determine the genotype of *DPYD**2A/13 associated with a high risk of toxicity during chemotherapy. According to the results of the study, a germinal missense mutation NM_000110.4(*DPYD*): c.2194G>A (p.Val732Ile) was detected in the *DPYD* gene. The presented analysis of information from scientific sources and the data of our own clinical observation demonstrate the need to assess the status of the *DPYD* gene in patients subject to FP therapy. The issue of registering an antidote to 5-fluorouracil and capecitabine – uridine triacetate in the Russian Federation also remains open.

Keywords: gastric cancer, adenocarcinoma, mutation, *DPYD* gene, polychemotherapy

For citation: Kilmyashkina MF, Kolobaev IV, Karagodina YuB, Khomyakov VM, Lyubchenko LN. *DPYD*-associated toxicity in gastric cancer therapy: Clinical case. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-245>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аденокарцинома желудка (АКЖ) является пятым по распространенности видом рака и пятой причиной смерти от рака во всем мире, на ее долю приходится почти 660 000 смертей в год [1]. Заболеваемость и распространенность АКЖ варьируются в зависимости от региона, при этом ее распространенность среди мужчин в два раза выше, чем среди женщин. Новые данные продемонстрировали, что в Восточной Азии, Центральной и Восточной Европе наблюдается самый высокий уровень заболеваемости АКЖ. На эти регионы в совокупности приходится 87% всех новых случаев, зарегистрированных в мире. В Африке и Северной Америке наблюдались значительно более низкие показатели [2, 3].

В Российской Федерации среди заболевших в 2022 г. с впервые в жизни установленным диагнозом на поздних стадиях зафиксировано 57,5% случаев рака желудка (РЖ) [4]. В структуре онкологической заболеваемости в 2023 г. РЖ составил 3,9% случаев у женщин и 6,3% случаев у мужчин соответственно, также отмечено постепенное снижение заболеваемости в течение последних 10 лет [5].

К традиционным факторам риска развития РЖ относятся инфекция *Helicobacter pylori*, курение, ожирение и употребление алкоголя, однако существуют заметные различия в относительном риске развития РЖ в зависимости от этих факторов [6].

Для оценки поведения опухоли при РЖ было предложено множество классификаций. Классификация Лоренса, предложенная в 1965 г., является наиболее полезной и широко применяемой классификационной системой при РЖ [7]. Согласно данной классификации, РЖ подразделяется на кишечный тип и диффузный (перстневидноклеточный) тип. Два гистологических подтипа имеют

различную эпидемиологию и прогноз при РЖ. Кроме того, у группы пациентов в образцах обнаруживаются как кишечный, так и диффузный типы, которые относятся к смешанному типу [8].

На сегодняшний день общепризнанным стандартом лечения местнораспространенного РЖ является комбинированный метод, включающий в себя радикальное хирургическое вмешательство с периперационной полихимиотерапией (ПХТ) по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² в/в, оксалиплатин 85 мг/м² в/в, кальция фолиат 200 мг/м² в/в, 5-фторурацил 2 600 мг/м² в/в 24 ч) [9]. Однако зачастую пациенты с РЖ обращаются за медицинской помощью на генерализованных стадиях заболевания. Перитонеальная диссеминация как форма метастазирования более всего характерна для заболевания с перстневидноклеточной структурой. Так, в популяционном анализе данных 5 220 пациентов с РЖ из Нидерландов общая частота перитонеальных метастазов (ПМ) составила 14%, а частота только перитонеальных метастазов – 9%. Медиана выживаемости пациентов с ПМРЖ в этом национальном регистре составила 4 мес. [10].

В соответствии с текущими международными рекомендациями при неоперабельном РЖ рекомендуется системная терапия фторурацилом (ФУ) и оксалиплатином или капецитабином и оксалиплатином. Режим лечения может быть изменен, если опухоль имеет сверхэкспрессию HER2, экспрессию PD-L1 или MSI-H-статус. Пациенты с положительной цитологией или малообъемным поражением брюшины (индекс перитонеального карциноматоза [PCI] < 7) могут «перейти» к отрицательной цитологии или разрешению ПМ после внутрибрюшинной терапии и могут быть кандидатами на последующую гастрэктомию [11].

Характерными побочными эффектами для фторпиридинов (ФП) являются диарея, тошнота и рвота, мукозиты,

миелосупрессия, ладонно-подошвенный синдром, а также нейротоксические явления, чаще энцефалопатия у женщин [12, 13].

Примерно у 20–30% пациентов, получающих ФП, наблюдается тяжелая токсичность, которая может привести к летальному исходу в 1% случаев, при этом основной причиной является дефицит фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD) [14, 15].

Ген *DPYD*, кодирующий дигидропиримидиндегидрогеназу, расположен на хромосоме 1p21.3 и занимает 850,3 килобаз, из которых только 3 078 пар оснований кодируют белок. *DPYD* состоит из 23 экзонов размером от 69 до 961 пар оснований, а также интронных участков, протяженность которых составляет 43 килобазы [16]. В настоящее время в базе данных ClinVar зарегистрировано более 400 однонуклеотидных вариантов гена *DPYD*, однако лишь небольшое их количество было классифицировано как патогенные/вероятно патогенные или функционально связанные с токсичностью 5-фторурацила. Клинические исследования установили, что четыре варианта гена *DPYD*: с.1679 T>G p.(Ile560Ser) (rs55886062), с.2846A>T p.(Asp949Val) (rs67376798), с.1129-5923C>G (rs75017182) и с.1905+1G>A (rs3918290) ассоциированы с повышенным риском развития 5-FU-ассоциированной токсичности [17, 18].

Примерно у 3–5% населения в целом наблюдается частичное снижение активности DPD, тогда как у 0,2% наблюдается полный дефицит DPD [19, 20].

Учитывая применение ФУ и капецитабина в терапии АКЖ, стоит обратить особое внимание на статус гена *DPYD* у пациентов, подлежащих специализированному лекарственному лечению.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 43 лет. В январе 2024 г. обнаружено злокачественное новообразование желудка. По данным морфологического и иммуногистохимического исследований: перстневидноклеточный рак, MSS, Her2/neu – негативный.

При эзофагогастродуоденоскопии по малой кривизне, начиная с верхней трети и до нижней трети тела желудка, определяется язвенный дефект размером 5 × 3 см с фибрином в дне, края подрыты, воспалительный вал выражен. ПЭТ/КТ с 18-ФДГ: определяется гиперметаболическая протяженная опухоль по малой кривизне желудка – толщина до 19 мм, SUVmax 11,6.

Пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с целью дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения. Выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия брюшины – индекс перитонеального канцероматоза (PCI) 7. По данным планового гистологического исследования: метастаз перстневидноклеточного рака в брюшину, что подтверждено ИЦХ-исследованием с эпителиальным маркером Her4, экспрессия которого положительная в опухолевых клетках. Цитологическое исследование асцитической жидкости выявило специфический метастатический экссудат с наличием единичных клеток перстневидноклеточного рака. Клиническая ситуация обсуждена на онкологическом

консилиуме: рекомендовано проведение лекарственного лечения по схеме mFOLFOX6 в количестве 4 курсов с последующим контрольным обследованием.

После двух проведенных курсов ПХТ отмечена полинейропатия 2-й степени тяжести, в связи с чем принято решение о редукции дозы оксалиплатина до 65 мг/м². После окончания третьего курса ПХТ пациентка отметила повышение температуры тела до 37,4 °C, в течение недели нарастала слабость, сохранялись эпизоды повышения температуры тела, диарея до 9 раз в день, не купирующаяся приемом лоперамида, выраженный болевой синдром в околопупочной области живота. Самостоятельно принимала смекту в течение одного дня без эффекта. Пациентка госпитализирована с клинико-лабораторной картиной агранулоцитоза, гипербилирубинемии, токсического гастроэнтероколита, абдоминального болевого синдрома после проведенного курса ПХТ.

При дообследовании с использованием ультразвукового и рентгенологического методов исследований органов брюшной полости данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, не получено. Начата антибактериальная (цефоперазон + сульбактам, ванкомицин), анальгетическая, инфузионная, гепатопротекторная терапия, введение Г-КСФ. По данным компьютерной томографии выявлена динамическая кишечная непроходимость на фоне энтероколита, продолжена консервативная терапия. Начаты трансфузии свежезамороженной плазмы с целью терапии коагулопатии, добавлен флуконазол из-за повторяющихся эпизодов лихорадки, несмотря на восстановление лейкоцитарного роста.

Через 5 сут. после госпитализации отмечено нарастание уровня прокальцитонина, выполнена смена схемы антибиотикотерапии (меропенем, линезолид). Через неделю после госпитализации при рентгенологическом исследовании органов брюшной полости с пероральным контрастированием бария сульфатом выявлена инструментальная картина тонкокишечной непроходимости. Принято решение о выполнении хирургического лечения в объеме: лапаротомия, ревизия брюшной полости, устранение кишечной непроходимости на фоне трансфузии компонентов крови. Интраоперационно тонкая и толстая кишки раздуты, локально отмечаются спазмированные участки тонкой кишки, клиническая ситуация трактована как динамическая кишечная непроходимость на фоне лекарственного энтероколита. Пациентка 2 сут. находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), далее в стабильном состоянии переведена в профильное отделение, продолжена антибактериальная, инфузионная, нейропротекторная терапия, нутритивная поддержка, трансфузии свежезамороженной плазмы.

Спустя 2 сут. отмечены эпизоды диареи с примесью несвернувшейся крови. По результатам клинического анализа крови: гемоглобин – 67 г/л. Начата трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, транексамовой кислоты, повторный перевод в ОРИТ. При эзофагогастродуоденоскопии признаков продолжающегося кровотечения не выявлено. По данным экстренной колоноскопии источник кровотечения не выявлен. Ангиография

висцеральных ветвей аорты: без признаков выхода контрастного вещества в полость кишечника.

В связи с дестабилизацией гемодинамики на фоне продолжающегося кишечного кровотечения начата вазопрессорная поддержка норадреналином. Однако через несколько часов с учетом неэффективности консервативной гемостатической терапии принято решение об экстренном хирургическом лечении. Выполнена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости, резекция подвздошной кишки, формирование ручного межкишечного анастомоза «бок в бок», дренирование. Интраоперационно, при проведении колоноскопии, обнаружена эндоскопическая картина состоявшегося кишечного кровотечения. Во всех отделах толстой кишки источника кровотечения не выявлено.

Далее, при нахождении в ОРИТ, многократные эпизоды диареи с кровью, постоянные гемотрансфузии. Принято решение о повторном экстренном хирургическом лечении в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости, интраоперационной энтероскопии. При ревизии петли тонкой кишки и толстая кишка расширены (парез), заполнены жидкой кровью на всем протяжении. На расстоянии 120 см от связки Трейтца в просвете тощей кишки определяется плотная тромботическая масса на протяжении 15 см, стенка кишки в этом месте багрово-синюшного цвета. Выше этого участка на 20 см и ниже на 80 см отмечается умеренное утолщение стенки тонкой кишки с патологическими инъецированными и извитыми сосудами по брыжеечному краю. Остальные отделы тонкой кишки и толстая кишка без видимых изменений. Ранее сформированный межкишечный анастомоз без особенностей. Выполнена энтеротомия выше и ниже на 5 см от участка измененной тонкой кишки с тромбом, проведена энтероскопия, при которой выявлена протяженная язвенная поверхность тонкой кишки с отсутствием эпителия слизистой, являющаяся источником кровотечения. Интраоперационная картина расценена как результат системного токсического воздействия химиотерапевтических препаратов на тонкую кишку.

Выполнена резекция измененного участка тонкой кишки, сформирован 2-рядный межкишечный анастомоз «бок в бок», продолжена консервативная гемостатическая терапия. Проведена телемедицинская консультация с профильным колопроктологическим учреждением, рекомендовано добавление топического стероида будесонида к терапии эрозивно-язвенного энтерита.

С учетом развития серьезных токсических эффектов выполнено молекулярно-генетическое исследование – определение генотипа *DPYD**2A/13 (с.2194G>A, с.2846A>T, с.1905+1G>A, с.1129-5923C>G, с.1236G>A/1905+1A, с.2194G>A), ассоциированного с высоким риском развития токсичности при ПХТ. Были использованы метод PCR (Veriti Thermal Cycler, Applied Biosystems) и секвенирование (платформа ABI Prism 3500xL Genetic Analyzer, Applied Biosystems). По результатам исследования ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с использованием набора «РеалБест экстракция 100», в гене *DPYD* выявлена герминальная миссенс-мутация NM_000110.4(DPYD):c.2194G>A (p.Val732Ile), *DPYD* DEFICIENCY.

Мутация с.2194G>A в гене *DPYD* зарегистрирована в международной базе данных ClinVar¹ как вариант, ассоциированный с дефицитом фермента дигидропириимидиндегидрогеназы и высоким риском развития токсичности в процессе ПХТ с использованием ФУ, капецитабина в моно- и комбинированной ПХТ.

В дальнейшем проведены сеансы плазмообмена, терапия местными противовоспалительными препаратами (месалазин) и местными глюкокортикостероидами (будесонид) а также инфузионная, антибактериальная, нутритивная поддерживающая терапия и гемотрансфузии. Состояние пациентки остается стабильно тяжелым. Несмотря на проводимую терапию, кишечные кровотечения продолжают рецидивировать.

Пациентка продолжала находиться в условиях отделения клиники. Спустя 2 мес. после госпитализации выполнена повторная релапаротомия в связи с развитием клинко-инструментальной картины механической тонкокишечной непроходимости. Однако интраоперационно выявлен обширный спаечный процесс, который не позволяет сформировать питательную еюностому.

Суммарно больная провела в стационаре 108 койко-дней, из которых 50 койко-дней – в ОРИТ. Реализовано пять хирургических вмешательств, проведена трансфузия более пятидесяти доз свежезамороженной плазмы и сорока доз эритроцитарной взвеси, многочисленные лабораторные и инструментальные исследования. Несмотря на проводимое в полном объеме симптоматическое лечение, больная погибла от токсических осложнений химиотерапии, развившегося спаечного процесса и, как следствие, кахексии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В международной литературе представлены многочисленные публикации случаев токсичности при использовании ФП в лекарственной терапии злокачественных новообразований при наличии мутаций в гене *DPYD*. В работе M. Ishiguro et al. описан подобный клинический пример 63-летнего пациента из Японии с АКЖ, который получал лекарственное лечение с пероральным приемом капецитабина, внутривенными введениями цисплатина и трастузумаба [21]. На 8-й день терапии у него развились сильная диарея и мукозит. На этом фоне лекарственное противоопухолевое лечение прекращено. На 14-й день у пациента развились почечная недостаточность и фебрильная нейтропения, а также пневмония, вызванная *Candida albicans*. После интенсивного консервативного лечения началось клиническое улучшение. Паллиативная помощь продолжалась до тех пор, пока пациент не погиб от основного заболевания.

Согласно результатам проведенных лабораторных исследований, уровень дигидропириимидиндегидрогеназы был низким и составлял 3,18 Ед/мг белка. Результат генотипирования *DPYD* выявил три варианта в положениях 1615 (G>A), 1627 (A>G) и 1896 (T>C), в экзонах 13, 13 и 14 соответственно [21].

D. Mukherji et al. из Американского университета Бейрута сообщили о клиническом случае лечения 59-летней

¹ NM_000110.4(DPYD):c.2194G>A (p.Val732Ile) AND Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/267058348/>.

ливанской женщины, которая получала ПХТ по протоколу FOLFIRINOX (иринотекан 180 мг/м² в/в, оксалиплатин 85 мг/м² в/в, кальция фолиат 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил 250–400 мг/м² в/в струйно + 2200–2400 мг/м² в/в 46–48 ч) по поводу метастатической аденокарциномы поджелудочной железы. В течение недели пациентка обратилась с жалобами на потерю веса и снижение аппетита из-за одиофагии. Был выставлен диагноз «мукозит 4-й степени» и назначен флуконазол, а затем ацикловир. Из-за невозможности самостоятельного питания пациентка была переведена на полное парентеральное питание с коррекцией электролитов. Отмечена диарея (3–4 эпизода в сутки), назначен лоперамид. На 2-й день госпитализации у пациентки развилась фебрильная нейтропения, поэтому ей была назначена антибиотикотерапия: пиперацillin и тазобактам + ванкомицин. Также использовались гранулоцитарные колониестимулирующие факторы ежедневно в течение 9 дней, а затем дважды в день в течение 3 дней, пока нейтропения не разрешилась. Во время пребывания в больнице у пациентки также развились анемия и тромбоцитопения. Из-за серьезных побочных эффектов лечение по протоколу FOLFIRINOX было прекращено, несмотря на снижение уровня опухолевого маркера, схема лечения была изменена на гемцитабин и наб-паклитаксел с хорошим ответом на лечение. При исследовании генов *DPYD* и *UGT1A1* у пациентки были обнаружены три различных варианта гена *DPYD*: гетерозиготные патогенные варианты *DPYD**2A – вариант сайта сплайсинга 1905+1G>A, (IVS14+1), миссенс-мутации с.1601G>A (p.Ser534Asn) и с.2194G>A (p.Val732Ile), ассоциированные с дефицитом фермента дигидропиримидиндегидрогеназы и высоким риском развития токсичности [22].

В международном онкологическом сообществе ДНК-тестирование с целью оценки дефицита DPD до начала лечения получило широкое распространение. Первой страной, внесшей обязательное тестирование мутации гена *DPYD* при применении ФУ и его производных в терапии онкологических заболеваний, стала Франция в 2018 г. [23].

С целью купирования нежелательных токсических реакций при применении ФП в 2015 г. разработан и одобрен FDA триацетат уридина – пероральное пролекарство уридина, которое конкурирует с цитотоксическими метаболитами ФП за встраивание в нуклеотиды. Первоначальные исследования на людях показали, что триацетат уридина более чем в два раза увеличивает максимально переносимую еженедельную болюсную дозу 5-фторурацила. Было обнаружено, что препарат повышает выживаемость пациентов с передозировкой ФП и тяжелой токсичностью с 16 до 94%, при этом 34% пациентов смогли возобновить химиотерапию в течение 30 дней. В пяти отчетах о случаях отсроченной токсичности ФП показано улучшение состояния после лечения триацетатом уридина через 120–504 ч после последнего приема ФП, что свидетельствует об эффективности за пределами показаний, указанных в лицензии FDA (триацетат уридина является эффективным противоядием, если его вводить в течение 96 ч после воздействия) [24]. Триацетат уридина доступен на международном уровне по схеме расширенного доступа.

Выводы

Представленный обзор мировой литературы и собственное клиническое наблюдение не только демонстрируют необходимость оценки статуса гена *DPYD* у пациентов, подлежащих терапии ФП, но и подтверждают целесообразность дальнейшего изучения дозировок вводимых лекарственных препаратов при наличии мутаций в вышеуказанном гене. Это связано с тем, что стандартные дозировки препаратов способны привести к смертельному исходу или значимым осложнениям при терапии злокачественных новообразований, а также к увеличению частоты и длительности госпитализаций и росту экономического бремени системы здравоохранения.



Поступила / Received 06.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2025

Принята в печать / Accepted 03.06.2025

Список литературы / References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
- Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(1):467–481. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04408-0>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Лисичникова ИВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2022-elektronnaya-versiya.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 276 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2023.pdf.
- Wu LW, Jang SJ, Shapiro C, Fazlollahi L, Wang TC, Ryeom SW, Moy RH. Diffuse Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Molecular Features and Emerging Therapeutics. *Target Oncol*. 2024;19(6):845–865. <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01097-2>.
- Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.
- Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(1):197–202. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9996-6>.
- Бесова НС, Калинин АЕ, Неред СН, Трякин АА, Гамаюнов СВ, Козлов НА и др. *Рак желудка: клинические рекомендации*. М.; 2020. 83 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1.
- Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134(3):622–628. <https://doi.org/10.1002/ijc.28373>.
- Gingrich A, Manguso N, Zuckerman R. Treatment of Gastric Cancer Carcinomatosis. *Surg Clin North Am*. 2025;105(1):95–107. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.06.008>.
- Ong CS, Gao JL, Tan YJ. Capecitabine related neurotoxicity: Clinical and radiologic features. *J Neurol Sci*. 2022;442:120444. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120444>.
- Iscan D, Tolay R, Bayram E, Demir T, Bicakci S. Capecitabine-related neurotoxicity presenting with agrapahia. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(3):746–749. <https://doi.org/10.1177/10781552221116329>.
- van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 2004;40(7):939–950. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.12.004>.

15. Pan X, Wang C, Wang F, Li P, Hu Z, Shan Y, Zhang J. Development of 5-Fluorouracil derivatives as anticancer agents. *Curr Med Chem*. 2011;18(29):4538–4556. <https://doi.org/10.2174/092986711797287584>.
16. Wei X, Elizondo G, Sapone A, McLeod HL, Raunio H, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics*. 1998;51(3):391–400. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5379>.
17. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1639–1650. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00286-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00286-7).
18. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210–216. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>.
19. Wei Y, Yang P, Cao S, Zhao L. The combination of curcumin and 5-fluorouracil in cancer therapy. *Arch Pharm Res*. 2018;41(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0979-x>.
20. Diasio RB, Offer SM. Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency to Individualize 5-Fluorouracil Therapy. *Cancers*. 2022;14(13):3207. <https://doi.org/10.3390/cancers14133207>.
21. Ishiguro M, Takenaka R, Ogura K, Hiratsuka A, Takeda H, Kawai D et al. A Japanese Patient with Gastric Cancer and Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency Presenting with DPYD Variants. *Acta Med Okayama*. 2020;74(6):557–562. <https://doi.org/10.18926/AMO/61217>.
22. Mukherji D, Massih SA, Tfayli A, Kanso M, Faraj W. Three different polymorphisms of the DPYD gene associated with severe toxicity following administration of 5-FU: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2013-z>.
23. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks. *Bull Cancer*. 2018;105(4):397–407. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.001>.
24. Thompson JT, Wood DM, Dargan PI. Review of the fluoropyrimidine antidote uridine triacetate. *Br J Clin Pharmacol*. 2025;91(3):615–627. <https://doi.org/10.1111/bcp.16319>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Н. Любченко, М.Ф. Кильмашкина
 Написание текста – М.Ф. Кильмашкина, И.В. Колобаев, В.М. Хомяков
 Обзор литературы – М.Ф. Кильмашкина, Ю.Б. Карагодина
 Анализ материала – И.В. Колобаев, В.М. Хомяков, Ю.Б. Карагодина
 Редактирование – М.Ф. Кильмашкина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Н. Любченко

Contribution of authors:

Concept of the article – Liudmila N. Lyubchenko, Marina F. Kilmyashkina
 Text development – Marina F. Kilmyashkina, Ilya V. Kolobaev, Vladimir M. Khomyakov
 Literature review – Marina F. Kilmyashkina, Yulia B. Karagodina
 Material analysis – Ilya V. Kolobaev, Vladimir M. Khomyakov, Yulia B. Karagodina
 Editing – Marina F. Kilmyashkina
 Approval of the final version of the article – Liudmila N. Lyubchenko

Согласие пациентов на публикацию: законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: the patient's legal representative has signed an informed consent to the publication of their data.

Информация об авторах:

Кильмашкина Марина Федоровна, аспирант, врач-онколог хирургического отделения комбинированных методов лечения с химиотерапией, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; marina.kilmyashkina.1998@mail.ru
Колобаев Илья Владимирович, к.м.н., заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии, врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; Kolobaeviv@yandex.ru
Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com
Хомяков Владимир Михайлович, к.м.н., заведующий научным торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; vladimirkhom@mail.ru
Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, онколог, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4; Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; clingen@mail.ru

Information about the authors:

Marina F. Kilmyashkina, Postgraduate Student, Oncologist of the Surgical Department of Combined Treatment Methods with Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; marina.kilmyashkina.1998@mail.ru
Ilya V. Kolobaev, Cand. Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; Kolobaeviv@yandex.ru
Yulia B. Karagodina, Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com
Vladimir M. Khomyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Thoracoabdominal Surgical Department of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; vladimirkhom@mail.ru
Liudmila N. Lyubchenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 4, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; Oncologist, National Medical Research Radiological Center; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; clingen@mail.ru