

На правах рукописи

ФЕДОРИНОВ Денис Сергеевич

Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
доктор медицинских наук, доцент

Сычев Дмитрий Алексеевич

Лядов Владимир Константинович

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гончаров Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25 марта» 2025 года в 12:00 на заседании диссертационного совета при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте организации <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 20.. года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются важной медико-социальной проблемой. На их долю приходится 24,6% в структуре заболеваемости и 36,8% в структуре смертности, при этом рак толстой кишки и желудка в совокупности составляют 62,5% в этой группе заболеваний (Каприн А.Д. и др., 2022). Высокий показатель смертности может являться следствием поздней выявляемости опухоли. В 2022 году у 57,5% больных раком желудка, у 48,7% пациентов при раке ободочной и 51,6% пациентов при раке прямой кишки заболевание было диагностировано в III-IV стадии (Каприн А.Д. и др., 2022). Основным компонентом комбинированного лечения пациентов с местно-распространенными опухолями желудка и толстой кишки является лекарственная противоопухолевая терапия. При лечении метастатического процесса этот метод в большинстве случаев является единственным.

В настоящее время при лечении опухолей ЖКТ применяются схемы, включающие от 1 до 3 химиотерапевтических препаратов. При этом большинство пациентов на начальном этапе лечения получает комбинации на основе 5-фторурацила (5-ФУ) и оксалиплатина (Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ, 2022). У многих больных при проведении лекарственного противоопухолевого лечения развиваются нежелательные явления (НЯ), нередко требующие редукции дозы цитостатиков (дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) или их полной отмены, а также способные привести к летальному исходу. Наиболее распространенной в реальной клинической практике является схема химиотерапии (ХТ) FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м², кальция фолинат 400 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно и 2400 мг/м² 46-часовая инфузия; цикл 1 раз в 14 дней). Согласно опубликованным данным, у 80% пациентов при применении данной схемы ХТ развиваются осложнения, при этом доля осложнений 3-4 степени тяжести может достигать 50% (Tournigand и др., 2004; De Vita и др., 2005). Для коррекции возникших осложнений требуется увеличивать интервалы между курсами ХТ с последующим снижением дозы или полной отменой препарата, что приводит к снижению дозоинтенсивности лечения. Nielson и соавт. в 2021 году представили результаты мета-анализа 9 исследований с включением 558 пациентов с опухолями ЖКТ (Nielson и др., 2021). Согласно полученным результатам, дозоинтенсивность менее 80% приводила к статистически значимому снижению выживаемости пациентов с колоректальным раком (КРР), получавших ХТ по схеме FOLFOX или FOLFIRI (OR = 1,39; 95% ДИ: 1,03–1,89; p = 0,07). Развитие осложнений требует удлинения сроков госпитализации и дополнительных затрат на лечение НЯ, что приводит к снижению дозоинтенсивности лечения и, как следствие, его эффективности (Онакроуа и др., 2016).

На сегодняшний день продолжается разработка систем прогнозирования тяжелой токсичности ХТ, особенно для пожилых пациентов (Shahrokni и др., 2017). Для прогнозирования

токсичности ХТ у пациентов старшей возрастной группы специалисты Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют применение шкалы CARG (Cancer and Aging Research Group) (Hurria и др., 2010) или шкалы CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) (Extermann и др., 2012). Показатель шкалы CARG рассчитывается на основе 11 клинико-лабораторных параметров и позволяет отнести пациента к одной из трех категорий по риску развития токсичности 3–4 степени. В группе высокого риска (10-19 баллов), ожидаемая частота тяжелых осложнений составляет 83%, в группе промежуточного риска (6-9 баллов) – 52%, в группе низкого риска (0-5 баллов) – 30% (Hurria и др., 2010). Несмотря на высокую предиктивную способность, шкала CARG является достаточно сложным инструментом, внедрение которого в повседневную онкологическую практику остается трудной задачей. В связи с этим проводится поиск более удобных и точных маркеров и прогностических инструментов для прогнозирования эффективности и токсичности наиболее распространенных схем цитотоксического лечения.

Ряд обсервационных исследований свидетельствует о том, что саркопения (истощение скелетной мускулатуры) в дебюте заболевания диагностируется более чем у половины пациентов с распространенными опухолями ЖКТ. В патогенезе этого процесса лежит синтез опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов, активирующих катаболические процессы в организме в дополнение к алиментарному дефициту (Prado и др., 2008). Феномен саркопении в настоящее время считается ведущим компонентом синдрома раковой кахексии и может быть выявлен при анализе компьютерных томограмм. Было показано, что коэффициент корреляции между площадью скелетной мускулатуры пациента на уровне L3 поясничного позвонка и общим содержанием мышечной ткани в организме превышает 90% (Mourtzakis и др., 2008). Снижение веса (кахексия) и дефицит скелетной мускулатуры (саркопения) наряду с полом и возрастом пациентов относятся к перспективным конституциональным маркерам эффективности и токсичности ХТ.

Наряду с конституциональными показателями, важнейшее значение для прогнозирования результатов лекарственной терапии имеют фармакогенетические маркеры. На каждом из этапов взаимодействия лекарственных средств с организмом человека (всасывание (Absorption), распределение (Distribution), метаболизм (Metabolism) и выведение (Excretion) – ADME) присутствует белок-переносчик или фермент, от скорости работы которого зависят фармакокинетические и фармакодинамические параметры лекарственного средства. Мутации в генах биомаркеров ADME-процессов, могут являться предикторами высокой токсичности и/или первичной резистентности к оксалиплатину и 5-ФУ (Shahnam и др., 2016; Meulendijks и др., 2015). Однако интегрированность результатов этих исследований в клиническую практику остается недостаточной в связи с дефицитом крупных трансляционных исследований и

отсутствием подходов к применению этих данных при использовании комбинированных схем цитостатиков.

Таким образом, проблема персонализации цитостатической терапии рака желудка и толстой кишки является недостаточно разработанной. Повышение эффективности и снижение токсичности лечения, по-видимому, требует комплексного подхода с учетом конституциональных и генетических особенностей пациентов.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день отсутствуют валидированные прогностические модели эффективности и токсичности ХТ на основе 5-ФУ и препаратов платины. Отдельные успехи в изучении фармакогенетики 5-ФУ как при проведении монотерапии, так и при использовании комбинированных схем лечения, недостаточны для повсеместного внедрения в клиническую практику. Кроме того, ряд работ свидетельствует о связи характеристик самой опухоли (локализация, степень дифференцировки, мутационный статус) и пациента (клинические, лабораторные, демографические показатели) с эффективностью и токсичностью лечения. К сожалению, в данных исследованиях различные факторы оцениваются по отдельности, что не позволяет интегрировать их в клиническую практику. Перспективным направлением представляется разработка моделей прогнозирования, учитывающих как конституциональные, так и генетические особенности пациента и первичной опухоли с целью повышения эффективности и безопасности лекарственного противоопухолевого лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта благодаря разработке прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе фармакогенетических и конституциональных биомаркеров.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости аллельных вариантов генов, ассоциированных с индивидуальными особенностями метаболизма 5-фторурацила и оксалиплатина, в группе пациентов с опухолями желудка и толстой кишки, получающих первую линию химиотерапии по схеме FOLFOX.

2. Оценить токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX и её эффективность, выраженную в показателях выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости, рисках прогрессирования и смерти, в группе пациентов с опухолями желудка и толстой кишки с учетом фармакогенетических биомаркеров.

3. Оценить токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX и её эффективность, выраженную в показателях выживаемости без прогрессирования, общей

выживаемости, рисках прогрессирования и смерти, в группе пациентов с опухолями желудка и толстой кишки с учетом конституциональных биомаркеров.

4. Разработать прогностические модели оценки токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX и её эффективности, выраженной в показателях риска прогрессирования и смерти, у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта на основе многофакторного регрессионного анализа с учетом конституциональных и фармакогенетических особенностей пациента.

Научная новизна

В исследовании впервые:

1. Оценена токсичность и эффективность первой линии ХТ по схеме FOLFOX в группе пациентов с метастатическим раком толстой кишки и желудка с учетом конституциональных и фармакогенетических биомаркеров.

2. Разработаны прогностические модели оценки эффективности и токсичности ХТ у пациентов с опухолями ЖКТ на основе многофакторного регрессионного анализа с учетом конституциональных и фармакогенетических особенностей пациента.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования вносят важный вклад в совершенствование подходов к прогнозированию эффективности и токсичности ХТ по схеме FOLFOX у пациентов с опухолями ЖКТ. Результаты диссертационного исследования могут использоваться для прогнозирования эффективности и токсичности первой линии ХТ по схеме FOLFOX у больных с метастатическим раком желудка и толстой кишки. Учет индивидуальных (конституциональных и фармакогенетических) особенностей пациента позволит повысить степень персонализации первой линии лекарственной противоопухолевой терапии. Внедрение в клиническую практику результатов исследования приведет к повышению эффективности и снижению токсичности лекарственного противоопухолевого лечения, а также снижению социально-экономической нагрузки на систему здравоохранения.

Методы исследования

Методологической основой исследования является системный структурный подход, позволяющий комплексно оценить результаты клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Предметом исследования является проблема эффективности и токсичности ХТ у пациентов с опухолями ЖКТ с учетом конституциональных и фармакогенетических биомаркеров.

Группу исследования составляют 150 пациентов (55 – рак желудка, 95 – колоректальный рак), получавших первую линию ХТ по схеме FOLFOX в отделении химиотерапии №1 ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ.

Определение мышечной силы проводилось с помощью динамометра. Саркопению выявляли путем оценки компьютерных томограмм.

Осложнения в процессе ХТ оценивались по шкале NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0. В рамках исследования отдельно выделена для анализа токсичность после первого курса с целью поиска маркеров развития ранней токсичности.

Фармакогенетическое тестирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и методом гибридизационного анализа на биологических микрочипах.

Проведение исследования было одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 от 07.07.2020). Все участники исследования подписали письменное добровольное информированное согласие.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность лечения у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки, получающих первую линию ХТ по схеме FOLFOX, снижается за счет повышения риска прогрессирования и смерти при наличии фармакогенетических (генотип ТТ гена *ERCC1* rs3212986 и наличие двух делеций в гене *TYMS* rs11280056) и конституциональных (ECOG2-статус, потеря массы тела, исходное снижение дозоинтенсивности лечения, развитие тяжелой токсичности в процессе лечения) биомаркеров.

2. Токсичность химиотерапии у пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки, получающих первую линию ХТ по схеме FOLFOX, повышается за счет увеличения частоты и степени тяжести осложнений при наличии фармакогенетических (генотип ТС гена *DPYD* rs2297595, генотип GG гена *ERCC1* rs11615, генотип GG гена *GSTP1* rs1695) и конституциональных (женский пол, возраст старше 73 лет, дефицит мышечной силы) биомаркеров.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационная работа «Конституциональные и фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) согласно пункту 10 (проведение фармакогенетических исследований), пункту 16 (изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции), пункту 20

(разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)) и специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) согласно пункту 5 (о внедрении в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов), пункту 10 (оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

Степень достоверности и апробация результатов

Для сбора, обработки и хранения клинической информации использованы современные методики. Примененные в ходе работы методы лабораторного и инструментального исследования в полной мере соответствуют целям и задачам диссертации. Для обработки результатов исследования использовались валидированные методы статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, основные выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, базируются на статистически достоверных результатах диссертационного исследования. Акт проверки первичного материала (от 17.06.2024) подтверждает достоверность полученных результатов.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов на конференциях: 26.11.2021 на XI межрегиональной научно-практической онлайн-конференции молодых ученых «Медицина XXI века», Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Новокузнецк; 20.05.2022 на 1-й ежегодной конференции Московского общества медицинских генетиков, Московский Клинический Научный Центр им. А.С. Логинова, г. Москва; 01.06.2022 на XIII конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», ФГБОУ ДПО РМАНПО, г. Москва; 14.10.2022 на I научно-практической конференции Молодежного совета «Актуальные вопросы современной онкологии», ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, г. Москва; 14.04.2023 на конференции «Диагностика и лечение опухолей торакоабдоминальной локализации», ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, г. Москва; 12.10.2023 на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Съезд колопроктологов России», г. Москва; 03.02.2024 на X Конференции российского общества клинической онкологии «Опухоли желудочно-кишечного тракта», г. Москва.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании и разработке дизайна и методов диссертационного исследования. На этапе формирования научной проблемы и степени разработанности темы автором выполнен поиск и анализ современных отечественных и

международных исследований с последующим написанием литературного обзора. Автор полностью контролировал клиническую часть исследования на всех этапах лечения пациентов, осуществлял забор крови для фармакогенетического анализа, проводил оценку саркопении и мышечной силы пациентов. Автором выполнен статистический анализ результатов с последующей разработкой прогностических моделей. По результатам исследования автор подготовил научные публикации и выступал с докладами на всероссийских научно-практических конференциях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: в т.ч. 1 - в рецензируемом научном журнале, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 5 – входящих в международную базу данных и систему цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 58 рисунками, 17 таблицами и 4 клиническими примерами. Список литературы включает 97 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор современной литературы и клинических рекомендаций, отражающих тему исследования. В главе отражен мировой взгляд на проблему исследования, представлены эпидемиологические данные по заболеваемости раком желудка и толстой кишки в мире и в России. Освещены возможности современной лекарственной противоопухолевой терапии с акцентом на конституциональные и фармакогенетические биомаркеры в качестве прогностических факторов эффективности и токсичности.

Вторая глава содержит **материалы и методы**, использованные для выполнения диссертационного исследования.

В проспективное обсервационное исследование было включено 150 пациентов (55 - рак желудка, 65 - колоректальный рак), получавших лечение в отделении химиотерапии №1 ГБУЗ ГKB им. С.С. Юдина ДЗМ в 2021–2023 годах. До начала лекарственного противоопухолевого лечения все пациенты проходили комплексное обследование согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению рака желудка, прямой кишки, ободочной кишки. Все пациенты не получали ранее лекарственное противоопухолевое лечение.

Саркопения оценивалась по результатам компьютерной томографии до начала лечения. Отношение площади скелетной мускулатуры на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента обозначалось как «скелетно-мышечный индекс L3» (СМИ L3). Пороговыми значениями СМИ L3, ниже которых состояние пациента расценивается как саркопения, считали 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин - критерии Prado и соавт (Prado и др., 2008).

Оценка мышечной силы рук проводилась с помощью кистевого динамометра. Пациент выполнял 3 сжатия на максимальную силу при выпрямленной и отведенной руке по очереди для каждой руки. Выбиралось среднее арифметическое трех измерений. Дефицит мышечной силы диагностировался при показателях <27 у мужчин, <16 у женщин.

Фармакогенетическое тестирование выполнялось на базе научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО методом ПЦР (аллельные варианты *GSTP1* (rs1695) и *ERCC1* (rs11615) и лаборатории биологических микрочипов института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (*DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TUYS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986).

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS версии 26.0 с расширенным модулем анализа выживаемости (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и с использованием программы StatTech v. 4.1.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10)

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана-Мейера. Кривые дожития между группами пациентов сравнивались между собой при помощи логрангового критерия. Построение кривых выживаемости Каплана-Мейера позволило графически представить результаты анализа выживаемости.

Анализ выживаемости пациентов также проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта

и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Во всех случаях при проверке гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Третья глава содержит **результаты исследования**, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования.

Демографическая и клинико-лабораторная характеристика больных

Медиана времени наблюдения за пациентами составила $15,6 \pm 6,1$ месяцев. За время наблюдения прогрессирование заболевания зарегистрировано у 110 (73%) пациентов, 80 (53%) пациентов умерло. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинико-эпидемиологические характеристики пациентов

Показатель	Рак желудка (n = 55)	Колоректальный рак (n = 95)	p-value
Средний возраст, лет \pm станд. откл. (мин-макс)	$66,9 \pm 8,9$ (41 – 83)	$65,6 \pm 9,7$ (33 – 84)	0,870
Пол, м/ж, n, (%)	40 (72,7%)/15 (27,3%)	53 (55,8%)/42 (44,2%)	0,054
Потеря массы тела с дебюта болезни, среднее \pm станд. откл. (мин-макс), % от исходной	$13,9 \pm 8,6$ (0 – 35,8)	$9,8 \pm 7,7$ (0 – 26,5)	<0,05
Дифференцировка опухоли, n, (%)			
G1-G2	16 (29,1%)	80 (84,2%)	< 0,001
G3-G4	34 (61,8%)	9 (9,5%)	< 0,001
Нет данных	5 (9,1%)	6 (6,3%)	0,53
ECOG статус			
0	9 (16,4%)	25 (26,3%)	0,224
1	39 (70,9%)	60 (63,2%)	0,374
2	7 (12,7%)	10 (10,5%)	0,790
Сопутствующая патология, n (%)			
Отягощена	51 (92,7%)	76 (80,0%)	0,057
Сахарный диабет 2-го типа	14 (25,5%)	15 (80,0%)	0,197
ОНМК в анамнезе	5 (9,1%)	5 (42,1%)	0,498
Нарушение ритма сердца	6 (10,9%)	7 (17,9%)	0,550
Артериальная гипертензия	37 (67,3%)	50 (17,9%)	0,088

Медиана количества курсов химиотерапии составила $9 \pm 9,32$ (2 – 49). У 51 (34%) пациента потребовалось увеличение межкурсовых интервалов. Среди указанных пациентов медиана

количества дней отсрочки лечения составила $12 \pm 13,8$ (3 – 60). Медиана курса терапии, после которого требовалась отсрочка лечения, составила $3 \pm 5,2$ (1 – 34).

У 71 (47%) пациента выполнялась редукция доз препаратов в процессе лечения. Среди указанных пациентов медиана курса лечения, на котором проводилась редукция доз, составила $4,5 \pm 3,8$ (1 – 29). У 19 (13%) пациентов проведена изначальная редукция доз с 1 курса химиотерапии в виду астенизации на момент начала лечения (ECOG 2) или наличия сопутствующей кардиальной патологии (редукция болюсного 5-ФУ).

Показатели выживаемости и токсичности в исследуемой группе пациентов

Медиана ВБП составила 8,6 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 7,2 – 10,1). Результаты представлены на рисунке 1.

При этом, различия ВБП в зависимости от локализации, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,046$). Анализ показал, что медиана ВБП в группе рака желудка составила 7,92 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 5,10 – 9,27), медиана ВБП в группе КРП составила 9,70 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 7,27 – 12,30). Риск прогрессирования заболевания у пациентов с КРП был ниже в 1,492 раза (OR = 0,670; 95% ДИ 0,455 – 0,987; $p = 0,043$).

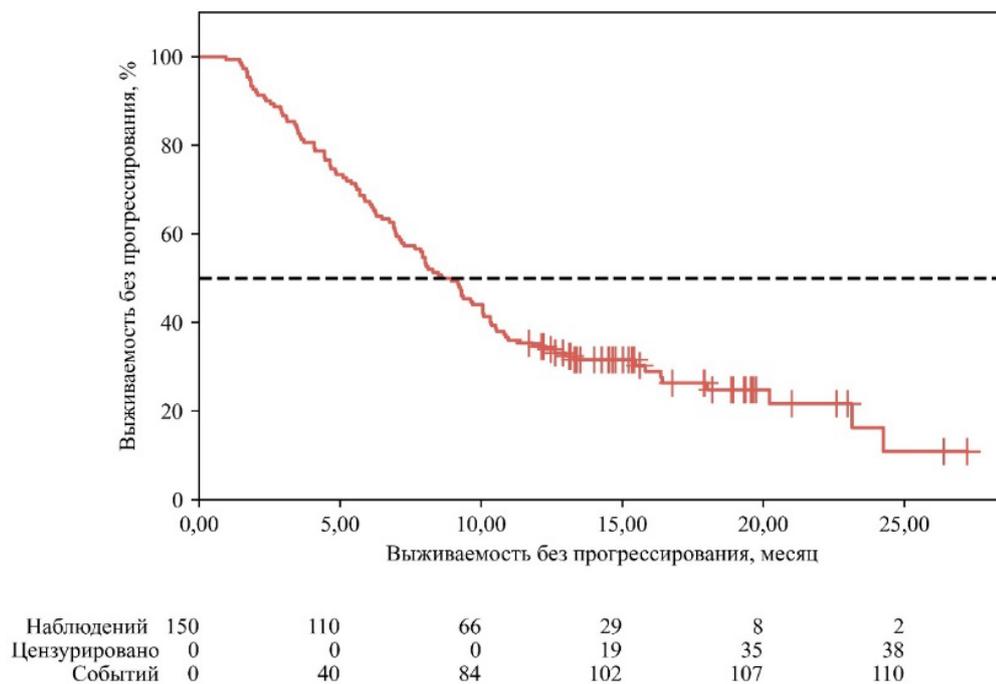
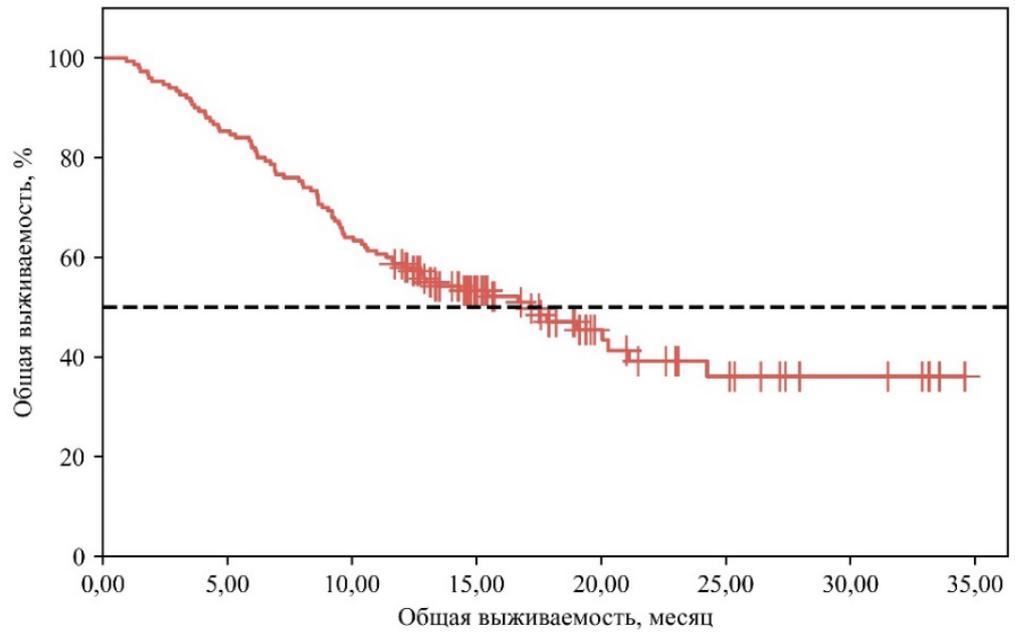


Рисунок 1 – Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе пациентов, месяцы

Медиана ОВ составила 17,19 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 12,13 – 21,11 месяц). Результаты представлены на рисунке 2.



Наблюдений	150	128	96	52	22	12	6	0
Цензурировано	0	0	0	29	53	59	65	71
Событий	0	22	54	69	75	79	79	79

Рисунок 2 – Общая выживаемость в исследуемой группе пациентов, месяцы

Различия ОВ в зависимости от локализации, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,003$). Анализ показал, что медиана ОВ в группе рака желудка составила 11,38 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 8,65 – 13,35), медиана ОВ в группе КРР составила 21,11 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 17,19 – ∞). Риск смерти у пациентов с КРР был ниже в 1,965 раза ($OR = 0,509$; 95% ДИ 0,326 – 0,795; $p = 0,003$).

Токсичность за все курсы лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Токсичность за все курсы лечения (абс./%)

Степень	Нет	1-2 степень	3-4 степень
Токсичность			
Тромбоцитопения	107 (71%)	37 (25%)	6 (4%)
Нейтропения	67 (45%)	49 (33%)	34 (22%)
Гепатотоксичность	59 (39%)	90 (60%)	1 (1%)
Эметогенная	67 (45%)	80 (53%)	3 (2%)
Мукозиты	104 (69%)	43 (29%)	3 (2%)
Астения	33 (22%)	110 (73%)	7 (5%)

В процессе лечения тяжелые НЯ зарегистрированы у 78 (52%) пациентов, в том числе тяжелые: анемия – 4 (2,6%) пациентов, тромбоцитопения - 6 (4%), нейтропения – 34 (22%),

печеночная – 1 (1%), эметогенная – 3 (2%), гастроинтестинальная - 3 (2%), астения - 7 (5%).
Случаев смертельной токсичности, напрямую ассоциированной с лекарственным противоопухолевым лечением, не зарегистрировано.

В процессе ХТ у пациентов отмечено развитие вторичной лекарственной оксалиплатин-индуцированной полинейропатии. Медиана времени начала полинейропатии составила $2 \pm 1,29$ (1 – 7) курса. У 44 (29,3%) пациентов развилась дозолимитирующая токсичность, потребовавшая редукции или отмены оксалиплатина.

Токсичность после 1 курса химиотерапии

После 1 курса химиотерапии тяжелые НЯ развились у 20 (13%) пациентов. Среди указанных пациентов у 5 (25%) отмечена артериальная гипертензия 3 степени, у 3 (15%) гипотония с развитием синкопального состояния, у 2 (10%) – декомпенсация кишечной непроходимости, потребовавшей дополнительного обращения за медицинской помощью, у 1 (5%) пациента отмечено нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной тахикардии (таблица 3).

Таблица 3 – Токсичность после 1 курса химиотерапии (абс./%)

Токсичность \ Степень	Нет	1-2 степень	3-4 степень
Тромбоцитопения	143 (95%)	7 (5%)	0
Нейтропения	132 (88%)	12 (8%)	6 (4%)
Гепатотоксичность	135 (90%)	15 (10%)	0
Эметогенная	95 (63%)	55 (37%)	0
Мукозиты	129 (76%)	21 (14%)	0
Астения	79 (53%)	69 (46%)	2 (1%)

Частота носительства генов

По результатам фармакогенетического тестирования частота встречаемости аллельного варианта *DPYD* rs75017182 составила 0,03, *DPYD* rs2297595 – 0,11, минорных гомозигот не выявлено.

Частота встречаемости аллельных вариантов *GSTP1* rs1695, *MTHFR* rs1801133, *TYMS* rs11280056 составила 0,34, 0,25 и 0,25 соответственно.

Для аллельных вариантов *ERCC1* rs11615 и *ERCC1* rs3212986 частота встречаемости составила 0,39 и 0,23 соответственно.

Равновесие Харди–Вайнберга соблюдалось для всех генотипов в группе исследования, что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

Результаты фармакогенетического тестирования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты фармакогенетического тестирования пациентов

Ген	Генотипы	Частота встречаемости генотипа	Частота встречаемости аллельного варианта	χ^2	p-value
<i>DPYD</i> rs75017182	G/G	0,939	0,03	0,145	0,702
	G/C	0,061			
	C/C	0			
<i>DPYD</i> rs2297595	T/T	0,779	0,11	1,731	0,188
	T/C	0,221			
	C/C	0			
<i>GSTP1</i> rs1695	A/A	0,447	0,34	0,133	0,715
	A/G	0,433			
	G/G	0,120			
<i>MTHFR</i> rs1801133	C/C	0,537	0,25	0,147	0,701
	C/T	0,360			
	T/T	0,067			
<i>ERCC1</i> rs11615	A/A	0,353	0,39	1,391	0,238
	A/G	0,520			
	G/G	0,127			
<i>ERCC1</i> rs3212986	G/G	0,587	0,23	0,185	0,666
	G/T	0,367			
	T/T	0,047			
<i>TYMS</i> rs11280056	ndel/ndel	0,567	0,25	0,003	0,955
	ndel/del	0,373			
	del/del	0,060			
<i>XPC</i> rs2228001	A/A	0,393	0,37	0,001	0,974
	A/C	0,467			
	C/C	0,104			

Влияние фармакогенетических биомаркеров на выживаемость

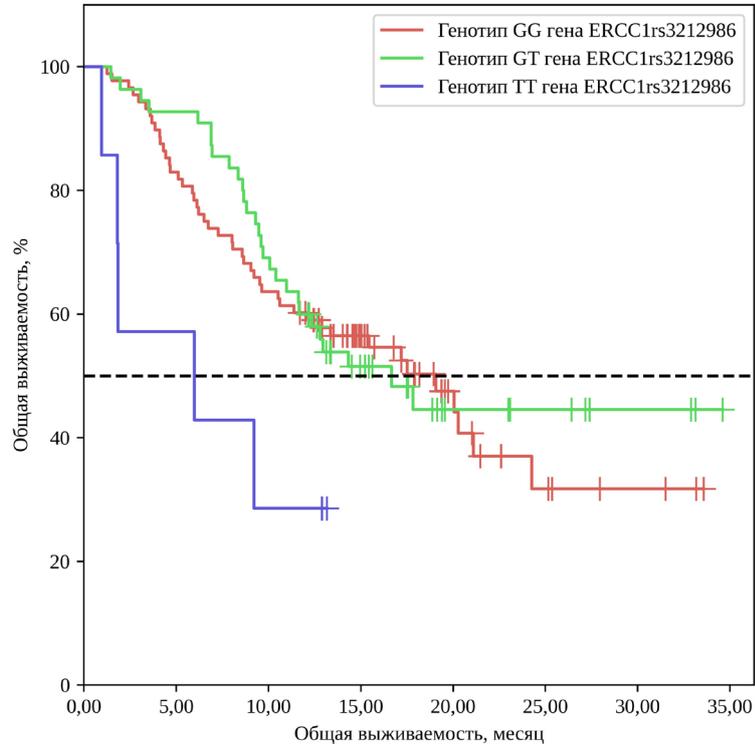
Анализ показал, что медиана ВБП в группе генотипа GG (88 пациентов) гена *ERCC1* rs3212986 составила 8,05 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 6,48 – 10,32), медиана ВБП в группе генотипа GT (55 пациентов) гена *ERCC1* rs3212986 составила 9,37 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 7,86 – 12,62), медиана ВБП в группе генотипа TT (7 пациентов) гена *ERCC1* rs3212986 составила 3,72 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 0,95 – 7,17).

Риски прогрессирования заболевания увеличивались при наличии генотипа TT гена *ERCC1* rs3212986 в 2,46 раза (95% ДИ: 1,06 – 5,71; $p = 0,036$).

В общей группе пациентов влияние аллельного варианта TT гена *ERCC1* rs3212986 транслировалось в увеличение риска смерти в 2,77 раза (95% ДИ: 1,09 – 7,03; $p = 0,032$). Анализ показал, что медиана ОБ в группе генотипа GG гена *ERCC1* rs3212986 (88 пациентов) составила

19,07 месяцев (95% ДИ: 11,38 – 24,26), медиана ОБ в группе генотипа GT гена *ERCC1* rs3212986 (55 пациентов) составила 16,67 месяцев (95% ДИ: 10,98 – ∞), медиана ОБ в группе генотипа TT гена *ERCC1* rs3212986 (7 пациентов) составила 5,98 месяцев (95% ДИ: 0,95 – ∞).

Результаты представлены на рисунке 3.



Генотип GG гена ERCC1rs3212986								
Наблюдений	88	73	56	33	14	6	3	0
Цензурировано	0	0	0	17	32	36	39	42
Событий	0	15	32	38	42	46	46	46
Генотип GT гена ERCC1rs3212986								
Наблюдений	55	51	38	19	8	6	3	0
Цензурировано	0	0	0	10	19	21	24	27
Событий	0	4	17	26	28	28	28	28
Генотип TT гена ERCC1rs3212986								
Наблюдений	7	4	2	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	2	2	2	2	2
Событий	0	3	5	5	5	5	5	5

Рисунок 3 – Кривая общей выживаемости в зависимости от фармакогенетического биомаркера *ERCC1* rs3212986, месяцы

Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ($p = 0,135$).

В общей группе пациентов анализ показал, что медиана ВБП в группе отсутствия делеций в гене *TUMS* rs11280056 (85 пациентов) составила 8,12 месяцев (95% ДИ: 6,90 – 10,06), медиана ВБП в группе наличия 1 делеции в гене *TUMS* rs11280056 (56 пациентов) составила 10,32 месяцев (95% ДИ: 8,02 – 16,4), медиана ВБП в группе наличия 2 делеций в гене *TUMS* rs11280056 (9

пациентов) составила 6,28 месяцев (95% ДИ: 1,55 – 10,06). Различия в ВБП, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,031$).

В общей группе пациентов риски прогрессирования заболевания увеличивались при наличии 2 делеций в гене *TUMS* rs11280056 в 2,02 раза (95% ДИ: 0,99 – 4,08; $p = 0,051$).

Влияние фармакогенетических биомаркеров на токсичность

Согласно полученным данным при оценке развития нейтропении после первого курса ХТ были установлены статистически значимые различия в зависимости от генотипа *DPYD* rs2297595 и *DPYD* rs75017182. Так, у пациентов с генотипом ТС гена *DPYD* rs2297595 нейтропения 1-4 степени развивалась в 31% случаев по сравнению с 8,8% у пациентов с генотипом ТТ гена *DPYD* rs22975 ($p = 0,013$). Для аллельного варианта *DPYD* rs75017182 частота нейтропении равнялась 22,2% и 11,2% соответственно ($p = 0,003$).

Для аллельного варианта *DPYD* rs2297595 также отмечено статистически значимое увеличение частоты тяжелой нейтропении за все курсы лечения (39,3% против 17,6%; $p = 0,015$). Шансы развития тяжелой нейтропении у пациентов с генотипом ТС гена *DPYD* rs2297595 были выше в 3,02 раза, по сравнению с генотипом ТТ, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,21 – 7,53; $p = 0,015$).

Согласно полученным данным, генотип GG гена *ERCC1* rs11615 ассоциировался с развитием тромбоцитопении (47,4% против 25,4%; $p = 0,010$), в том числе тяжелой тромбоцитопении (15,8% против 2,3%; $p = 0,027$). Шансы развития тяжелой тромбоцитопении в группе генотипа GG гена *ERCC1* rs11615 были выше в 8,0 раз по сравнению с группой генотипов AA+AG гена *ERCC1* rs11615, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,49 – 43,04; $p = 0,027$).

Влияние конституциональных биомаркеров на выживаемость

Анализ показал, что медиана ВБП в группе ECOG0 (34 пациента) не была достигнута, медиана ВБП в группе ECOG1 (99 пациентов) составила 8,12 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 6,74 – 9,63), медиана ВБП в группе ECOG2 (17 пациентов) составила 3,72 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 1,84 – 7,10). Различия в ВБП, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$).

При наличии ECOG2 риски прогрессирования заболевания увеличивались в 2,86 раза (95% ДИ: 1,24 – 6,58; $p = 0,014$). Сохранный функциональный статус на момент начала лечения (ECOG0), напротив, ассоциировался со снижением риска прогрессирования заболевания в 2,17 раза (95% ДИ: 0,21 – 1,01; $p = 0,054$), однако данный результат не достиг статистической значимости.

Мутационный статус без привязки к локализации опухоли не оказывал статистически значимого влияния на риски прогрессирования и смерти. Однако, при правосторонней

локализации опухоли наличие мутации в гене BRAF ассоциировалось с увеличением риска прогрессирования заболевания по данным однофакторного анализа. При этом отсутствие мутаций ассоциировалось со снижением риска смерти в 5,13 раза (95% ДИ: 0,04 – 0,95; $p = 0,044$) по результатам однофакторного анализа.

Снижение ВБП для данной группы опухоли транслировалось в показатели ОВ. Медиана ОВ в группе пациентов с опухолью левого фланка не была достигнута, медиана ОВ в группе пациентов с опухолью правого фланка составила 11,64 месяца (95% ДИ: 8,58 – 17,19). Информация представлена на рисунке 24. Различия ОВ были статистически значимы ($p = 0,010$). У пациентов с опухолью правого фланка риски смерти увеличивались в 2,42 раза (95% ДИ: 1,28.

Влияние конституциональных биомаркеров на токсичность

При анализе токсичности у лиц женского пола отмечено статистически значимое увеличение частоты развития эметогенной токсичности после первого курса химиотерапии (50,9% против 28%; $p = 0,008$), нейтропении (63,2% против 50%; $p = 0,017$), эметогенной токсичности за все время лечения (70,2% против 46,2%; $p = 0,011$).

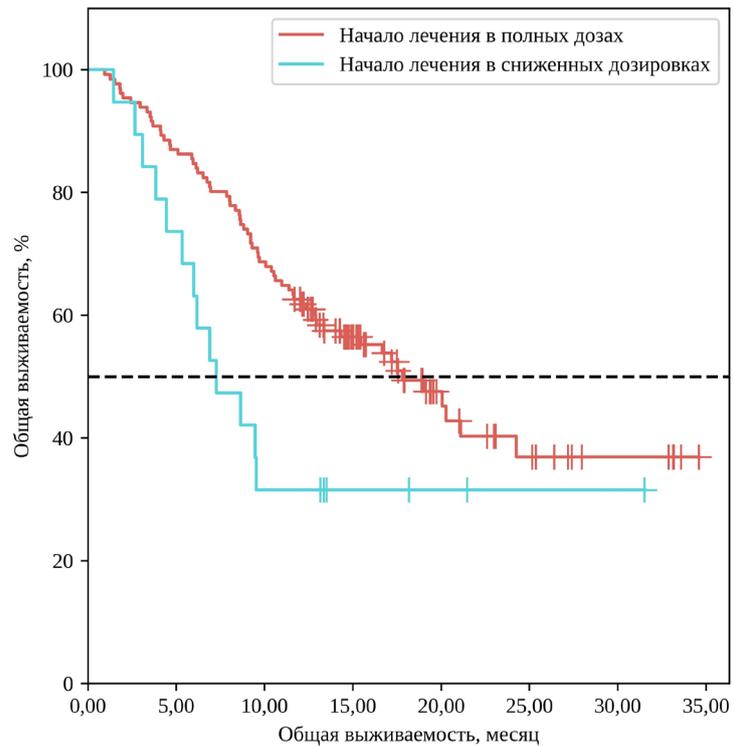
В целом, тяжелая токсичность за всё время лечения статистически значимо чаще развивалась у лиц женского пола (70,2% против 40,9%; $p = <0,001$). Шансы развития тяжелой токсичности у женщин были выше в 3,41 раза, по сравнению с мужчинами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,69 – 6,87; $p <0,001$).

Аналогичная тенденция отмечена для тяжелой нейтропении у женщин (36,8% против 13,0%; $p = <0,001$). Шансы развития тяжелой нейтропении у женщин были выше в 3,89 раза по сравнению с мужчинами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,73 – 8,75; $p <0,001$).

Шансы развития тромбоцитопении 1 степени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа были выше в 6,29 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,33 – 29,88; $p = 0,026$).

Влияние факторов, связанных с лечением, на выживаемость

Анализ показал, что медиана ВБП в группе пациентов, начавших лечение в полных дозах (131 пациент), составила 9,3 месяца (95% ДИ: 8,02 – 10,52), медиана ВБП в группе пациентов, начавших лечение в сниженных дозах (19 пациентов), составила 3,72 месяца (95% ДИ: 2,89 – 6,90). Различия ВБП были статистически значимы ($p = 0,007$). Риски прогрессирования заболевания при исходной редукции дозы увеличивались в 2,23 раза (95% ДИ: 1,31 – 3,81; $p = 0,003$) (рисунок 4).



Начало лечения в полных дозах								
Наблюдений	131	114	90	49	20	11	5	0
Цензурировано	0	0	0	26	49	54	60	65
Событий	0	17	41	56	62	66	66	66
Начало лечения в сниженных дозировках								
Наблюдений	19	14	6	3	2	1	1	0
Цензурировано	0	0	0	3	4	5	5	6
Событий	0	5	13	13	13	13	13	13

Рисунок 4 – Кривая ОВ в зависимости от дозоинтенсивности первого курса химиотерапии, месяцы

Влияние исходной дозоинтенсивности лечения транслировалось в снижение показателей ОВ. Анализ показал, что медиана ОВ в группе пациентов, начавших лечение в полных дозах (131 пациент), составила 17,82 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 12,95 – 24,26), медиана в группе пациентов, начавших лечение в сниженных дозах (19 пациентов), составила 7,27 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 4,44 – ∞). Различия ОВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,038$). При исходном снижении дозоинтенсивности лечения риски смерти увеличивались в 1,98 раза (95% ДИ 1,09 – 3,60; $p = 0,025$).

Анализ показал, что медиана ОВ в группе пациентов с отсутствием тяжелой токсичности в процессе лечения (72 пациента) составила 21,11 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 13,35 – ∞), медиана ОВ в группе пациентов с развитием тяжелой токсичности в процессе лечения (78 пациентов) составила 12,36 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 9,04 – 19,07). Различия ОВ, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,028$).

При развитии тяжелой токсичности в процессе лечения риски смерти увеличивались в 1,65 раза (95% ДИ 1,05 – 2,59; $p = 0,030$) (рисунок 5).

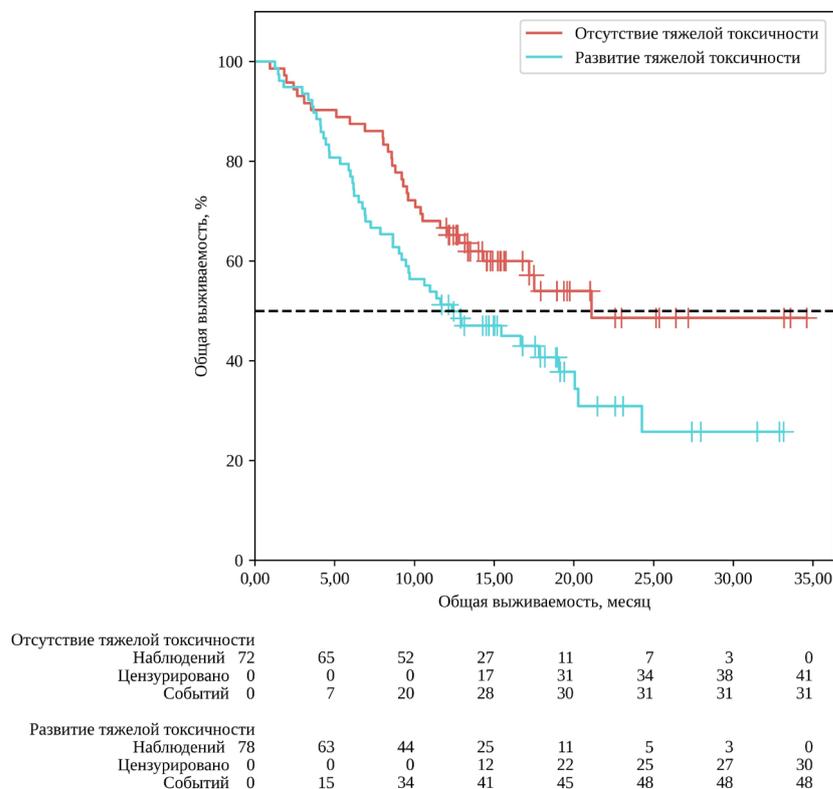


Рисунок 5 – Кривая общей выживаемости в зависимости от развития тяжелой токсичности, месяцы

Прогностическая модель определения риска прогрессирования заболевания у пациентов с КРР

На основании результатов многофакторного анализа при разработке прогностической модели для определения вероятности прогрессирования заболевания методом бинарной логистической регрессии (пошаговое исключение), статистически значимыми остались 2 фактора – статус пациента ECOG 2 и правосторонняя локализация опухоли толстой кишки. Число наблюдений составило 95. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (1)$$

$$z = -0,038 + 1,003X_{\text{ECOG-2}} + 1,732X_{\text{локализация опухоли}},$$

где P – вероятность прогрессирования заболевания, $X_{\text{ECOG-2}}$ – (0 = ECOG 0/1, 1 = ECOG2), $X_{\text{локализация опухоли}}$ – (0 = левый фланк, 1 = правый фланк).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,006$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 14,6% наблюдаемой дисперсии прогрессирования заболевания.

Шансы прогрессирования заболевания увеличивались при наличии ECOG-2 в 2,73 раза (95% ДИ: 1,07 – 6,95, $p = 0,036$), при наличии опухоли правого фланка в 5,65 раза (95% ДИ: 1,18 – 27,03, $p = 0,03$).

Прогностическая модель определения вероятности развития тяжелой нейтропении

На основании результатов, полученных в ходе многофакторного анализа, была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития тяжелой нейтропении в зависимости от Пола и генотипа *DPYD* rs2297595 методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 130. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (2)$$

$$z = -2,100 + 1,227X_{\text{пол}} + 1,056X_{\text{генотип гена DPYD rs2297595}},$$

где P – вероятность развития тяжелой нейтропении, $X_{\text{пол}}$ – (0 – мужской, 1 – женский), $X_{\text{генотип гена DPYD rs2297595}}$ – (0 – ТТ, 1 – ТС).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 14,8% наблюдаемой дисперсии Тяжелой нейтропении.

Шансы развития тяжелой нейтропении увеличивались в 3,41 (95% ДИ: 1,42 – 8,20; $p = 0,006$) раза у женщин по сравнению с мужчинами, в 2,87 (95% ДИ: 1,11 – 7,43; $p = 0,029$) раза при генотипе ТС *DPYD* rs2297595.

Прогностическая модель определения риска смерти у пациентов с КРР

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности смерти в зависимости от локализации первичной опухоли толстой кишки и ECOG2-статуса пациента методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 95. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (3)$$

$$z = -0,750 + 1,678X_{\text{локализация опухоли}} + 1,799X_{\text{ECOG-2}},$$

где P – вероятность смерти, $X_{\text{локализация опухоли}}$ – (0 = левый фланк, 1 = правый фланк), $X_{\text{ECOG-2}}$ – ECOG2 (0 = ECOG0\1, 1 = ECOG2).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 20,1% наблюдаемой дисперсии летального исхода.

Шансы смерти увеличивались при наличии ECOG2 в 6,04 раза (95% ДИ: 1,15 – 31,72, $p = 0,033$), при наличии опухоли правого фланка в 5,36 раза (95% ДИ: 1,71 – 16,76, $p = 0,004$).

ВЫВОДЫ

1. Частота носительства клинически значимых фармакогенетических биомаркеров, ассоциированных с индивидуальными особенностями метаболизма 5-фторурацила и оксалиплатина, в группе пациентов с опухолями желудка и толстой кишки, получающих первую линию химиотерапии по схеме FOLFOX, составляет от 0,03 до 0,39: *DPYD* rs75017182 = 0,03; *DPYD* rs2297595 = 0,11; *GSTPI* rs1695 = 0,34; *MTHFR* rs1801133 = 0,25; *ERCC1* rs11615 = 0,39; *ERCC1* rs3212986 = 0,23; *TYMS* rs11280056 = 0,25.

2. Токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки зависит от фармакогенетических биомаркеров: у пациентов с генотипом TC гена *DPYD* rs2297595 шансы развития тяжелой нейтропении были выше в 3,02 раза (95% ДИ: 1,21 – 7,53; $p = 0,015$) по сравнению с генотипом TT; шансы развития тяжелой тромбоцитопении в группе генотипа GG гена *ERCC1* rs11615 были выше в 8,0 раз (95% ДИ: 1,49 – 43,04; $p = 0,027$) по сравнению с группой генотипов AA+AG; мукозиты чаще отмечались у носителей генотипа GG гена *GSTPI* rs1695 (27,8% против 12,2%; $p = 0,042$).

3. Эффективность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки зависит от фармакогенетических биомаркеров *ERCC1* rs3212986 и *TYMS* rs11280056: риски прогрессирования заболевания увеличивались при наличии генотипа TT гена *ERCC1* rs3212986 в 2,46 раза (95% ДИ: 1,06 – 5,71; $p = 0,036$), риски смерти в 2,77 раза (95% ДИ: 1,09 – 7,02; $p = 0,032$); при наличии 2 делеций в гене *TYMS* rs11280056 в 2,02 раза (95% ДИ: 0,997 – 4,08; $p = 0,051$).

4. Токсичность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки зависит от конституциональных биомаркеров: у женщин чаще отмечались тяжелая токсичность на протяжении лечения (70,2% против 40,9%; $p = < 0,001$; ОШ = 3,41; 95% ДИ: 1,69 – 6,87; $p < 0,001$), эметогенная токсичность после первого курса терапии (50,9% против 28%; $p = 0,008$) и за все время лечения (70,2% против 46,2%; $p = 0,011$), нейтропения (63,2% против 50%; $p = 0,017$); отмечено более частое развитие у пациентов в возрасте 73 лет и старше тромбоцитопении после первого курса ХТ ($p = 0,033$), мукозитов 1 и 2 степени ($p = 0,040$); нейтропения 1-4 степени развилась у 30% пациентов с дефицитом мышечной силы по сравнению с 6,2% пациентов с нормальными показателями динамометрии ($p = 0,018$); частота развития астении 2-3 степени составила 17% при ECOG 0, 37,3% при ECOG 1 и 64,7% при ECOG 2 ($p = 0,010$).

5. Эффективность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки зависит от конституциональных биомаркеров: ECOG 2 статус ассоциировался с увеличением риска прогрессирования заболевания в 2,86 раза (95% ДИ: 1,24 – 6,58; $p = 0,014$); увеличение потери массы тела до начала лечения на 1% ассоциировалось с

увеличением риска прогрессирования в 1,03 раза (95% ДИ: 1,002 – 1,05; $p = 0,035$), риска смерти в 1,04 раза (95% ДИ: 1,01 – 1,06; $p = 0,006$); исходное снижение дозоинтенсивности лечения увеличивало риск смерти в 1,98 раза (95% ДИ: 1,09 – 3,60; $p = 0,025$), а развитие тяжелой токсичности в процессе лечения – в 1,65 раза (95% ДИ: 1,05 – 2,59; $p = 0,030$).

6. Разработанные прогностические модели позволяют оценить риски прогрессирования заболевания и смерти у пациентов с КРР на основе ECOG-статуса и локализации первичной опухоли, вероятность развития тяжелой нейтропении с учетом пола пациента и генотипа *DPYD* rs2297595.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клиническим фармакологам, онкологам перед началом первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки рекомендовано:

- проводить фармакогенетическое тестирование по гену *DPYD*, выполнять оценку кахексии, саркопении и мышечной силы пациентов;
- осуществлять тщательный мониторинг НЯ у женщин с раком желудка и толстой кишки в процессе первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразным является дальнейшее изучение фармакогенетических и конституциональных биомаркеров с целью персонализации терапии для повышения эффективности и снижения токсичности лекарственного противоопухолевого лечения.

Проведение дополнительного фармакогенетического исследования по аллельному варианту *ERCC1* rs3212986 с применением в первой линии иринотекана позволит установить его истинный вклад в развитие первичной платинорезистентности у пациентов с раком желудка и толстой кишки, получающих первую линию химиотерапии по схеме FOLFOX.

Информирование клинических фармакологов, онкологов о проблеме нежелательных лекарственных явлений первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с раком желудка и толстой кишки с последующим обучением возможностям использования прогностических фармакогенетических и конституциональных биомаркеров позволит улучшить эффективность и безопасность лекарственной противоопухолевой терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования

1. **Федоринов Д.С.** Кахексия и саркопении как предиктивные факторы при раке желудка: обсервационное исследование / В.К. Лядов, **Д.С. Федоринов**, Я.А. Стаценко, М.А. Лядова, Т.С. Болдырева, В.Н. Галкин // Московский хирургический журнал. – 2024. – № 1. – С. 61-69. – doi: 10.17238/2072-3180-2024-1-61-69. – EDN XSBOEP, ИФ – 0,297, К2.

**Публикации в изданиях, входящих в международную базу Scopus и RSCI в области
медицины**

2. **Федоринов Д.С.** Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное обсервационное исследование / **Д.С. Федоринов**, В.К. Лядов, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, В.М. Михайлович, С.А. Суржииков, М.А. Лядова, И.В. Сычев, В.Н. Галкин, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев // Медицинский Совет. 2023. – Т. 18. - С. 175-184. <https://doi.org/10.21518/ms2023-384>. – EDN VBLCUK, ИФ – 0,470, K1.

3. **Федоринов Д.С.** Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ / **Д.С. Федоринов**, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, В.М. Михайлович, М.А. Лядова, И.А. Покатаев, В.К. Лядов // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 314-318. – doi: 10.26442/18151434.2021.2.200890. – EDN IFXНJI, ИФ – 0,790, K2.

4. **Fedorinov D.S.** Genotype-based chemotherapy for patients with gastrointestinal tumors: Focus on oxaliplatin, irinotecan, and fluoropyrimidines / **D.S. Fedorinov**, V.K. Lyadov, D.A. Sychev // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – Т. 37, № 3, 2022, С. 223-228. – doi: 10.1515/dmdi-2021-0162. EDN OTFJFG, ИФ – 0,267, Q2.

5. **Fedorinov D.S.** The impact of sarcopenic obesity on treatment outcomes in gastrointestinal cancer: A systematic review / T.S. Dikova, A.Y. Zatsepina, **D.S. Fedorinov**, V.K. Lyadov // Clinical Nutrition ESPEN. 2022. Т. 47. С. 135-146. – doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.004. – EDN YJVVTA, ИФ – 2,900, Q2.

6. **Федоринов Д.С.** Саркопения, саркопеническое ожирение, миостеатоз как факторы неблагоприятного прогноза при опухолях желудочно-кишечного тракта: обзор литературы / Т.С. Дикова, А.Ю. Зацепина, **Д.С. Федоринов**, В.К. Лядов // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 141-147. – doi: 10.26442/18151434.2021.1.200715. – EDN ESVQCA, ИФ – 0,790, K2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ	5-фторурацил
ВБП	Выживаемость без прогрессирования
ДЛТ	Дозолимитирующая токсичность
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
НЯ	Нежелательное явление
ОВ	Общая выживаемость
ХТ	Химиотерапия