

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН,
Сычев Дмитрий Алексеевич;
доктор медицинских наук, доцент,
Лядов Владимир Константинович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	15
1.1 Эпидемиология рака желудка и толстой кишки.....	15
1.2 Первая линия химиотерапия метастатического рака желудка и толстой кишки.....	15
1.3 Биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии опухолей ЖКТ .	17
1.3.1 Саркопения как компонент раковой кахексии.....	17
1.3.2 Связь пола пациента с эффективностью и токсичностью лечения	20
1.3.3 Связь функционального статуса, возраста и сопутствующей патологии с эффективностью и токсичностью лечения.....	23
1.4 Фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии опухолей ЖКТ	25
1.4.1 Фармакогенетические особенности метаболизма оксалиплатина.....	26
1.4.2 Фармакогенетические особенности метаболизма 5-фторурацила	27
1.5 Распространенность в российской популяции пациентов фармакогенетических биомаркеров, определяющих результаты химиотерапии при опухолях ЖКТ	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Дизайн исследования и критерии.....	33
2.2 Обследование пациентов.....	34
2.3 Лечение пациентов.....	35
2.4 Характеристика клинических подгрупп, включенных в исследование	35
2.5 Метод оценки состава тела пациентов на основе анализа данных компьютерной томографии	37
2.6 Метод оценки силы мышц методом динамометрии.....	38
2.7 Метод фармакогенетического тестирования с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени	40
2.8 Метод фармакогенетического тестирования с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени	41
2.9 Метод фармакогенетического тестирования с использованием аппаратно- программного комплекса «Чипдетектор»	43
2.10 Критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения	46

2.11 Методы основного статистического анализа результатов исследования	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Показатели выживаемости и токсичности в исследуемой популяции.....	49
3.1.2 Токсичность на протяжении лечения	52
3.1.3 Токсичность после первого курса химиотерапии	53
3.2 Частота носительства полиморфизмов генов	54
3.3 Влияние фармакогенетических биомаркеров на выживаемость	56
3.4 Влияние фармакогенетических биомаркеров на токсичность	61
3.4.1 Зависимость развития нейтропении от носительства фармакогенетических биомаркеров.....	61
3.4.2 Зависимость развития тромбоцитопении от носительства фармакогенетических биомаркеров.....	62
3.4.4 Зависимость развития мукозитов от носительства фармакогенетических биомаркеров.....	64
3.4.5 Зависимость развития астении от носительства фармакогенетических биомаркеров.....	64
3.5 Влияние конституциональных биомаркеров на выживаемость	68
3.5.1. ECOG-статус пациентов.....	68
3.5.2 Локализация первичной опухоли толстой кишки	72
3.6 Влияние конституциональных биомаркеров на токсичность	75
3.6.1 Зависимость токсичности химиотерапии от пола	75
3.6.2 Зависимость токсичности химиотерапии от возраста	79
3.6.3 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия сопутствующей патологии	85
3.6.3.1 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия сахарного диабета 2-го типа.....	85
3.6.3.2 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия нарушения ритма сердца	85
3.6.3.3 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия ишемической болезни сердца.....	87
3.6.4 Зависимость токсичности химиотерапии от мышечной силы пациента .	87
3.6.5 Зависимость токсичности химиотерапии от ECOG-статуса пациента	88
3.6.6 Зависимость токсичности химиотерапии от нейтрофильно- лимфоцитарного индекса	92

3.7 Влияние факторов, связанных с лечением на выживаемость	93
3.7.1 Зависимость показателей выживаемости от дозоинтенсивности первого курса химиотерапии.....	93
3.7.2 Зависимость показателей выживаемости от развития тяжелой токсичности	96
3.8 Разработка прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе конституциональных и фармакогенетических биомаркеров.....	98
3.8.1 Прогностическая модель определения риска прогрессирования заболевания у пациентов с КРР	98
3.7.2 Прогностическая модель определения риска смерти у пациентов с КРР	101
3.7.3 Прогностическая модель определения вероятности развития тяжелой нейтропении.....	103
3.7.4 Прогностическая модель определения риска прогрессирования и смерти на основании потери массы тела за 3 месяца до начала лечения	106
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. 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 [1]. 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 [2-4]. 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% [5-6]. 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 [7]. 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 [8].

На сегодняшний день продолжается разработка систем прогнозирования тяжелой токсичности ХТ, особенно для пожилых пациентов [9]. Для прогнозирования токсичности ХТ у пациентов старшей возрастной группы специалисты Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют применение шкалы CARG (Cancer and Aging Research Group) [10] или шкалы CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) [11]. 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% [10]. 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 наблюдательных 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 [12]. 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% [13]. 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 [14-15]. 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 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 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.

ГЛАВА 1. ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 Эпидемиология рака желудка и толстой кишки

Опухоли толстой кишки и желудка лидируют по показателям заболеваемости и смертности среди новообразований органов пищеварения. Так, в мире в 2020 г. на их долю приходилось 15,6% в структуре заболеваемости и 17,1% в структуре смертности [16], а в России данные показатели находятся на уровне 17,7% и 23%, соответственно [1].

Важной причиной высоких показателей смертности является поздняя выявляемость. Согласно отечественной статистике, 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 [1]. Очевидно, что прогноз заболевания напрямую зависит от стадии опухоли на момент диагностики. Согласно данным Американского общества онкологии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) на начальных стадиях составляет 72% для рака желудка, 91% для рака ободочной кишки и 90% для рака прямой кишки [17]. Однако при наличии отдаленных метастазов (IV стадия заболевания) прогноз драматически ухудшается: выживаемость пациентов составляет 6, 13 и 17%, соответственно.

1.2 Первая линия химиотерапия метастатического рака желудка и толстой кишки

На сегодняшний день общепризнанным стандартом лечения метастатического рака желудка и толстой кишки является лекарственная противоопухолевая терапия в качестве самостоятельного метода или в рамках комбинированного лечения у отдельных пациентов с олигометастатической болезнью [2, 3, 4, 18, 19, 20]. Схемы лечения базируются на комбинации

фторпиримидинов с производными платины или иринотеканом. Для этих режимов характерны схожие показатели эффективности при различном профиле токсичности. У пациентов, проходящих лечение в стационарных условиях, в первой линии чаще всего применяется схема FOLFOX.

В качестве метода персонализации первой линии лекарственной противоопухолевой терапии возможно использование таргетных препаратов. Так, при гиперэкспрессии/амплификации гена *HER2* у больных раком желудка рекомендовано добавление трастузумаба к стандартной ХТ [21]. В лечении метастатического КРР персонализация таргетной терапии проводится на основании мутационного статуса и локализации первичной опухоли: при отсутствии мутаций в генах семейства *RAS* и *BRAF* и при локализации первичной опухоли в левых отделах толстой кишки рекомендовано применение анти-EGFR антител (цетуксимаб/панитумумаб), при наличии вышеуказанных мутаций и правосторонней локализации рекомендовано применение антиангиогенной терапии бевацизумабом [22].

Согласно опубликованным данным, у 80% пациентов при применении данной схемы ХТ развиваются осложнения, при этом доля осложнений 3-4 степени тяжести может достигать 50% [5-6]. Частота развития нейтропении достигает 59%, тромбоцитопении – 37%, анемии – 47%, тошноты и рвоты – 26%, диареи – 28%, стоматитов – 13%, полинейропатии – 31% [5-6]. Для коррекции возникших осложнений требуется увеличивать интервалы между курсами ХТ с последующим снижением дозы или полной отменой препарата, что приводит к снижению дозоинтенсивности лечения. Согласно данным Kogan и соавт. к 6 курсу ХТ по схеме FOLFOX незапланированная задержка лечения наблюдалась у 43% пациентов, при этом нейтропения и/или тромбоцитопения были наиболее распространенной причиной увеличения межкурсовых интервалов (60%) [23]. Smoragiewicz и соавт. изучили 114 пациентов, получавших FOLFOX в качестве адъювантной ХТ при раке толстой кишки; они наблюдали ДЛТ в 22% циклов лечения, причем большая часть ДЛТ приводила к задержке лечения [24]. На нейтропению приходилось 51% всех случаев ДЛТ. Kim и соавт. сообщили о 246

пациентах, получавших адъювантную ХТ по схеме FOLFOX по поводу рака толстой кишки [25]. После трех месяцев лечения (примерно шесть циклов ХТ) у 30% пациентов произошла задержка лечения, причем большая часть задержек приходилась на гематологическую токсичность.

Nielson и соавт. в 2021 году представили результаты мета-анализа 9 исследований с включением 558 пациентов с опухолями ЖКТ [7]. Согласно полученным результатам, дозоинтенсивность менее 80% приводила к статистически значимому снижению выживаемости пациентов с 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 [8].

1.3 Биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии опухолей ЖКТ

На сегодняшний день продолжается поиск перспективных биомаркеров, позволяющих с высокой точностью предсказывать эффективность и токсичность лекарственного противоопухолевого лечения. Среди направлений поиска можно выделить 2 основные группы: конституциональные и фармакогенетические биомаркеры.

В качестве конституциональных биомаркеров обычно принято выделять факторы, ассоциированные непосредственно с пациентом – пол, возраст, наличие определенных сопутствующих заболеваний, состав тела пациента, в том числе наличие саркопении, функциональный статус.

1.3.1 Саркопения как компонент раковой кахексии

В ходе исследования состава тела у онкологических пациентов было показано, что на момент начала лечения саркопения, или истощение скелетной мускулатуры, выявляется более чем у половины пациентов с распространенными

опухолями ЖКТ [12]. Истощение скелетной мускулатуры является ведущим проявлением раковой кахексии – системного катаболического синдрома, характеризующегося прогрессирующей непреднамеренной потерей массы тела, которая не может быть полностью скорректирована питанием [26]. Помимо мышц, синдром кахексии может поражать и другие ткани, включая кости, сердце, печень и/или жировую ткань [27].

В 2011 г. международной группой ученых разработано консенсусное определение, рассматривающее раковую кахексию как многофакторный синдром, включающий прогрессирующую потерю массы мышечной ткани (без или с уменьшением массы жировой ткани), которое не может быть полностью компенсировано базовой нутритивной поддержкой, в результате чего формируются прогрессирующие функциональные нарушения [26]. Существуют различные диагностические подходы к определению раковой кахексии, однако валидированными на крупной когорте пациентов с распространенными формами рака являются только критерии Европейской группы по исследованию паллиативной помощи (EPCRC), в соответствии с которыми наличие кахексии подтверждается при снижении массы тела на 5% и более от постоянной величины в течение последних 6 месяцев (при отсутствии голодания), либо прогрессирующем снижении массы тела на 2% и более от исходного показателя при индексе массы тела (ИМТ) ≤ 20 кг/м², либо наличии саркопении и снижения массы тела на 2% и более от исходной величины [28]. Следует подчеркнуть, что как определение, так и диагностические критерии указывают на важную роль истощения скелетной мускулатуры, или саркопении, в патогенезе кахексии у онкологических пациентов.

В 2018 г. Европейская группа по изучению саркопении у пожилых (EWGSOP2) определила саркопению как прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, которое повышает вероятность падений, переломов, нетрудоспособности и смерти [29]. При этом снижение мышечной силы служит первичным диагностическим критерием, позволяющим установить высокую вероятность наличия саркопении. Для того чтобы подтвердить

наличие саркопении, используются 2 дополнительных критерия: уменьшение массы или функции скелетных мышц либо снижение толерантности к физической нагрузке.

Ряд исследований выявили связь саркопении с повышением частоты НЯ при проведении ХТ. Cespedes Feliciano и соавт. изучили результаты адъювантной ХТ по схеме FOLFOX у 533 пациентов с местно-распространенными формами рака толстой кишки [30]. Было показано, что у пациентов с саркопенией была выше вероятность преждевременного прекращения лечения (Отношение шансов (ОШ) = 2,34; 95% ДИ: 1,04 – 5,24; $p = 0,03$), задержки лечения (ОШ = 2,24; 95% ДИ: 1,37 – 3,66; $p = 0,002$) и редукции дозы (ОШ = 2,28; 95% ДИ: 1,19 – 4,36; $p = 0,01$). Эта ассоциация сохранялась и при анализе вклада отдельных компонентов схемы FOLFOX, а именно 5-ФУ и оксалиплатина.

Shiraishi и соавт. представили результаты исследования 215 пациентов с III стадией КРР после радикального оперативного лечения [31]. 94 (43,7%) пациента были старше 70 лет, у 50% из них была выявлена саркопения. В указанной подгруппе пациентов отмечена значительно более высокая частота (52,9%) преждевременного завершения ХТ на основе оксалиплатина ($p = 0,012$).

Jung и соавт. проанализировали данные 229 пациентов с раком толстой кишки III стадии, которые получали адъювантную ХТ по схеме FOLFOX в одном центре в период с 2003 по 2010 год [32]. Частота дефицита мышечной массы по данным КТ составила 25%. По данным многофакторного анализа снижение мышечной массы ассоциировалось с повышенным риском нейтропении 3 и 4 степени (ОШ = 1,36; 95% ДИ: 0,93 – 1,98; $p = 0,009$) и других НЯ, включая полинейропатию, анемию, тромбоцитопению, тошноту, рвоту, диарею и нарушение функции печени (ОШ = 1,67; 95% ДИ: 1,13 – 2,46; $p = 0,001$). Кроме того, снижение среднего индекса массы поясничных мышц увеличивало риск общей смертности на 85 % (ОР = 1,85; 95% ДИ: 1,10 – 3,13; $p = 0,022$). Этот эффект сохранялся при анализе подгрупп, особенно у пожилых пациентов и пациентов с ожирением.

В мета-анализе 2023 года были представлены данные 7 исследований с участием 1831 пациента в возрасте ≥ 65 лет, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка [33]. У 412 пациентов (22,5%) диагностирована саркопения. Анализ показал, что саркопения была значимо связана с низким показателем ОВ (ОШ = 1,93; 95% ДИ: 1,60 – 2,34; $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с саркопенией чаще наблюдались серьезные хирургические осложнения (ОШ = 1,80; 95% ДИ: 1,10 – 2,95; $p = 0,019$).

Не и соавт. провели мета-анализ 11 исследований с участием 4855 пациентов с КРР [34]. Саркопения была диагностирована в 34% случаев. Наличие саркопении ассоциировалось со снижением ОВ (ОШ = 1,72; 95% ДИ: 1,45 – 2,03; $p < 0,001$) и ВБП (ОШ = 1,42; 95% ДИ: 1,26 – 1,60; $p < 0,001$). Кроме того, анализ подгрупп по типу опухоли, этнической принадлежности, типу исследования, общему количеству включенных образцов и диагностическим критериям саркопении подтвердил закономерность, соответствующую общим результатам анализа.

Что касается российской популяции пациентов, Бриш и соавт. представили ретроспективные данные о 100 пациентах с местно-распространенным раком желудка, получавших неоадьювантную ХТ [35]. Согласно полученным результатам, до начала лечения саркопения была диагностирована у 11% пациентов, после завершения лечения – у 22% пациентов. Авторы делают вывод, что само по себе лекарственное противоопухолевое лечение является негативным фактором, ассоциированным с увеличением процента саркопении.

1.3.2 Связь пола пациента с эффективностью и токсичностью лечения

В ряде исследований показано, что у женщин повышена частота развития НЯ в процессе ХТ. Так, Caspers и соавт. в исследовании 2023 г. проанализировали данные 781 пациента с местно-распространенным раком желудка, получивших периоперационную ХТ [36]. В процессе лечения тяжелая токсичность возникла у 327 (63%) мужчин и 184 (71%) женщин ($p = 0,015$). Несмотря на это, относительная интенсивность дозы существенно не различалась между полами.

Huang и соавт. провели анкетирование 447 пациентов с опухолями ЖКТ в процессе ХТ [37]. Из них 328 пациентов (73,4%) сообщили о возникновении мукозитов во время лечения. Примечательно, что возникновение мукозитов привело к прекращению лечения у 14 пациентов (3%). Наиболее часто встречающимися симптомами были диарея (41,6%), за которой следовали тошнота (37,8%), рвота (25,1%), боль в животе (21%), гастрит (10,5%) и боль в полости рта (10,3%). При построении модели машинного обучения на основе полученных данных женский пол ($p = 0,015$), использование схем на основе платины ($p = 0,039$) и применение иринотекана ($p = 0,003$) являлись независимыми негативными предикторами развития НЯ.

В своей работе Inworn и соавт. проанализировали результаты лечения 98 пациентов с погранично резектабельными метастазами КРР в печени, перенесших радикальное хирургическое вмешательство после предоперационной ХТ [38]. По результатам многофакторного анализа женский пол ($p = 0,040$) и исходно высокий балл по шкале Фонга ($p = 0,018$) ассоциировались со снижением показателей выживаемости.

Анализ подгрупп исследования VALENTINO, многоцентрового рандомизированного исследования фазы II с участием 229 пациентов, в котором изучались две поддерживающие стратегии на основе панитумумаба после терапии первой линии метастатического рака толстой кишки по схеме FOLFOX + панитумумаб, не выявил существенных различий показателей выживаемости в зависимости от пола [39]. Так, у мужчин медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,1 месяца (95% ДИ: 9,5 – 13,6) медиана ОВ – 28,1 месяца (95% ДИ: 23,8 – 34,0), у женщин медиана ВБП составила 10,4 месяца (95% ДИ: 8,3 – 13,2), медиана ОВ – 27,8 месяца (95% ДИ: 24,8 – 38,9). ОШ для ВБП составило 1,03 (95% ДИ: 0,76 – 1,41; $p = 0,834$). ОШ для ОВ = 0,99 (95% ДИ: 0,71 – 1,38; $p = 0,944$). Однако, отмечена статистически значимо большая частота НЯ 3-4 степени у женщин (83% против 65%; $p = 0,008$), в том числе тромбоцитопении 3-4 степени (7% против 1%; $p = 0,017$), нейтропении любой степени (63% против 29%; $p < 0,0001$) и 3-4 степени (47% против 15%; $p < 0,0001$). С другой стороны,

выявлено статистически значимое увеличение частоты кожной сыпи любой степени (мужчины по сравнению с женщинами 91% против 72%; $p = 0,0007$) и гипомagneмией любой степени (43% по сравнению с 28%; $p = 0,029$) и незначимая тенденция к более высокой частоте возникновения НЯ любой степени тяжести, связанных с панитумумабом (93% против 84%; $p = 0,062$).

Аналогичным образом, в исследованиях III фазы TRIBE и TRIBE2 с участием 1187 пациентов с КРР, в которых изучалась эффективность применения в первой линии лечения тройной схемы FOLFOXIRI + бевацизумаб по сравнению с FOLFIRI/FOLFOX + бевацизумаб, не было обнаружено никаких доказательств ассоциации между возрастом или полом и пользой от интенсификации начальной ХТ с точки зрения частоты объективного ответа (ЧОО) и ВБП [40]. У пациентов старше 70 лет (73% против 60%; $p < 0,01$) и женщин (69% против 57%; $p < 0,01$) отмечалась более высокая частота НЯ 3-4 степени. Примечательно, что в подгруппе FOLFOXIRI + бевацизумаб диарея 3-4 степени и фебрильная нейтропения наблюдались у 27% и 16% пожилых пациентов соответственно, в то время как женщины сообщали о высокой частоте тошноты любой степени тяжести (67%) и рвоты (50%).

В мета-анализе 2022 года Si-Ting Huang и соавт. проанализировали результаты 25 исследований с участием 8733 пациентов с КРР [41]. Помимо низкого уровня физической активности, клинической стадии III или IV, бессонницы, тревоги и депрессии, женский пол был независимым фактором риска развития астении на фоне онкологического процесса (ОШ = 1,66; 95% ДИ: 1,33 – 2,08; $p < 0,001$).

Одной из возможных причин выявленных гендерных различий называют отличие в составе тела у мужчин и женщин, которое приводит к изменениям в фармакокинетике препаратов. Было обнаружено, что плазменный клиренс на килограмм и фактическая доза препаратов ниже у женщин по сравнению с мужчинами, тогда как срок жизни препарата и концентрация в плазме могут быть выше у женщин. Напротив, объем распределения на килограмм и доза на килограмм существенно не различаются между полами [42].

1.3.3 Связь функционального статуса, возраста и сопутствующей патологии с эффективностью и токсичностью лечения

Пожилые люди составляют значительную часть онкологической популяции, однако они недостаточно представлены в клинических исследованиях. Лечение пожилых людей часто основано на результатах, полученных в исследованиях с участием более молодых и более здоровых пациентов. В то же время, подобно различиям метаболизма лекарственных средств, наблюдаемым между мужчинами и женщинами, такие фармакокинетические факторы, как изменения в составе тела, снижение функции печени и почечной перфузии, могут меняться с возрастом и влиять на распределение, метаболизм и клиренс лекарственного средства [43].

Функциональный статус, который в онкологической практике традиционно определяется по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), является интегральным показателем общего состояния пациента [44]. Традиционно в клинические исследования включаются пациенты с удовлетворительным общим состоянием, в то время как в реальной клинической практике отмечается большое количество пациентов со сниженным функциональным статусом.

Watanabe и соавт. рассмотрели группу из 371 пациента с КРР, получавших адъювантную монотерапию (капецитабин) или комбинированную терапию (FOLFOX или XELOX) в течение 12 недель после радикальной резекции, и определили связь между ECOG (0, 1, ≥ 2) и токсичностью ХТ [45]. Многофакторный анализ показал, что у пациентов с худшим ECOG чаще развивалась ранняя гематологическая токсичность (ECOG 1 – ОШ = 2,75; 95% ДИ: 1,01 – 7,49; $p = 0,04$; ECOG ≥ 2 – ОШ = 4,38; 95% ДИ: 1,24 – 15,49; $p = 0,02$). Пациенты с ECOG ≥ 2 также имеют более высокие шансы развития поздней гематологической токсичности (ОШ = 4,52; 95% ДИ: 1,05 – 19,52; $p = 0,04$) и полинейропатии (ОШ = 5,73; 95% ДИ: 1,25 – 26,14; $p = 0,02$).

Caires-Lima и соавт. провели ретроспективный анализ случай-контроль 301 пациента с солидными опухолями и ECOG ≥ 2 на момент начала лечения [46]. Случаи были определены как пациенты, которые прожили менее 90 дней после

первого цикла ХТ, а контрольная группа – это те, у кого была более продолжительная выживаемость. По результатам анализа, при ECOG-статус ≥ 2 чаще наблюдается токсичность класса ≥ 3 (43% против 28%; $p = 0,005$), чаще отмечена смертность от токсичности (16% против 6%; $p < 0,001$). Логистический регрессионный анализ определил ECOG-статус > 2 как независимый предиктор 90-дневной летальности (ОШ = 2,3; $p = 0,044$).

Сопутствующая патология также является неблагоприятным фактором, ассоциированным с развитием токсичности. В исследовании с участием 19 160 пациентов со средним возрастом 60 лет развитие фебрильной нейтропении после первого курса ХТ было ассоциировано с наличием таких сопутствующих заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ = 1,30; 95% ДИ: 1,07 – 1,57), застойная сердечная недостаточность (ОШ = 1,43; 95% ДИ: 1,00 – 1,98), ВИЧ-инфекция (ОШ = 3,40; 95% ДИ: 1,90 – 5,63), аутоиммунные заболевания (ОШ = 2,01; 95% ДИ: 1,10 – 3,33), язвенная болезнь (ОШ = 1,57; 95% ДИ: 1,05 – 2,26), заболевание почек (ОШ = 1,60; 95% ДИ: 1,21 – 2,09) и заболевание щитовидной железы (ОШ = 1,32; 95% ДИ: 1,06 – 1,64) [47].

Основной стратегией лечения пожилых и/или пациентов с отягощенной сопутствующей патологией является изначальное снижение дозы ХТ. Разработаны специализированные шкалы (CARG, G8) для прогнозирования развития тяжелых НЯ [48]. Однако ряд исследований свидетельствует о том, что использование этих шкал и/или ECOG-статуса пациента не позволяет с достаточной точностью предсказать развитие тяжелых НЯ в этой группе пациентов [49]. В рандомизированное исследование III фазы GO2 было включено 514 пациентов с гастроэзофагеальным раком со средним возрастом 76 лет, из которых 299 (58%) были ECOG ≥ 2 [50]. Пациенты были рандомизированы группы с ХТ по схеме оксалиплатин + капецитабин в дозе 100% (уровень А), 80% (уровень В) и 60% (уровень С). В исследовании была выделена интегральная конечная точка – общая полезность лечения (ОПЛ), которая сочетает в себе эффективность, токсические эффекты, качество жизни и приемлемость для пациента. Не меньшая ВБП была подтверждена для уровней В по сравнению с А (ОШ = 1,09; 95% ДИ: 0,89 – 1,32) и

С по сравнению с А (ОШ = 1,10; 95% ДИ: 0,90 – 1,33). Уровень С вызывал меньше токсических эффектов и лучший ОПЛ, чем А или В. Ни одна подгруппа не получила пользы от более высоких доз: уровень С вызывал лучший ОПЛ даже у более молодых или более сохранных пациентов. Это рандомизированное клиническое исследование 3-й фазы показало, что ХТ пониженной интенсивности обеспечивает приемлемый опыт лечения пожилых пациентов без значительного ущерба для контроля над заболеванием.

1.4 Фармакогенетические биомаркеры эффективности и токсичности химиотерапии опухолей ЖКТ

Приказ Министерства здравоохранения РФ №186 от 24 апреля 2018 г. «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» ставит целью «обеспечение доступности персонализированной медицинской помощи с целью досимптоматического прогнозирования развития заболеваний и их профилактики, повышения эффективности традиционных методов лечения путем персонализации их применения, а также применения в практическом здравоохранении индивидуально производимых персонализированных продуктов (препаратов) для лечения» [51].

Наиболее перспективным методом персонализации является фармакогенетическое тестирование. На основании клинических исследований выделяются важные точки приложения препарата в виде рецепторов, ферментов, белков-переносчиков. Индивидуальные особенности метаболизма препарата часто связаны с различными аллельными вариантами генов вышеназванных биомаркеров. Учет индивидуальных особенностей пациента на этапе планирования фармакотерапии позволяет не только снизить токсичность проводимого лечения, но и повысить его эффективность.

1.4.1 Фармакогенетические особенности метаболизма оксалиплатина

Оксалиплатин ингибирует синтез и репарацию ДНК, образуя сшивки платины с ДНК. В молекулярной структуре оксалиплатина основным атом платины окружен 1,2-диаминоциклогексановой группой и бидентатным оксалатным лигандом. Неферментативный гидролиз и замещение оксалатной группы активируют пролекарство оксалиплатин. Серные и аминогруппы в белках, РНК и ДНК реагируют с этими высокореактивными промежуточными соединениями [52]. Оксалиплатин считается более цитотоксичным, чем другие препараты этой группы: цисплатин или карбоплатин. Профиль его безопасности отличается от профиля безопасности других платиновых препаратов, при этом наиболее распространенной токсичностью является периферическая сенсорная полинейропатия.

Предполагается, что белки эксцизионного пути репарации нуклеотидов (NER) восстанавливают повреждения ДНК, индуцированные препаратами платины, и ряд данных свидетельствует об обратной связи между компетентностью репарации ДНК и скоростью ответа на препараты платины. Семейство ферментов эксцизионной репарации и перекрестной комплементации (ERCC) необходимо для устранения измененных нуклеотидов. Ферменты семейства глутатион-S-трансфераз (GSTP1 и GSTM1) устраняют повреждения белковых молекул, вызванные оксалиплатином.

На сегодняшний день эти ферменты – ERCC1, ERCC2 из пути восстановления дезоксирибонуклеиновой кислоты, а также GSTP1 из пути детоксикации – являются наиболее изученными.

Shaham и соавт. опубликовали мета-анализ 32 исследований с участием 4974 пациентов с КРР, в том числе с фармакогенетическим тестированием по генам *ERCC1* и *GSTP1* [14]. Для аллельного варианта *ERCC1* C118T было установлено, что у лиц, гомозиготных по минорному аллелю Т, показатели ОБ (ОР = 2,59; 95% ДИ: 1,46 – 4,61; $p = 0,001$) и ВБП (ОР = 2,57; 95% ДИ: 1,4 – 4,73; $p = 0,002$)

значительно ниже по сравнению с лицами, гомозиготными по аллелю С. ВБП была снижена у пациентов, гомозиготных по аллелю G гена *GSTP1* A313G.

Исследование, проведенное Puerta-García и соавт. в 2020 году, включило 194 пациентов с КРР, получавших первую линию ХТ [53]. Авторами было выявлено повышение риска неврологической токсичности (ОШ = 3,98; 95% ДИ: 1,17 – 19,28; $p = 0,01$) и астении (ОШ = 2,91; 95% ДИ: 1,32 – 6,64; $p = 0,08$); у пациентов с генотипом GG *ERCC1* rs11615.

В репарации повреждений ДНК, вызванных платиной, принимает участие белок Xeroderma pigmentosum, группа комплементации С (ХРС). Большая часть исследований, посвященных данному ферменту, проводилась на препарате цисплатин. Сведения о результатах его оценки у пациентов, получающих оксалиплатин, отрывочны [54], данные о влиянии его полиморфизмов на частоту развития НЯ в популяции пациентов с метастатическим раком желудка и толстой кишки обнаружить в литературе не удалось. Частота носительства аллельного варианта *XPC* rs2228001 достигает 58% у европейцев, 71% у афроамериканцев, 61% у азиатов [55].

1.4.2 Фармакогенетические особенности метаболизма 5-фторурацила

Можно определить несколько путей метаболизма 5-ФУ. Лимитирующей стадией катаболизма 5-ФУ является превращение 5-ФУ в дигидрофлуороурацил под действием дигидропиримидиндегидрогеназы (DPYD) [56]. Недостаток ферментов на этом пути может вызвать тяжелую и даже смертельную токсичность 5-ФУ.

Ген *DPYD* имеет несколько значимых аллельных вариантов, наиболее значимым из которых является *DPYD**2A (rs3918290). Этот вариант представляет собой точечную замену гуанина на аденин в донорском сайте сплайсинга, что приводит к пропуску экзона 14 сегмента 165 нуклеотидной пары, кодирующей аминокислотные остатки 581-635 белка DPYD. Генотип AA связан с полным дефицитом DPYD [57]. Частичный дефицит функции DPYD связан с генотипом

AG. Аллель A был связан с тяжелой токсичностью фторпиримидинов в нескольких исследованиях, хотя их результаты не были признаны достаточными для разработки прогностической модели. Этот вариант был классифицирован как «неактивный» рабочей группой по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации фармацевтов, которая рекомендует снижение дозы фторпиримидинов на 50% или использование альтернативных схем лечения [58]. Дефицит DPYD выявляется у 39-61% пациентов с тяжелой токсичностью, что подчеркивает его важность как фактора риска развития тяжелой токсичности [59].

Meulendijks и соавт. представили мета-анализ восьми когортных исследований и четырех исследований с дизайном случай-контроль, в которых приняли участие 7365 пациентов с КРР [15]. Полиморфизмы *DPYD* rs55886062 и rs56038477 были существенно связаны с токсичностью, вызванной фторпиримидинами (OR = 4,4; 95% ДИ: 2,08 – 9,30; $p = 0,0001$). Ассоциация между rs1801158 и токсичностью, связанной с фторпиримидинами, не была признана статистически значимой (OR = 1,52; 95% ДИ: 0,86 – 2,70; $p = 0,15$). Варианты rs55886062 и rs56038477 имели устойчивые корреляции с желудочно-кишечной токсичностью (OR = 5,72; 95% ДИ: 1,40 – 23,33; $p = 0,015$ и OR = 2,04; 1,49 – 2,78; $p = 0,0001$, соответственно) и гематологической токсичностью (OR = 9,76; 95% ДИ: 3,03 – 31,48; $p = 0,00014$ и OR = 2,07; 95% ДИ: 1,17 – 3,68; $p = 0,013$, соответственно). Также было показано, что носительство *DPYD**2A и rs67376798 сильно связано с тяжелой токсичностью, связанной с фторпиримидинами (OR = 2,85; 95% ДИ: 1,75 – 4,62; и 3,02; 95% ДИ: 2,22 – 4,10; $p=0,0001$, соответственно).

В исследовании 2022 года Vožina и соавт. включили 503 пациента с солидными опухолями, получавших фторпиримидины [60]. Для каждого из протестированных полиморфизмов *DPYD* (rs2297595, rs1801160 и rs1801265) носители вариантных аллелей сопоставлялись с соответствующими контролями дикого типа. По результатам фармакогенетического тестирования у носителей аллельного варианта rs2297595 отмечено повышение вероятности развития НЯ класса ≥ 3 , в основном диареи и нейтропении (ОШ = 5,20; 95% ДИ: 1,88 – 14,3; $p = 0,001$). Схожие результаты продемонстрированы в исследовании 2022 года Medwid

с соавт., где у носителей аллельного варианта rs2297595 в течение всего периода ХТ отмечалось значительное повышение риска тяжелой токсичности класса ≥ 3 (ОШ = 1,38; 95% ДИ: 1,01 – 1,88; $p = 0,0405$) после поправки на возраст, пол и препарат для лечения (капецитабин или 5-ФУ) [61].

На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований по дозированию фторпиримидинов на основе фармакогенетического тестирования. По результатам мета-анализа, который был проведен в 2022 г. Glewis и соавт. было отобрано 17 исследований с включением 11 515 пациентов [62]. Изначальное снижение дозы фторпиримидинов у пациентов с мутацией в гене *DPYD* привело к снижению частоты общей токсичности 3-4 степени (ОР = 0,32; 95% ДИ: 0,27 – 0,39; $p < 0,00001$) и диареи 3-4 степени (ОР = 0,38; 95% ДИ: 0,24 – 0,61; $p < 0,0001$) по сравнению со стандартным режимом дозирования. В когортах фармакогенетического тестирования не было статистически значимых различий по частоте полного или частичного ответа на лечение (ОР = 1,31; 95% ДИ: 0,93 – 1,85; $p = 0,12$). Аналогичные результаты были получены в отношении стабилизации заболевания (ОР = 1,27; 95% ДИ: 0,66 – 2,44; $p = 0,47$).

В актуальных российских клинических рекомендациях в отношении рака ободочной кишки рассматривается возможность фармакогенетического тестирования по гену *DPYD* до начала терапии фторпиримидинами. Отсутствие строгих рекомендаций по рутинному применению фармакогенетического тестирования обуславливается редкостью минорных гомозиготных вариантов в указанной группе пациентов [2].

Одной из наиболее важных молекулярных мишеней 5-ФУ является тимидилатсинтаза (TYMS), которая катализирует превращение 20-дезокситуридин-50-монофосфата в 20-дезокситимидин-50-монофосфат, необходимый предшественник для репликации ДНК [63]. Ген *TYMS* содержит переменное число tandemных повторов, хотя описаны аллели, содержащие 2, 3, 4, 5 и 9 копий повторяющейся последовательности. Количество tandemных повторов опосредованно через влияние на эффективность трансляции определяет уровень активности фермента. Например, мРНК *TYMS* с последовательностью 3R имеет

большую эффективность трансляции, чем с последовательностью 2R [64]. Частота носительства аллельного варианта rs11280056 достигает 32% у европеоидов, 59% у афроамериканцев, 69% у азиатов [65].

Исследование, проведенное Schwab и соавт. в 2008 году, включило 683 пациентов с солидными опухолями, получавших монотерапию фторпиримидинами [66]. По результатам анализа выявлено повышение риска НЯ в 1,6 раза у пациентов с генотипом *TYMS* del/del (95% ДИ: 1,08 – 2,22; $p = 0,02$).

Наиболее важный механизм действия 5-ФУ включает образование комплекса 5-фтор-2-дезоксидеоксиуридин-5-монофосфата, *TYMS* и 5, 10-метилентетрагидрофолата, что подавляет активность *TYMS* и далее ингибирует синтез ДНК. Метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR*) катализирует превращение 5,10-метилена-ТНФ в 5-метилтетрагидрофолат. Полиморфизм *MTHFR* rs1801133, который способствует снижению активности фермента, приводит к накоплению 5,10-метилена-ТНФ и, как следствие, повышает стабильность троичного комплекса, способствуя развитию противоопухолевых эффектов [67]. Частота носительства аллельного варианта rs1801133 достигает 46% у европеоидов, 82% у афроамериканцев, 27% у азиатов [68].

В исследовании 2020 года Ramos-Esquivel и соавт. 50 пациентов с метастатическим КРР проспективно наблюдались в течение первых 4 циклов лечения на основе фторпиримидинов для оценки побочных эффектов [69]. Авторами выявлена повышенная вероятность развития анемии (ОШ = 1,69; 95% ДИ: 1,13 – 2,53; $p = 0,005$), нейтропении (ОШ = 2,27; 95% ДИ: 1,47 – 3,42; $p < 0,001$), тромбоцитопении (ОШ = 1,91; 95% ДИ: 1,30 – 2,70; $p < 0,001$), полинейропатии (ОШ = 1,77; 95% ДИ: 1,16 – 2,70; $p = 0,02$), диареи (ОШ = 1,69; 95% ДИ: 1,13 – 2,53; $p = 0,005$) у носителей аллельного варианта *MTHFR* rs1801133.

1.5 Распространенность в российской популяции пациентов фармакогенетических биомаркеров, определяющих результаты химиотерапии при опухолях ЖКТ

По мере накопления знаний в области фармакогенетики стали выявляться расово-этнические особенности в распространенности генетических полиморфизмов, при этом частота носительства полиморфных маркеров может существенно различаться у представителей разных рас и народов. Особенно важным это становится для таких многонациональных стран, как Российская Федерация, которая насчитывает 194 различные народности [70].

Н.Н. Тимошкина и соавт. в 2018 году [71] представили результаты генотипирования 94 европеоидных пациентов с КРР, в ходе которого не было выявлено носителей аллельного варианта *DPYD**2A. Не удалось выявить носителей данного аллельного варианта у 36 русских пациентов челябинской области [72]. В то же время, согласно данным Рудых З. А. и соавт. частота носительства аллельного варианта *DPYD**2A составила 11,9% у якутов и 17,3% у русских пациентов республики Саха [73]. При изучении генотипов 291 пациента из Новосибирска частота встречаемости аллельного варианта *DPYD* G735A составила 0,34% [74].

Частота носительства полиморфных маркеров генов *GSTP1* и *MTHFR* оценивалась у пациенток, страдающих раком молочной железы [75]. К примеру, частота носительства аллельного варианта *GSTP1* rs1695 составила 39,1%, аллельного варианта *MTHFR* rs1801133 – 40,3%.

Е.М. Пальцева и соавт. в 2015 году опубликовали результаты исследования, изучившего влияние ХТ на экспрессию белков *DPYD*, *XPB* и *ERCC1* в метастазах КРР в печени [76]. В ходе работы было установлено, что ХТ снижает экспрессию *ERCC1* ($p = 0,01$) и не влияет на экспрессию белка *XPB* ($p = 0,2$). Данные о частоте носительства аллельных вариантов исследуемых генов среди пациентов не представлены.

М.В. Немцова и соавт. в 2014 году представили результаты генотипирования *TYMS* у 80 пациентов с местно-распространенным раком желудка [77]. У 34%

установлен генотип 3R/3R, у 12 – 2R/2R, у 31 – 2R/3R. Согласно опубликованному исследованию отмечена повышенная частота метастазов в регионарных лимфоузлах у пациентов с генотипом 2R/2R ($p = 0,047$). При сопоставлении результатов генотипирования с различными типами РЖ по классификации Лорен установлено, что генотип -6/-6 статистически значимо чаще встречается при интестинальном типе ($p = 0,037$) и у пациентов с высоко- и умеренно дифференцированными аденокарциномами ($p = 0,015$).

Резюме

Опухоли ЖКТ характеризуются высокими показателями заболеваемости и смертности. Не менее чем у половины пациентов заболевание диагностируется на III-IV стадии, в результате чего лечение требует применения лекарственной противоопухолевой терапии. Схемы ХТ с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, которые являются стандартом лечения для указанных стадий, характеризуются высокой частотой НЯ, причем более 50% из них приходится на долю тяжелых НЯ.

Несмотря на отдельные успехи таргетной и иммунотерапии, степень персонализации классической цитотоксической терапии остается низкой. Имеются ограниченные данные об ассоциации различных конституциональных (пол, возраст, ECOG-статус и др.) и фармакогенетических (*DPYD*, *ERCC1*, *MTHFR* и др.) биомаркеров с эффективностью и токсичностью ХТ.

В то же время, вклад вышеуказанных биомаркеров в развитие токсичности или недостаточную эффективность лечения обычно оценивается без учета комплексной оценки состояния пациента. Именно поэтому с нашей точки зрения приоритетной задачей является разработка прогностической модели с учетом как конституциональных, так и фармакогенетических биомаркеров пациента.

Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования, направленного на улучшение результатов лечения пациентов с метастатическими опухолями желудочно-кишечного тракта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное обсервационное исследование выполнено на базе отделения химиотерапии №1 ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. Фармакогенетическое тестирование выполнялось на базе научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО методом аллельспецифичной ПЦР в реальном времени и лаборатории биологических микрочипов института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН.

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.

2.1 Дизайн исследования и критерии

В проспективное обсервационное исследование было включено 150 пациентов (55 – рак желудка, 95 – колоректальный рак), получавших лечение в отделении химиотерапии №1 ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ в 2021–2023 годах.

Критерии включения:

1. Письменно оформленное информированное согласие на участие в исследовании.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Подтвержденный гистологически рак желудка, толстой кишки.
4. Функциональный статус 0-2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status scale).
5. Отсутствие противоопухолевой лекарственной терапии в анамнезе
6. Наличие записи нативной фазы компьютерно-томографического исследования брюшной полости на электронном носителе давностью не более 1 месяца до запланированной даты начала лекарственной терапии.

Критерии не включения:

1. Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании или проведения ХТ.
2. Возраст <18 лет.
3. Медицинские или психиатрические состояния, которые ставят под угрозу способность пациента объективно оценивать физическое состояние и переносимость терапии.
4. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации.
5. Получение пациентом иммунотерапии.
6. Беременность или кормление грудью.

2.2 Обследование пациентов

До начала лекарственного противоопухолевого лечения все пациенты проходили комплексное обследование согласно действующим клиническим рекомендациям по лечению рака желудка, прямой кишки, ободочной кишки. Онкологический диагноз был установлен по результатам морфологического исследования. Первичное обследование включало: сбор жалоб и анамнеза, КТ органов грудной клетки, КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием для оценки распространенности заболевания, ЭКГ, ЭХО-КГ (по показаниям), общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ крови на RW, ВИЧ, Гепатиты В и С для исключения активного инфекционного процесса. По общему анализу крови перед первым курсом ХТ проводился расчет нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) как отношения абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов. Значение индекса ранжировалось по категориям ≤ 3 и >3 . Значение индекса >3 расценивалось как неблагоприятный фактор, ассоциированный с лабораторными признаками системного воспаления [78]. В процессе лечения проводился контроль лабораторных анализов и сбор жалоб перед каждым курсом

ХТ. Контрольное КТ для оценки эффективности проводимого лечения выполнялось каждые 3-4 курса ХТ.

2.3 Лечение пациентов

Курсы ХТ по схеме FOLFOX $\pm$ таргетная терапия проводились 1 раз в 14 дней. В подгруппе пациентов с раком желудка планировалось к проведению 9 курсов ХТ первой линии с последующим динамическим наблюдением или поддерживающей монокимиотерапией фторпиримидинами до прогрессирования или непереносимой токсичности. В подгруппе пациентов с раком толстой кишки в рамках первой линии лечения планировалось 8 курсов химиотаргетной терапии по схеме FOLFOX с последующим переходом на поддерживающую химиотаргетную терапию по схеме De Gramont до прогрессирования или непереносимой токсичности.

2.4 Характеристика клинических подгрупп, включенных в исследование

Средний возраст в общей выборке пациентов составил 66 ± 9 (33 – 84) лет, мужчин было 93 (62%). Все пациенты получали первую линию лекарственной противоопухолевой терапии по поводу впервые выявленной у них IV стадии заболевания. 143 (95%) пациентов начали ХТ по схеме FOLFOX $\pm$ таргетная терапия, 7 (5%) пациентов начали лечение по схеме XELOX с последующей имплантацией подкожной венозной порт-системы и переходом на схему FOLFOX $\pm$ таргетная терапия. Основные характеристики пациентов с опухолями желудка и толстой кишки представлены в таблице 1.

При сравнении характеристик исследуемых популяций можно отметить статистически значимое преобладание низкодифференцированных опухолей в группе рака желудка (61,8% vs 9,5%; $p < 0,05$). Также следует отметить, что в группе рака желудка отмечалась значимо большая потеря массы тела с момента дебюта заболевания, что свидетельствует о большей частоте развития кахексии при этом

заболевании (13,9% vs 9,84%; $p < 0,05$). Остальные характеристики популяции не имели статистически значимых различий между группами.

Таблица 1 – Основные клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, n(%)

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

При раке желудка определяли гиперэкспрессию гена *HER2-neu* у 43 пациентов. Таргетная анти-HER2 терапия препаратом трастузумаб проводилась 4 пациентам с выявленной гиперэкспрессией (9,3%). При раке толстой кишки молекулярно-генетическое исследование проведено у 84 пациентов: мутации в генах *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* выявлены у 35 (41,7%), 4 (4,8%) и 3 (3,6%) больных,

соответственно. Таргетная терапия использовалась у 56 пациентов: 32 получали бевацизумаб, 13 – панитумумаб, 11 – цетуксимаб. Таким образом, антиангиогенную терапию получало всего 33,7% пациентов, анти-EGFR-препараты – 25,3% больных.

2.5 Метод оценки состава тела пациентов на основе анализа данных компьютерной томографии

По аксиальному срезу, выполненному на уровне тела третьего поясничного позвонка, определяется площадь (см^2) мышечной ткани. Для этого после выделения на изображении (вручную либо с помощью специализированного программного обеспечения) всех поперечнополосатых мышц рассчитывается их площадь [13]. Информация представлена на рисунке 1.

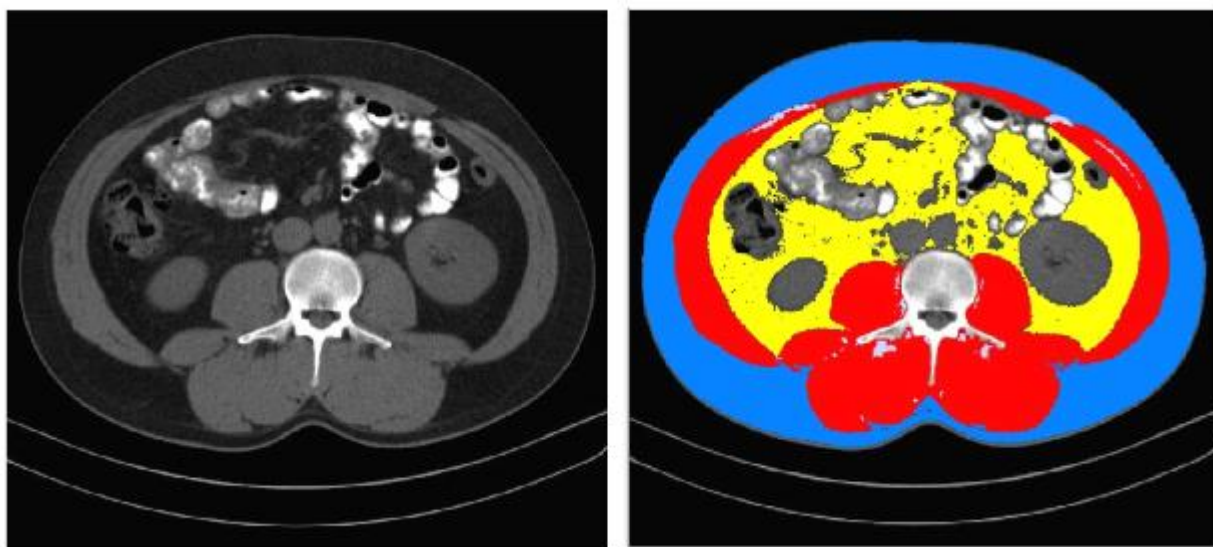
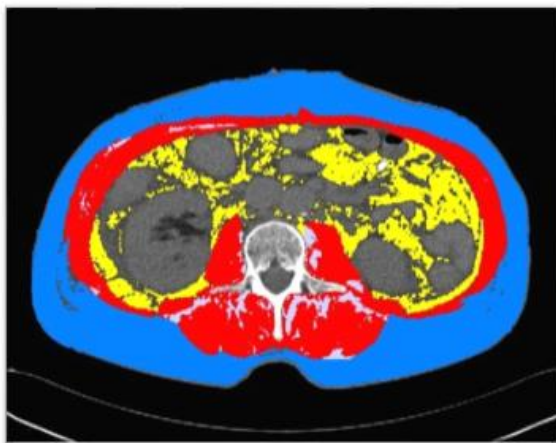


Рисунок 1 – Пример выделения на КТ-снимке поперечнополосатых мышц

Диапазон единиц Хаунсфилда (HU) для скелетных мышц составляет от 150 до 29 HU. Отношение полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента является «скелетно-мышечным индексом L3» (СМИ L3). Пороговыми значениями СМИ L3, ниже которых состояние пациента расценивается как саркопения, считают $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин – критерии Prado и соавт [12].

При этом саркопения может наблюдаться даже у пациентов с нормальным или повышенным ИМТ [75-77]. Пример представлен на рисунке 2.

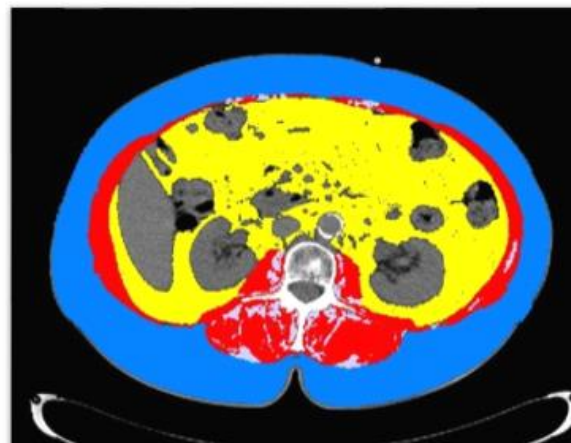


Пациентка 74 года

Рак желудка IV стадия

ИМТ 22,9 кг/м²

СМИ L₃ 41 см²/м² (пороговое значение для саркопии – ниже 38,5 см²/м²).



Пациентка 66 лет

Рак желудка IV стадия

ИМТ 27,7 кг/м²

СМИ L₃ 28,9 см²/м² (пороговое значение для саркопии – ниже 38,5 см²/м²)

Рисунок 2 – Клинический пример диагностики саркопии по данным КТ

2.6 Метод оценки силы мышц методом динамометрии

Оценка мышечной силы рук проводилась с помощью кистевого динамометра (рисунок 3).



Рисунок 3 – Динамометр медицинский электронный ручной

Пациент выполнял 3 сжатия на максимальную силу при выпрямленной и отведенной руке по очереди для каждой руки (рисунок 4).



Рисунок 4 – Пример оценки силы мышц методом динамометрии

Выбиралось среднее арифметическое трех измерений. Дефицит мышечной силы диагностировался при показателях <27 у мужчин и <16 у женщин согласно критериям Европейской рабочей группе по саркопении у пожилых людей (EWGSOP2) [29].

2.7 Метод фармакогенетического тестирования с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени

Для отбора генов-кандидатов в исследование использовали базу данных PharmGKB [82]. Были выбраны наиболее изученные гены, ассоциированные с метаболизмом 5-ФУ и оксалиплатина. Наибольшее количество исследований доступно для гена *DPYD* (rs2297595 и rs75017182) – 474, 51 для *TYMS* (rs11280056), 35 для *MTHFR* (rs1801133), 20 для *ERCC1* (rs3212986 и rs11615) и 20 для *GSTP1* (rs1695). Отдельно для анализа был взят аллельный вариант *XPC* (rs2228001), не изучавшийся ранее применительно к препарату оксалиплатин.

2.8 Метод фармакогенетического тестирования с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени

Методом ПЦР определяли аллельные варианты *GSTP1* (rs1695) и *ERCC1* (rs11615).

Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК- амплификаторах «DTlite» компании «ДНК- Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с программным обеспечением CFX Manager компании Bio-Rad (США), 2014 года выпуска и наборы "SNP- Скрин" ЗАО «Синтол» (Россия) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Лаборатория ПЦР НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО Минздрава России

Использовались два аллель-специфичных зонда, которые позволяют отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции. Процесс выделения ДНК проводился с помощью реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» и «ДНК-сорб». Проведение аллель-специфичной ПЦР проводилось с выделенной

геномной ДНК пациентов. С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации с аллель-специфичными зондами.

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров генов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с помощью готовых закрытых коммерческих наборов (ЗАО «Синтол», Россия; Thermo Fisher Scientific, USA) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа амплификации включает в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем денатурация при 95°C – 10 секунд и отжиг при 60°C – 30 секунд в течение 50 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM, HEX или FAM и HEX (рисунок 6).

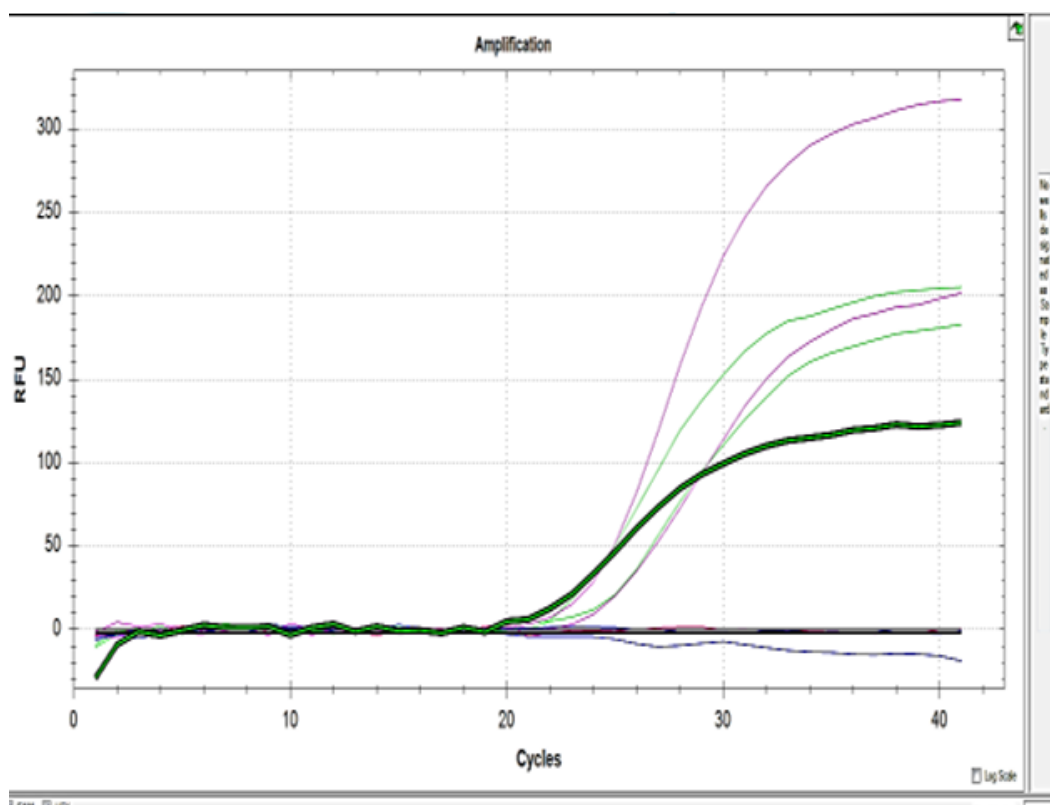


Рисунок 6 – Пример сигнала флуоресценции

Результаты анализа по определению однонуклеотидных генетических полиморфизмов, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три

типа заключений: нормальная гомозигота с генотипом X/X , гетерозигота с генотипом X/Y , мутантная гомозигота с генотипом Y/Y .

2.9 Метод фармакогенетическое тестирования с использованием аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор»

Специализированный микрочип (рисунок 7), используемый в исследовании, был валидирован [79-80] на предварительно секвенированных образцах ДНК, содержащих анализируемые полиморфизмы *DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986).



Рисунок 7 – Внешний вид биологического микрочипа

Синтез олигонуклеотидов и изготовление микрочипов

Олигонуклеотиды для иммобилизации и праймеры для амплификации были синтезированы на автоматическом синтезаторе 394 DNA/RNA synthesizer («Applied Biosystems», США). Зонды для гибридизации содержали спейсер со свободной

аминогруппой “3’-Amino-Modifier C7 CPG 500” («Glen Research», США) для последующей сополимеризации с компонентами гидрогеля. Олигонуклеотиды были разработаны с помощью программного обеспечения «Oligo 6» («Molecular Biology Insights») и «Bioedit» [85].

Амплификация образцов ДНК и гибридизация на микрочипе

Подготовку образцов для гибридизации на микрочипе осуществляли путем проведения двустадийной мультиплексной ПЦР. В состав реакционной смеси с конечным объемом 33 мкл входили 3,3 мкл 10 × ПЦР-буфера («Qiagen», Germany), 5,1 мМ MgCl₂ (Qiagen), 0,25 мМ каждого dATP, dCTP, dGTP; 0,125 мМ dUTP и 0.125 dTTP, (Qiagen); 2,5 Ед. Taq DNA polymerase (Qiagen), 1 мкл смеси праймеров и не менее 10 нг геномной ДНК. Амплификацию проводили на термоциклере DYAD 220 Peltier Thermal Cycler («MJ Research», США). Реакционную смесь инкубировали при 95°C в течение 10 мин, затем выполняли 25 циклов со следующим температурно-временным режимом: 95°C – 30 с, 70°C – 30 с, 72°C – 30 с и 49 циклов с режимом 95°C – 30 с, 54°C – 30 с, 72°C – 30 с. Конечную инкубацию проводили в течение 5 мин при 72°C.

В результате второй стадии ПЦР получали преимущественно одноцепочечные флуоресцентно-меченные фрагменты целевых генов, используемые для последующей гибридизации на микрочипе.

Гибридизацию проводили путем добавления 33 мкл продукта амплификации к 9 мкл буфера, содержащего 4 М гуанидина тиоцианата, 0,2 М HEPES, pH 7,5 и 20 мМ ЭДТА («Sigma-Aldrich», США). Полученную смесь вносили в гибридизационную камеру биочипа и инкубировали в течение 6 ч при 37°C. После гибридизации микрочип дважды промывали дистиллированной водой в течение 30 с при 37°C и высушивали.

Регистрация флуоресцентного изображения

Регистрацию результатов гибридизации осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Чипдетектор» («Биочип-ИМБ», Россия) (рисунок 8). Интерпретацию результатов осуществляли при помощи программного обеспечения «Imageware», входящего в состав комплекса.

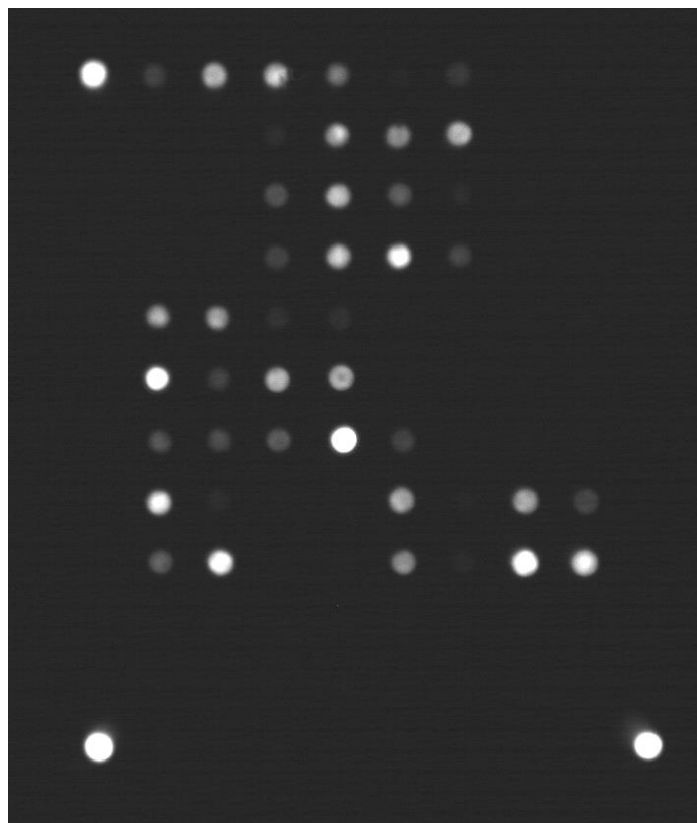


Рисунок 8 – Пример флуоресцентного изображения

Секвенирование

Достоверность определения генотипов для каждого случая полиморфизма была подтверждена секвенированием на автоматическом секвенаторе ABI Prism Genetic Analyser 3100 («Applied Biosystems», США).

Принцип анализа на биологическом микрочипе основан на разнице в интенсивности сигналов от совершенных и несовершенных дуплексов, образуемых между флуоресцентно-меченным продуктом амплификации целевого фрагмента гена и олигонуклеотидным зондом, иммобилизованным в ячейке микрочипа. Для каждой пары зондов на каждую конкретную мишень, пороги выверяются экспериментально на контрольных просеквенированных образцах, затем подтверждаются статистически (рисунок 9).

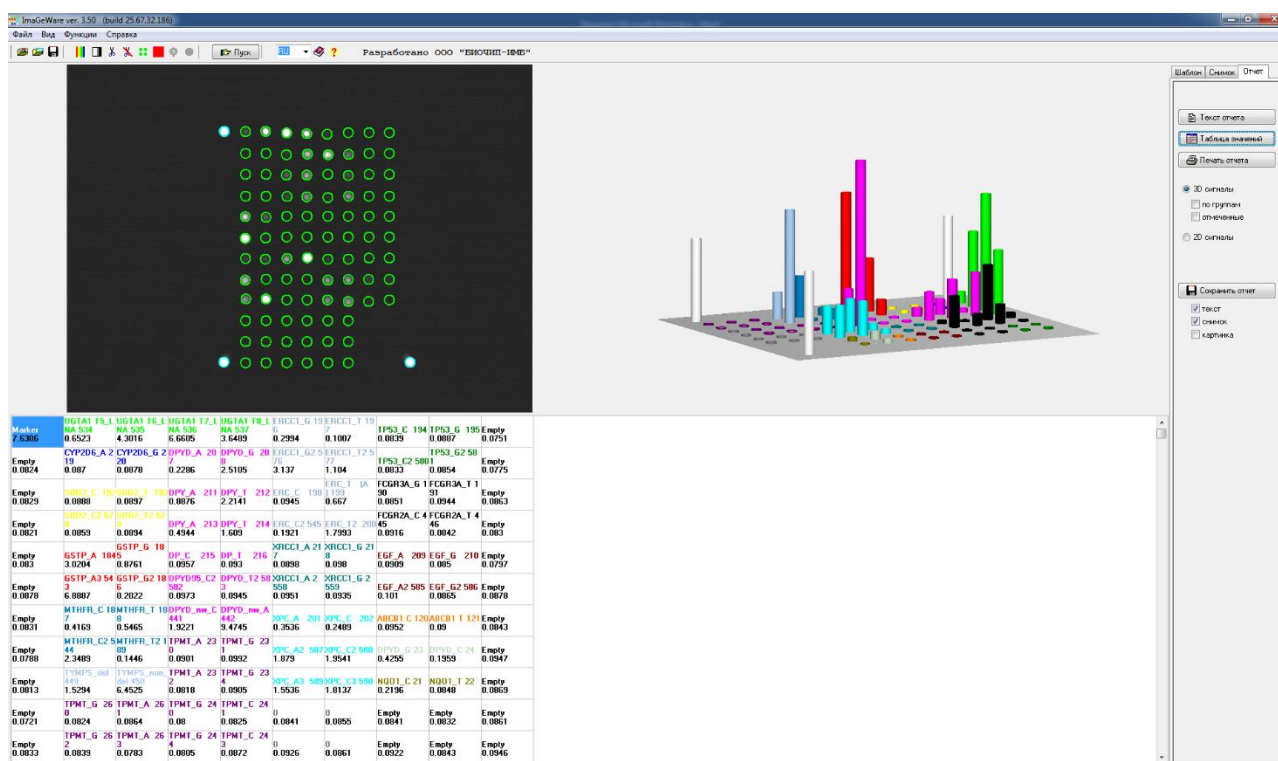


Рисунок 9 – Пример регистрации результатов гибридизации на аппаратно-программном комплексе «Чипдетектор»

2.10 Критерии оценки эффективности противоопухолевого лечения

Основной конечной точкой исследования в отношении эффективности ХТ являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП) – интервал времени от начала лечения до даты прогрессирования болезни или смерти пациента по любой причине, и общая выживаемость (ОВ) – интервал времени от начала лечения до даты смерти пациента по любой причине.

Степень выраженности нежелательных явлений, возникших на фоне противоопухолевого лечения оценивалась по шкале токсичности согласно критериям NCI CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2017) [86].

2.11 Методы основного статистического анализа результатов исследования

База данных формировалась при помощи MS Excel. На преаналитическом этапе все манипуляции с базой данных осуществлялись в программах Microsoft Office Access.

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBMS 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).

Для подготовки материала использовались базовые методы дескриптивной статистики. Описательная статистика для качественных данных приводилась в виде количества пациентов, обладающих исследуемым признаком, и доли размера этой подгруппы пациентов в общей группе, выраженной в процентах n ($n\%$) или $n\%$ (n). Для анализа переменных в базе данных использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики.

Для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению использовались критерии Шапиро-Уилка (при количестве переменных менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при количестве переменных более 50).

Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$) при отсутствия нормального распределения.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

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.

Результаты считались статистически значимыми при достижении уровня $p\text{-value} < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Показатели выживаемости и токсичности в исследуемой популяции

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.

Медиана количества курсов ХТ 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 дозы препаратов в процессе лечения. Среди указанных пациентов медиана курса лечения, на котором проводилась редукция дозы, составила $4,5 \pm 3,8$ (1 – 29). У 19 (13%) пациентов проведена изначальная редукция дозы с первого курса ХТ в виду астенизации на момент начала лечения (ECOG 2) или наличия сопутствующей кардиальной патологии (редукция болюсного 5-ФУ). Среди указанных 19 пациентов у 6 (31%) потребовалась повторная редукция дозы на последующих курсах. Среди пациентов, начавших лечение в полных дозах, последующая редукция была выполнена у 52 (40%) человек. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристики дозоинтенсивности лечения, n(%)

Показатель	Рак желудка (n = 55)	Колоректальный рак (n = 95)	p-value
Задержка лечения	19 (34,5%)	31 (32,6%)	0,858
Задержка лечения в днях	$5,1 \pm 9,39$ (0 – 42)	$6,17 \pm 12,5$ (0 – 60)	0,564
Редукция дозы	27 (49,1%)	44 (46,3%)	0,865
Исходная редукция дозы	9 (16,4%)	10 (10,5%)	0,317

Анализ показал, что медиана ВБП составила 8,6 месяцев (95% ДИ: 7,2 – 10,1). У 25% пациентов (75-й перцентиль) ВБП не превышала 4,7 месяцев (95% ДИ: 3,9

– 5,9 месяца). Также у 25% пациентов (25-й процентиль) показатель ВБП составил 18 месяцев (95% ДИ: 13,3 – ∞ месяц). Результаты представлены на рисунке 10.

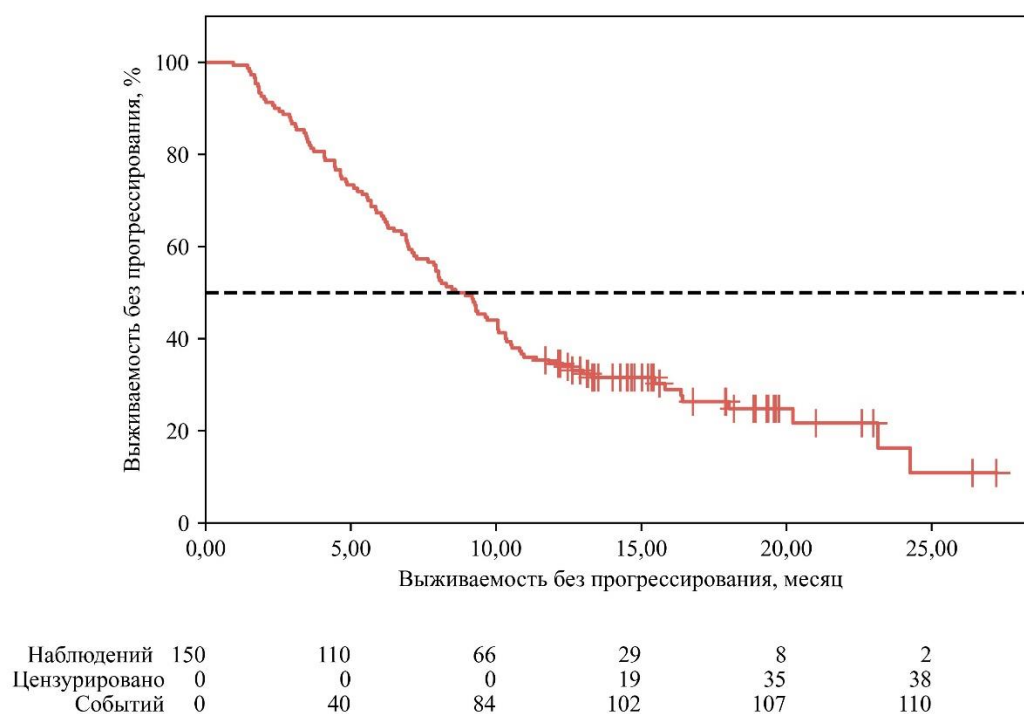


Рисунок 10 – Выживаемость без прогрессирования в исследуемой популяции, месяцы

Различия ВБП в зависимости от локализации были статистически значимы ($p = 0,046$). Анализ показал, что медиана ВБП в группе рака желудка составила 7,92 месяца (95% ДИ: 5,10 – 9,27), медиана ВБП в группе КРР составила 9,70 месяца (95% ДИ: 7,27 – 12,30) (рисунок 11). Риск прогрессирования заболевания у пациентов с КРР был ниже в 1,49 раза ($OR = 0,67$; 95% ДИ: 0,46 – 0,99; $p = 0,043$).

Медиана ОВ составила 17,19 месяцев (95% ДИ: 12,13 – 21,11). У 25% пациентов (75-й процентиль) ОВ составила 8,02 месяцев (95% ДИ: 5,98 – 9,21). У 25% пациентов (25-й процентиль) ОВ не была достигнута. Результаты представлены на рисунке 12.

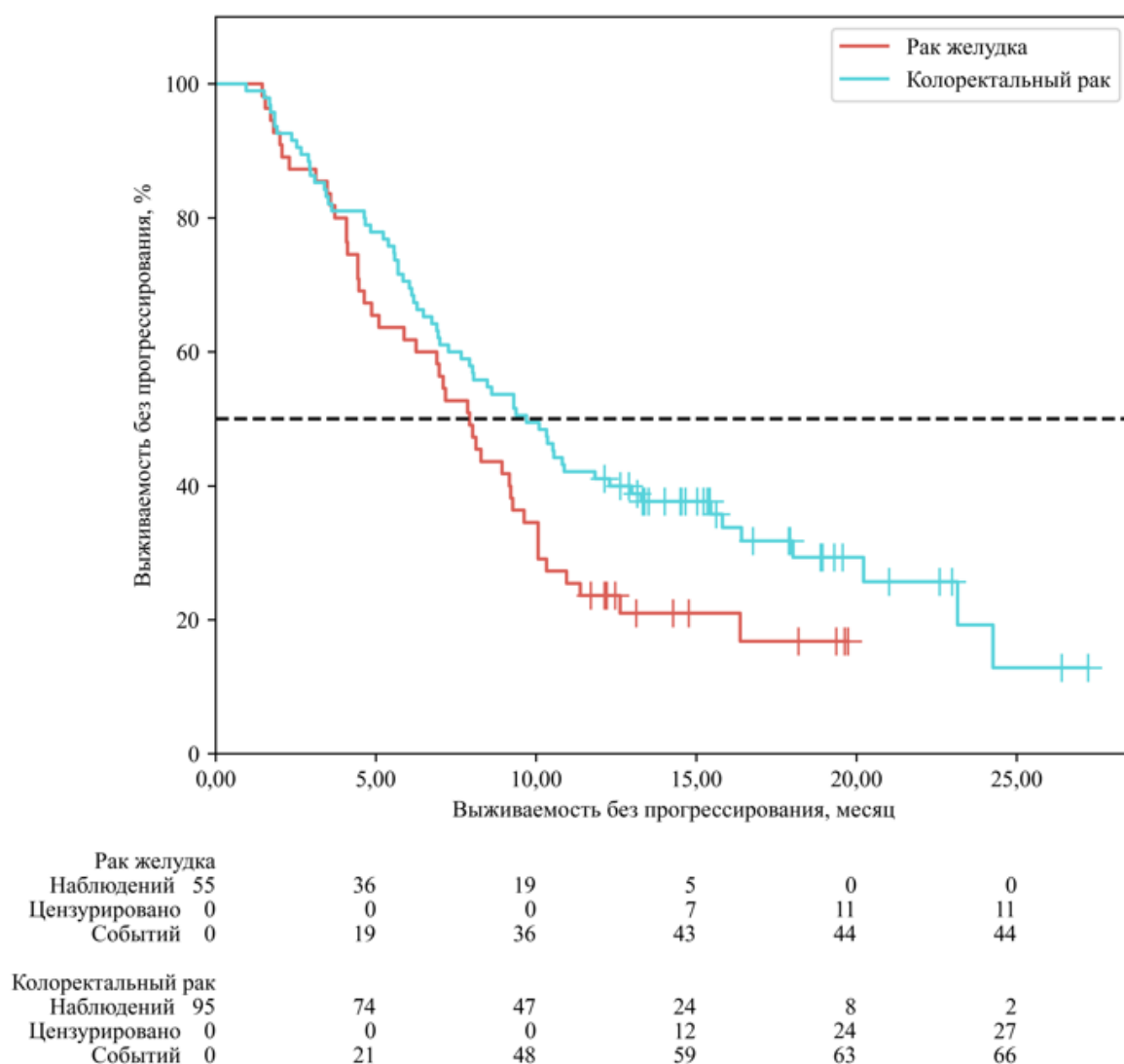


Рисунок 11 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от локализации опухоли, месяцы

Различия ОВ в зависимости от локализации были статистически значимы ($p = 0,003$). Анализ показал, что медиана ОВ в группе рака желудка составила 11,38 месяца (95% ДИ: 8,65 – 13,35), медиана ОВ в группе КРР составила 21,11 месяца (95% ДИ: 17,19 – ∞). Риск смерти у пациентов с КРР был ниже в 1,97 раза ($OR = 0,51$; 95% ДИ: 0,33 – 0,80; $p = 0,003$).

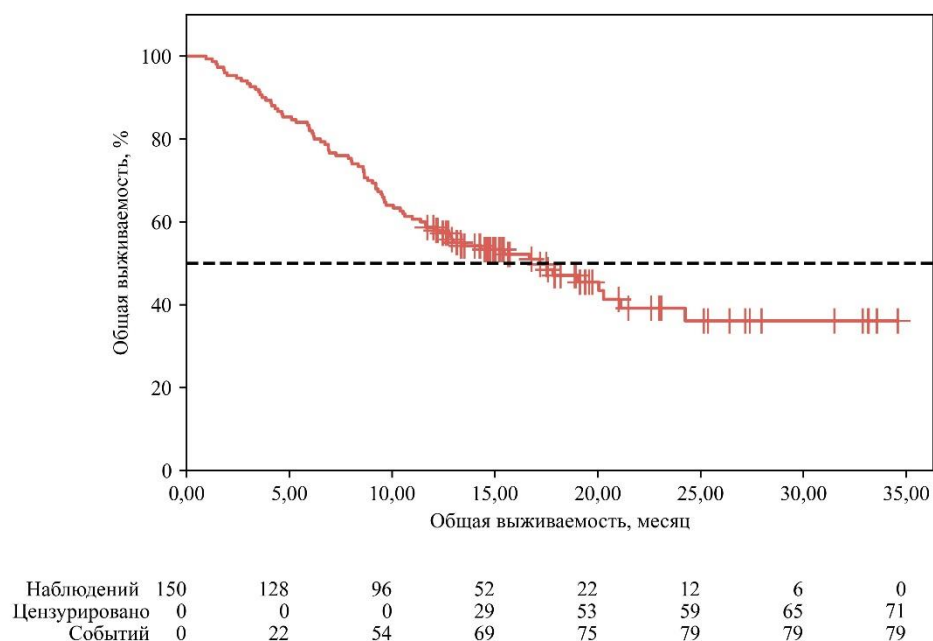


Рисунок 12 – Общая выживаемость в исследуемой популяции, месяцы

Учитывая выявленные статистически значимые различия в показателях выживаемости в зависимости от локализации опухоли, анализ влияния биомаркеров на выживаемость проводился отдельно для рака желудка и толстой кишки.

3.1.2 Токсичность на протяжении лечения

В процессе лечения НЯ 3-4 степени зарегистрированы у 78 (52%) пациентов, в том числе: анемия – 4 (2,6%) пациентов, тромбоцитопения – 6 (4%), нейтропения – 34 (22%), печеночная – 1 (1%), эметогенная – 3 (2%), гастроинтестинальная – 3 (2%), астения – 7 (5%) (таблица 3). Случаев смертельной токсичности, напрямую ассоциированной с лекарственным противоопухолевым лечением, не зарегистрировано (таблица 3).

Что касается НЯ всех степеней, отмечено развитие анемии у 45 (30%) пациентов, при этом у 72 (48%) пациентов анемия диагностирована на момент начала лечения. Тромбоцитопения зарегистрирована у 43 (29%) пациентов,

нейтропения – 83 (55%), печеночная токсичность – 91 (61%), при этом у 22 (15%) пациентов отмечены лабораторные отклонения печеночных показателей на момент начала лечения. Эметогенная токсичность развилась у 83 (55%) пациентов, гастроинтестинальная – у 46 (31%) пациентов, астенизация – у 117 (78%) пациентов.

Таблица 3 – Токсичность ХТ на протяжении лечения

Степень Токсичность	Нет	1-2 степень	3-4 степень
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%)

У 55 (37%) пациентов развилась тяжелая токсичность, не входящая в описанные выше группы. Из них у 12 (8%) – астенизация с развитием синкопальных состояний, у 10 (6,6%) – декомпенсация кишечной непроходимости или кровотечение из опухоли, сердечно-сосудистые осложнения, включая артериальную гипертензию – 18 (12%), кожная токсичности на фоне анти-EGFRтерапии – 5 (3,3%), нарушение функции почек – 5 (3,3%), тромбозы – 5 (3,3%).

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

3.1.3 Токсичность после первого курса химиотерапии

После первого курса ХТ НЯ 3-4 степени 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. Информация по токсичности после первого курса ХТ представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Токсичность после первого курса ХТ, n(%)

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%)

Тромбоцитопения 1 степени отмечена у 7 (5%) пациентов. У 18 (12%) пациентов развилась нейтропения, при этом у 6 (4%) – тяжелая нейтропения.

Гепатологическая токсичность зарегистрирована у 15 (10%) пациентов, эметогенная у 55 (37%), гастроинтестинальная – у 21 (14%) пациентов, тяжелой токсичности указанных групп не отмечено.

Астенизация на фоне лечения развилась у 71 (47%) пациентов, при этом у 2 (1,3%) отмечена астения 3 степени.

3.2 Частота носительства полиморфизмов генов

Результаты фармакогенетического тестирования представлены в таблице 5.

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.

Таблица 5 – 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			

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 популяции, что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

3.3 Влияние фармакогенетических биомаркеров на выживаемость

В ходе проведенного анализа было установлено влияние фармакогенетических биомаркеров *ERCC1* rs3212986 и *TYMS* rs11280056 на эффективность лекарственной противоопухолевой терапии, выраженной в показателях выживаемости, рисках прогрессирования и смерти. Как было показано ранее, частота встречаемости аллельного варианта *ERCC1* rs3212986 в исследуемой популяции составила 23%, частота встречаемости *TYMS* rs11280056 – 25%.

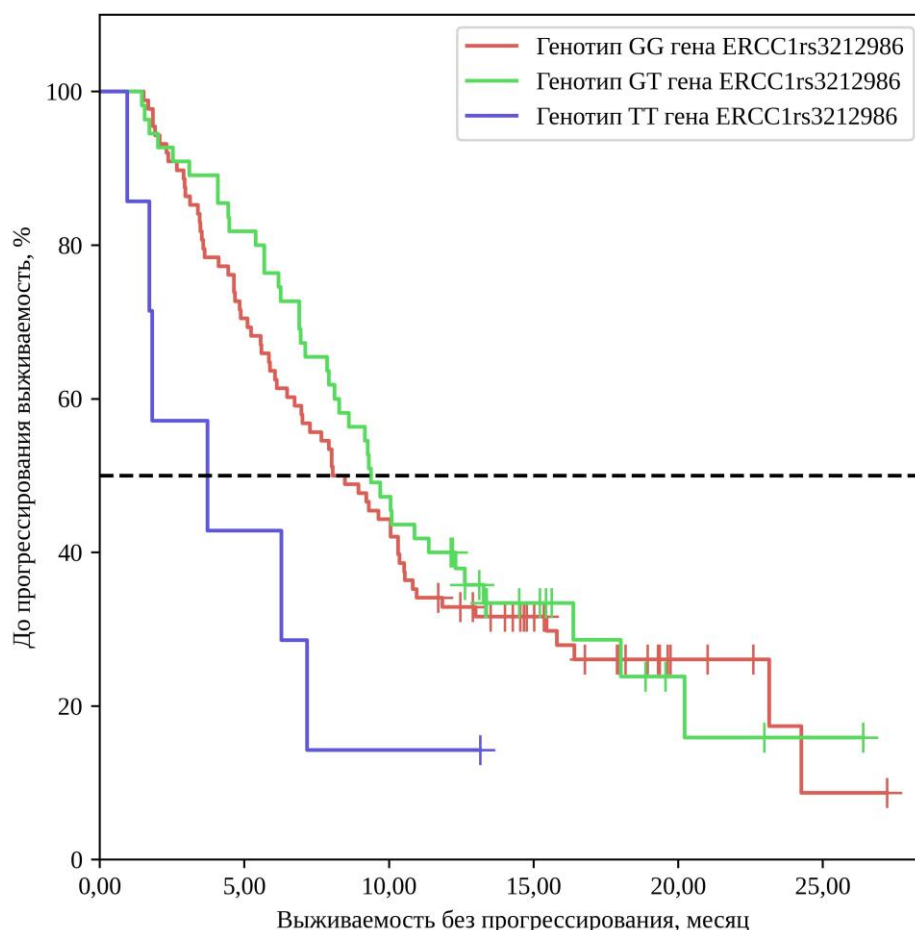
В общей популяции пациентов анализ показал, что медиана ВБП в группе генотипа GG (88 пациентов) гена *ERCC1* rs3212986 составила 8,05 месяцев (95% ДИ: 6,48 – 10,32), медиана ВБП в группе генотипа GT (55 пациентов) гена *ERCC1* rs3212986 составила 9,37 месяцев (95% ДИ: 7,86 – 12,62), медиана ВБП в группе генотипа TT (7 пациентов) гена *ERCC1* rs3212986 составила 3,72 месяца (95% ДИ: 0,95 – 7,17). Результаты представлены на рисунке 13.

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 подгруппе пациентов с раком желудка анализ показал, что медиана ВБП в группе генотипа GG гена *ERCC1* rs3212986 (28 пациентов) составила 8,94 месяца (95% ДИ: 4,87 – 10,32), медиана ОВ в группе генотипа GT гена *ERCC1* rs3212986 (23 пациента) составила 7,92 месяца (95% ДИ: 4,47 – 9,27), медиана ВБП в группе генотипа TT гена *ERCC1* rs3212986 (4 пациента) составила 1,81 месяца (95% ДИ: 1,71 – 7,17).

Различия ВБП были статистически значимы ($p = 0,034$).

Риски прогрессирования заболевания у пациентов с раком желудка и генотипом TT гена *ERCC1* rs3212986 увеличивались в 5,57 раза (95% ДИ: 1,81 – 17,20; $p = 0,003$).

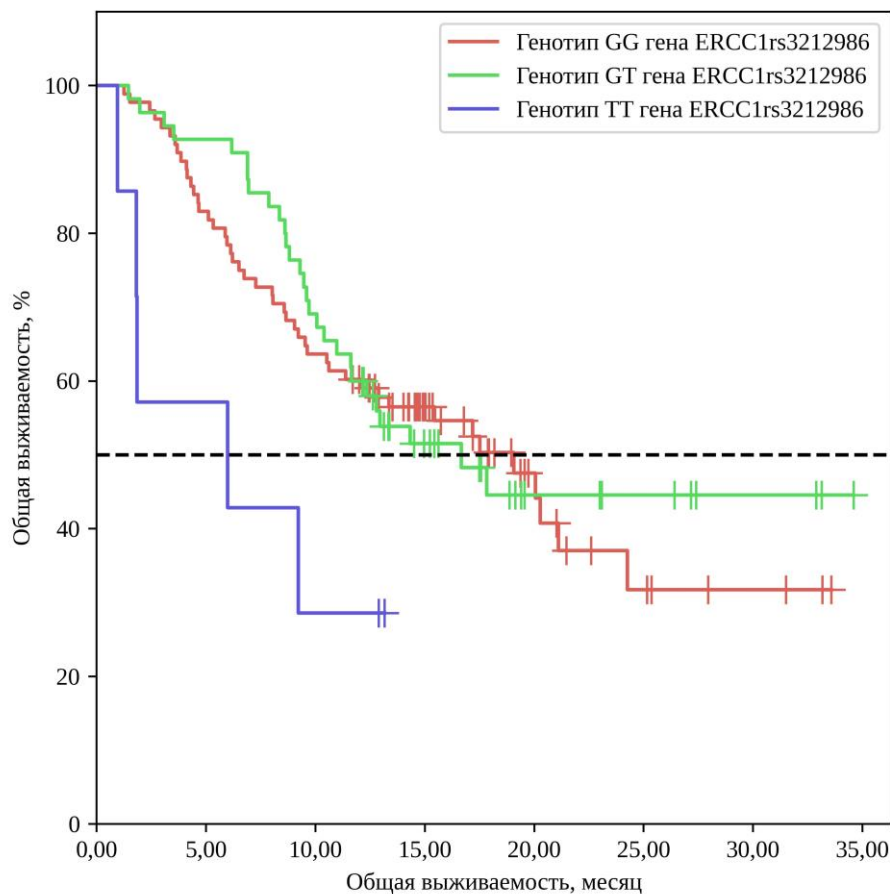


Генотип GG гена ERCC1rs3212986						
Наблюдений	88	62	39	19	5	1
Цензурировано	0	0	0	9	20	22
Событий	0	26	49	60	63	65
Генотип GT гена ERCC1rs3212986						
Наблюдений	55	45	26	10	3	1
Цензурировано	0	0	0	9	14	15
Событий	0	10	29	36	38	39
Генотип TT гена ERCC1rs3212986						
Наблюдений	7	3	1	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	1	1	1
Событий	0	4	6	6	6	6

Рисунок 13 – Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от фармакогенетического биомаркера *ERCC1* rs3212986, месяцы

В общей популяции пациентов влияние аллельного варианта ТТ 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 ОВ в группе генотипа GG гена *ERCC1* rs3212986 (88 пациентов) составила 19,07 месяцев (95% ДИ: 11,38 – 24,26), медиана ОВ в группе генотипа GT гена *ERCC1* rs3212986 (55 пациентов) составила 16,67

месяцев (95% ДИ: 10,98 – ∞), медиана ОВ в группе генотипа ТТ гена *ERCC1* rs3212986 (7 пациентов) составила 5,98 месяцев (95% ДИ: 0,95 – ∞). Результаты представлены на рисунке 14. Различия ОВ не были статистически значимы ($p = 0,135$).



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

В подгруппе пациентов с раком желудка анализ показал, что медиана ОБ в группе генотипа GG гена *ERCC1* rs3212986 (28 пациентов) составила 12,89 месяца (95% ДИ: 5,88 – ∞), медиана ОБ в группе генотипа GT гена *ERCC1* rs3212986 (23 пациента) составила 11,61 месяца (95% ДИ: 8,81 – 16,67), медиана ОБ в группе генотипа TT гена *ERCC1* rs3212986 (4 пациента) составила 1,84 месяца (95% ДИ: 1,81 – 9,21).

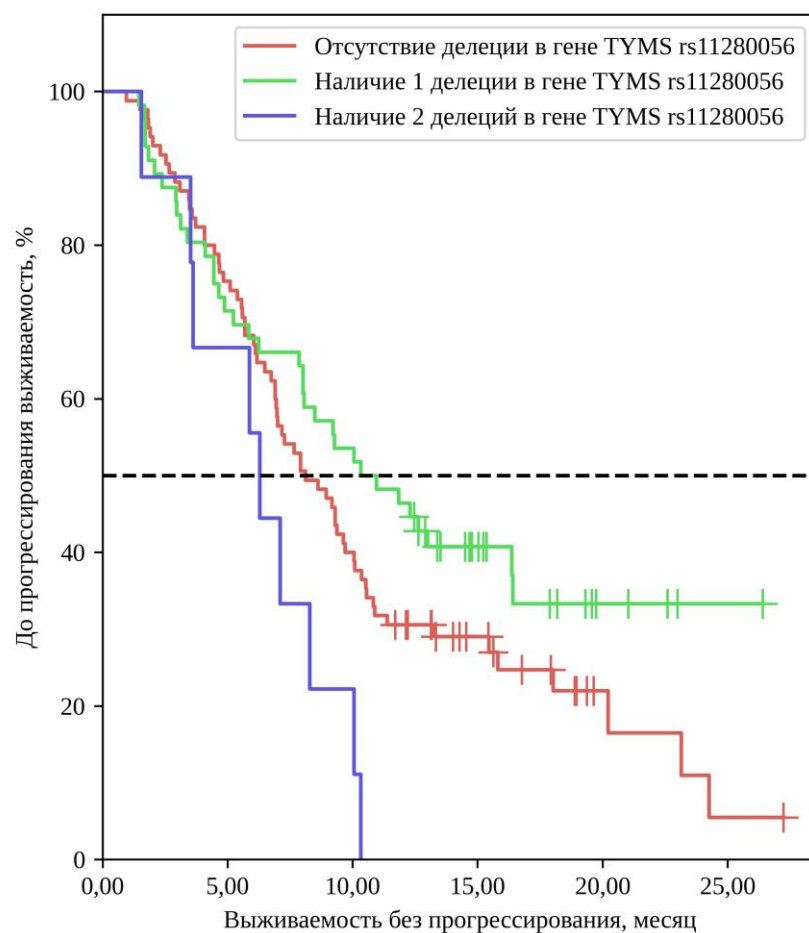
Различия ОБ были статистически значимы ($p = 0,039$). Риски смерти у пациентов с раком желудка и генотипом TT гена *ERCC1* rs3212986 увеличивались в 5,70 раза (95% ДИ: 1,80 – 18,04; $p = 0,003$).

В общей популяции пациентов анализ показал, что медиана ВБП в группе отсутствия делеций в гене *TYMS* rs11280056 (85 пациентов) составила 8,12 месяцев (95% ДИ: 6,90 – 10,06), медиана ВБП в группе наличия 1 делеции в гене *TYMS* rs11280056 (56 пациентов) составила 10,32 месяцев (95% ДИ: 8,02 – 16,4), медиана ВБП в группе наличия 2 делеций в гене *TYMS* rs11280056 (9 пациентов) составила 6,28 месяцев (95% ДИ: 1,55 – 10,06). Различия в ВБП были статистически значимы ($p = 0,031$). Результаты представлены на рисунке 15.

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

В подгруппе пациентов с КРР, анализ показал, что медиана ВБП в группе пациентов с отсутствием делеций в гене *TYMS* rs11280056 (57 пациентов) составила 9,30 месяца (95% ДИ: 6,74 – 10,55), медиана ВБП в группе пациентов с наличием 1 делеции в гене *TYMS* rs11280056 (35 пациентов) составила 16,41 месяца (95% ДИ: 8,05 – ∞), медиана ВБП в группе пациентов с наличием 2 делеций в гене *TYMS* rs11280056 (3 пациента) составила 3,62 месяца (95% ДИ: 3,52 – 6,28).

Различия ВБП были статистически значимы ($p = 0,017$). Риски прогрессирования заболевания у пациентов с КРР и наличием 2 делеций в гене *TYMS* rs11280056 увеличивались в 3,36 раза (95% ДИ: 1,01 – 11,21; $p = 0,049$).



Отсутствие делеции в гене TYMS rs11280056

Наблюдений	85	64	34	15	4	1
Цензурировано	0	0	0	10	18	18
Событий	0	21	51	60	63	66

Наличие 1 делеции в гене TYMS rs11280056

Наблюдений	56	40	30	14	4	1
Цензурировано	0	0	0	9	17	20
Событий	0	16	26	33	35	35

Наличие 2 делеций в гене TYMS rs11280056

Наблюдений	9	6	2	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0
Событий	0	3	7	9	9	9

Рисунок 15 – Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от фармакогенетического биомаркера *TYMS* rs11280056, месяцы

3.4 Влияние фармакогенетических биомаркеров на токсичность

3.4.1 Зависимость развития нейтропении от носительства фармакогенетических биомаркеров

Как было указано ранее, в процессе лечения у 33% пациентов развилась нейтропения 1-2 степени, у 22% – нейтропения 3-4 степени. При этом уже после первого курса отмечено развитие нейтропении у 12% пациентов, в том числе тяжелой нейтропении у 4%.

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 нейтропении 3-4 степени на протяжении лечения (39,3% против 17,6%; p = 0,015). Результаты представлены на рисунке 16.

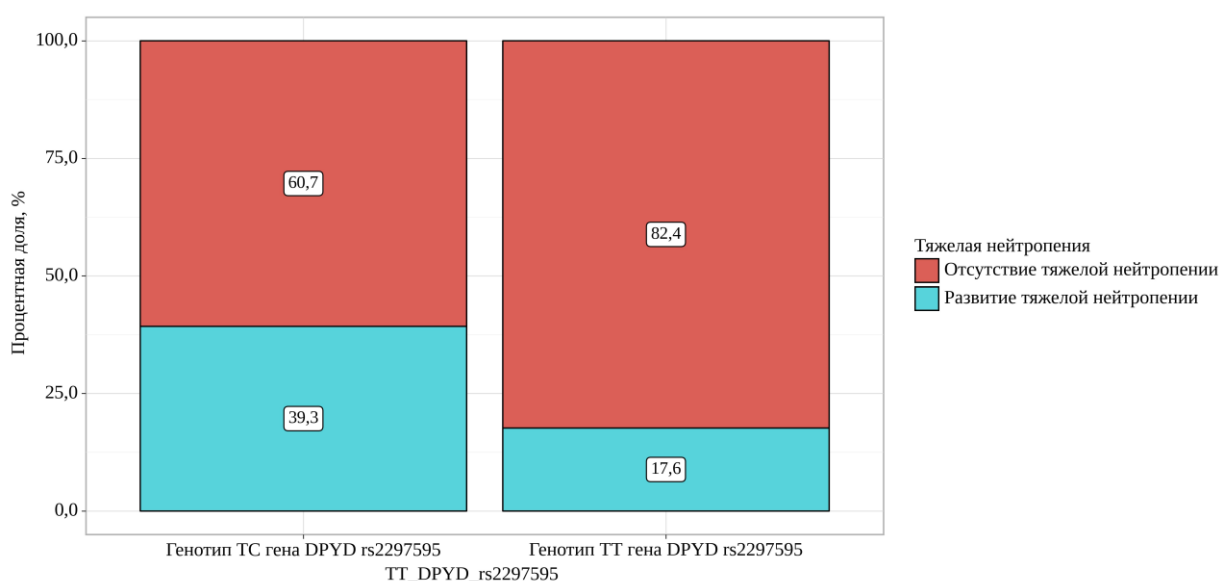


Рисунок 16 – Частота развития тяжелой нейтропении в зависимости от генотипа *DPYD* rs2297595

Шансы развития нейтропении 3-4 степени 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; $p = 0,015$).

3.4.2 Зависимость развития тромбоцитопении от носительства фармакогенетических биомаркеров

После 1 курса лечения отмечено развитие тромбоцитопении 1-2 степени у 7 (5%) пациентов. При анализе токсичности за все курсы лечения тромбоцитопения 1-2 степени развилась у 37 (25%) пациентов, тяжелая тромбоцитопения у 6 (4%).

Согласно полученным данным, генотип GG гена *ERCC1* rs11615 ассоциировался с развитием тромбоцитопении (47,4% против 25,4%; $p = 0,01$), 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; $p = 0,027$). Результаты представлены на рисунках 17–18.

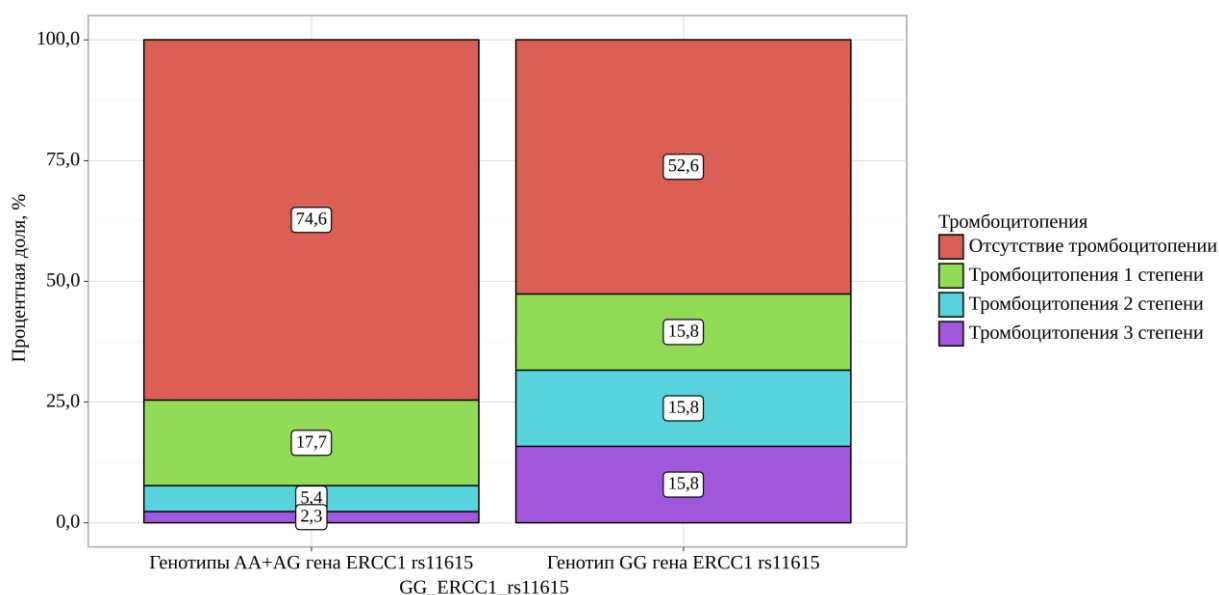


Рисунок 17 – Частота развития и степень тромбоцитопении в зависимости от генотипа *ERCC1* rs11615

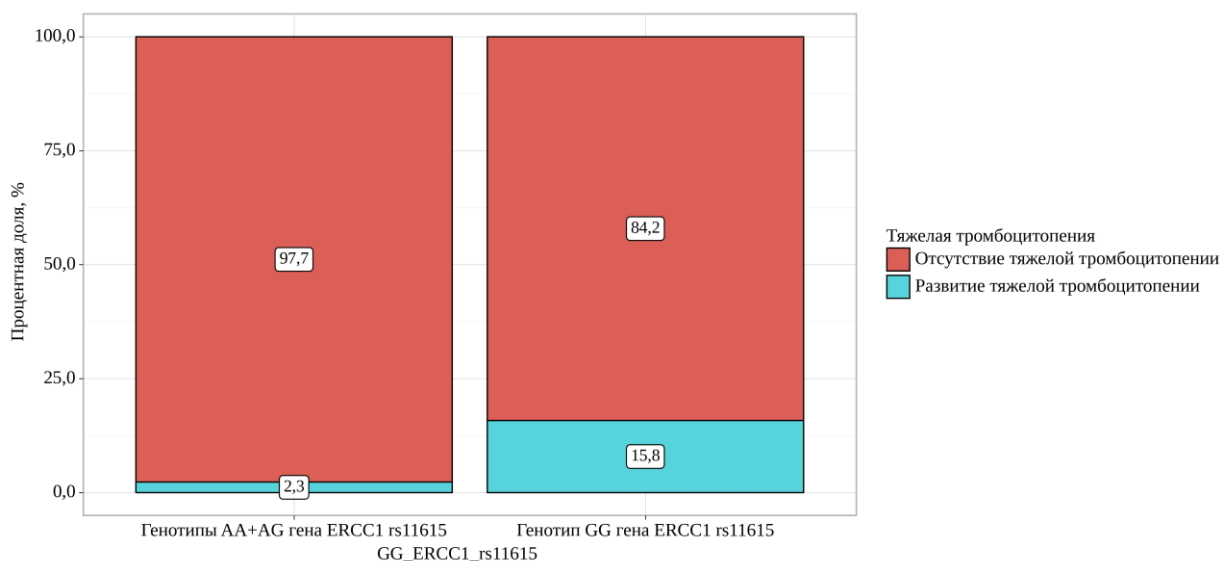


Рисунок 18 – Частота развития тяжелой тромбоцитопении в зависимости от генотипа *ERCC1* rs11615

3.4.3 Зависимость эметогенной токсичности от носительства фармакогенетических биомаркеров

После первого курса ХТ эметогенная токсичность отмечена у 55 (37%) пациентов. На протяжении лечения эметогенная токсичность 1-2 степени развилась у 80 (53%) пациентов, 3 степени у 3 (2%) пациентов (рисунок 19).

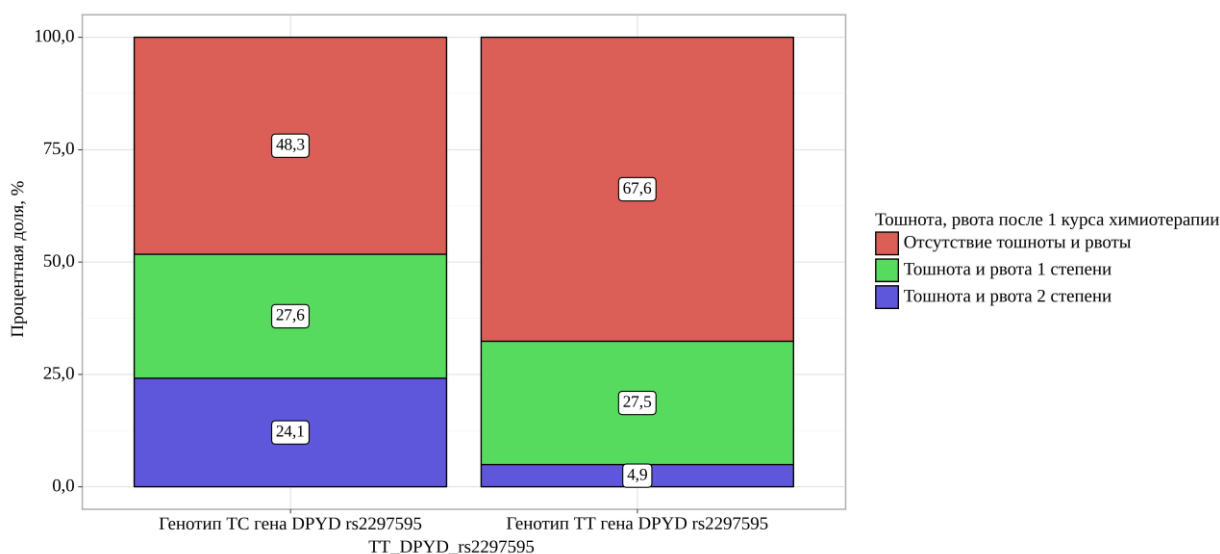


Рисунок 19 – Частота и степень эметогенной токсичности после первого курса ХТ в зависимости от генотипа *DPYD* rs2297595

По результатам проведенного нами анализа, генотип ТС гена *DPYD* rs2297595 ассоциировался с большей частой эметогенной токсичности после первого курса (51,7% против 32,4%; $p = 0,005$).

3.4.4 Зависимость развития мукозитов от носительства фармакогенетических биомаркеров

Развитие мукозитов 1-2 степени после первого курса ХТ отмечено у 21 (14%) пациента. На протяжении лечения отмечено развитие мукозитов 1-2 степени у 43 (29%) пациентов, тяжелая степень отмечена у 3 (2%) пациентов.

С развитием мукозитов после первого курса ХТ ассоциировалось носительство генотипа ТС гена *DPYD* rs2297595 (20,7% против 12,9%; $p = 0,037$) и генотипа GG гена *GSTP1* rs1695 (27,8% против 12,2%; $p = 0,042$).

3.4.5 Зависимость развития астении от носительства фармакогенетических биомаркеров

Согласно полученным результатам, развитие астении 1-2 степени после первого курса ХТ отмечено у 69 (46%), тяжелой астении у 2 (1%) пациентов. На протяжении лечения эти показатели увеличились до 110 (73%) и 7 (5%) соответственно.

Носительство генотипа ТС гена *DPYD* rs2297595 ассоциировалось с большей частой астении после первого курса по сравнению с генотипом ТТ (69% против 41,2%; $p = 0,002$). Результаты представлена на рисунке 20.

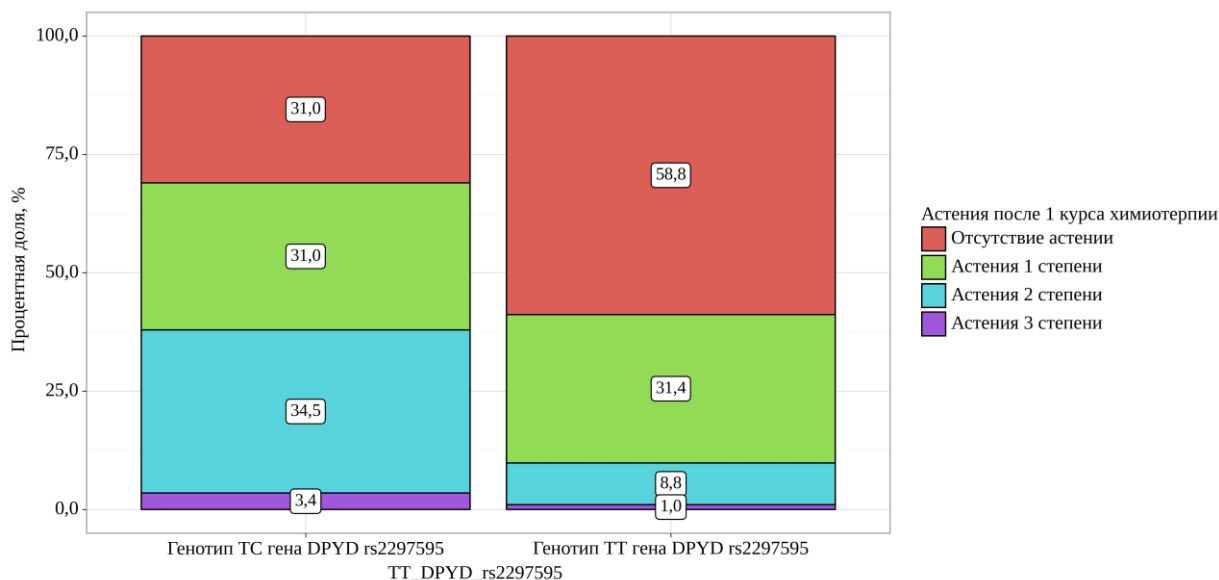


Рисунок 20 – Частота развития и степень астении после первого курса ХТ в зависимости от генотипа *DPYD* rs2297595

Клинический пример №1

Пациент В. 52 лет с диагнозом C20 Рак (аденокарцинома G2, WT, MSS) прямой кишки pT4N2M1c, IVC. Абсцедирующий орхоэпидидимит справа. Абсцесс правой половины мошонки. Орхиэктомия слева от 31.01.2023. Вскрытие и дренирование абсцесса от 23.03.2023. Брюшно-анальная сфинктеросохраняющая резекция прямой кишки, вскрытие и дренирование паравезикального абсцесса. Латероаортальная, межаortoкавальная, подвздошная лимфаденэктомия. Формирование концевой сигмостомы от 20.04.2023. Дренирование абсцесса малого таза под УЗИ от 12.05.2023.

С 27.07.2022 по 29.07.2022 проведен первый курс ХТ первой линии по схеме FOLFOX. Противоопухолевую терапию перенес удовлетворительно. В межцикловом периоде тошнота 1 степени, нейтропения 4 степени (купировалась самостоятельно, отсрочка терапии составила 7 дней).

По данным фармакогенетического тестирования у пациента выявлен генотип GC гена *DPYD* rs75017182, генотип AC гена *XPC* rs2228001. Мутации в остальных исследуемых генах не обнаружены.

С 17.08.2022 по 19.08.2022 проведен второй курс ХТ первой линии по схеме FOLFOX. Противоопухолевую терапию перенес удовлетворительно. В межциклом периоде тошнота 1 степени, нейтропения 4 степени (купировалась самостоятельно, отсрочка терапии вновь составила 7 дней).

В связи с повторным эпизодом нейтропении 4 степени принято решение о редукции болюсного введения 5-ФУ на последующих курсах лечения.

С 31.08.2022 по 16.09.2022 проведены третий, четвертый курсы ХТ первой линии по схеме mFOLFOX. Противоопухолевую терапию перенес удовлетворительно.

Лапаротомия, передняя резекция прямой кишки, ЛАЭ D3, резекция большого сальника от 28.10.2022.

Гистологическое исследование № ОЗ0025_22-1 от 03.11.2022 – В первичной опухоли, узлах в сальнике терапевтический патоморфоз TRG4 по классификации Mandard — наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом.

С 09.11.22 по 25.11.2022 проведены первый, второй курсы условно адьювантной ХТ по схеме FOLFOX. В перерыве: нейтропения 4 степени с однократным подъемом температуры тела до 39,6 С (07.12.2022, нормализовалась самостоятельно).

С 14.12.2022 по 29.12.2022 проведены третий, четвертый курсы условно адьювантной ХТ по схеме FOLFOX. Противоопухолевую терапию перенес удовлетворительно. В интервале полинейропатия 2 степени, тошнота 1 степени, астения 1 степени.

Учитывая развитие вторичной лекарственной (оксалиплатин-индуцированной) периферической полинейропатии 2 степени, от дальнейшего введения оксалиплатина решено воздержаться

С 17.01.2023 по 19.01.2023 проведен пятый курс условно адьювантной ХТ по схеме De Gramont. Противоопухолевую терапию перенес удовлетворительно. В интервале полинейропатия 2 степени, тошнота 1 степени, астения 1 степени. В связи с нейтропенией 3 степени лечение вновь отложено на 7 дней.

Учитывая стойкий характер гематологической токсичности с суммарной задержкой курсов 21 день, принято решение о редукции болюсного 5-ФУ с 6 курса. С 07.02.2023 по 09.03.2023 проведен шестой - восьмой курс условно адъювантной ХТ по схеме mDe Gramont.

Приведенный клинический случай демонстрирует ассоциацию генотипов GC гена *DPYD* rs75017182, AC гена *XPC* rs2228001 со стойкой гематологической токсичностью ХТ по схеме FOLFOX. Характерно развитие нейтропении 4 степени сразу после первого курса ХТ. Особо следует отметить тот факт, что гематологическая токсичность у данного пациента сохранялась и после отмены оксалиплатина в связи с развитием дозолимитирующей токсичности, что потребовало дополнительной редукции струйного 5-ФУ. Это может свидетельствовать в пользу того, что данное осложнение было ассоциировано с нарушением метаболизма 5-ФУ вследствие наличия генотипа GC гена *DPYD* rs75017182. В свою очередь, генотип AC гена *XPC* rs2228001 может быть ассоциирован в данном случае с ранней отменой оксалиплатина в связи с развитием полинейропатии.

Клинический пример №2

Пациентка Ф. 66 лет с диагнозом — С20 Рак среднеампулярного отдела прямой кишки cT3N2bM0, IIIС. Диагностическая лапароскопия, сигмостомия от 30.05.2022. Прогрессирование от 09.2022: метастатическое поражение печени, легкого.

С 05.10.2022 по 21.10.2022 проведены первый - второй курс ХТ первой линии по схеме FOLFOX. Лечение перенесла удовлетворительно. В межцикловом периоде астения 1 степени, анемия 1 степени, нейтропения 2 степени.

МГИ №M01544_22-3 от 25.10.2022: не выявлена мутация V600 в 600 кодоне 15 экзона гена *BRAF* (NM_004333.5), не выявлены мутации в 12 и 13 кодонах 2 экзона гена *KRAS* (NM_004985.5), не выявлены мутации в 12 и 13 кодонах 2 экзона, а также в 61 кодоне 3 экзона гена *NRAS* (NM_002524.5). *HER2/neu*-статус опухоли по результатам иммуногистохимического исследования негативный.

С учетом результатов МГИ ("дикий" тип) принято решение о добавлении к схеме терапии таргетного препарата – панитумумаб. В процессе химиотаргетной терапии первой линии по схеме FOLFOX + панитумумаб у пациентки отмечено развитие нейтропении 3 степени, тромбоцитопении 2 степени после второго, третьего и четвертого курса с задержкой межкурсовых интервалов на 21 день.

Учитывая стойкий характер гематологической токсичности, доза оксалиплатина была редуцирована до 65 мг/м² на четвертом курсе лечения. Дальнейшее введение препарата сопровождалось нарастающими явлениями полинейропатии, в связи с чем препарат был отменен после восьмого курса химиотаргетной терапии первой линии.

По результатам фармакогенетического тестирования у пациентки установлен генотип АС гена *XPC* rs2228001, генотип СС гена *ERCC1* rs11615, генотип ТТ гена *ERCC1* rs3212986, ассоциированных с метаболизмом оксалиплатина.

Приведенный клинический пример может служить иллюстрацией ранней дозолимитирующей токсичности оксалиплатина, проявившейся стойкой тромбоцитопенией и полинейропатией у пациентки с мутациями в генах *XPC* и *ERCC1*, ассоциированных с метаболизмом оксалиплатина. В пользу выявленной ассоциации может служить факт купирования тромбоцитопении после редукции оксалиплатина на 4 курсе лечения.

3.5 Влияние конституциональных биомаркеров на выживаемость

3.5.1. ECOG-статус пациентов

На момент начала лечения 34 (22%) пациентов имели ECOG-статус 0, 99 (66%) – ECOG 1, 17 (12%) – ECOG 2. Статистически значимых различий в распределении ECOG-статуса между нозологиями отмечено не было.

В общей популяции пациентов анализ показал, что медиана ВБП в группе ECOG0 (34 пациента) не была достигнута, медиана ВБП в группе ECOG1 (99

пациентов) составила 8,12 месяцев (95% ДИ: 6,74 – 9,63), медиана ВБП в группе ECOG2 (17 пациентов) составила 3,72 месяца (95% ДИ: 1,84 – 7,10). Различия в ВБП были статистически значимы ($p < 0,001$). Информация представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Изменения рисков прогрессирования заболевания в зависимости от ECOG-статуса пациентов на момент начала лечения, ОР; 95% ДИ

Фактор риска	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОР; 95% ДИ	p-value	ОР; 95% ДИ	p-value
ECOG0	0,31; 0,18 – 0,55	$< 0,001$	0,46; 0,21 – 1,01	0,054
ECOG1	1,48; 0,97 – 2,24	0,069	1,14; 0,54 – 2,42	0,724
ECOG2	3,47; 2,05 – 5,90	$< 0,001$	2,86; 1,24 – 6,58	0,014

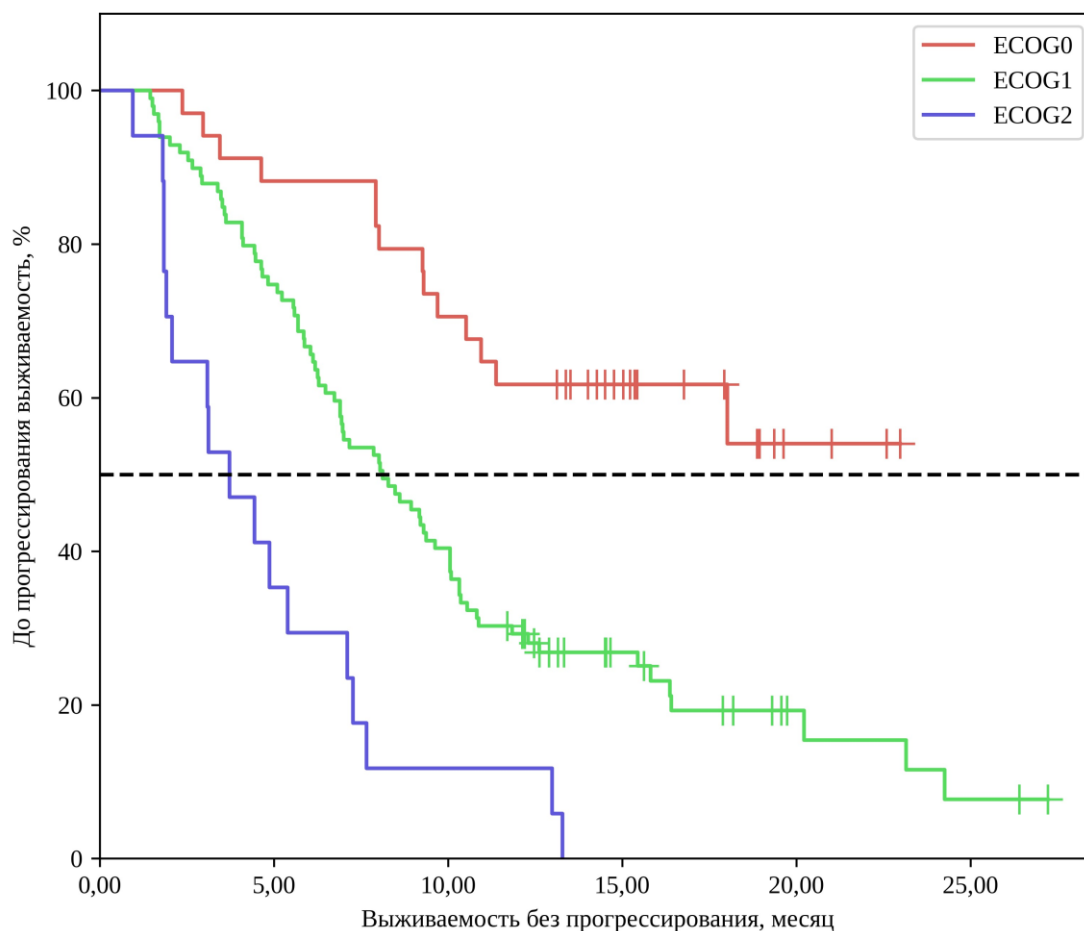
Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от ECOG-статуса пациентов представлены на рисунке 21.

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.

В подгруппе пациентов с раком желудка анализ показал, что медиана ВБП в группе ECOG0 не была достигнута, медиана ВБП в группе ECOG1 составила 7,86 месяца (95% ДИ: 4,64 – 9,21), медиана ВБП в группе ECOG2 составила 3,72 месяца (95% ДИ: 1,81 – 4,87).

Различия ВБП были статистически значимы ($p < 0,001$).

В подгруппе пациентов с раком желудка риски прогрессирования заболевания увеличивались при ECOG1 в 3,78 раза (95% ДИ: 1,33 – 10,76; $p = 0,013$), при ECOG2 в 15,67 раза (95% ДИ: 4,18 – 58,79; $p < 0,001$).



ECOG0						
Наблюдений	34	30	24	14	3	0
Цензурировано	0	0	0	7	17	20
Событий	0	4	10	13	14	14
ECOG1						
Наблюдений	99	74	40	15	5	2
Цензурировано	0	0	0	12	18	18
Событий	0	25	59	72	76	79
ECOG2						
Наблюдений	17	6	2	0	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	0	0
Событий	0	11	15	17	17	17

Рисунок 21 – Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от ECOG-статуса пациентов, месяцы

В подгруппе пациентов с раком толстой кишки анализ показал, что медиана ВБП в группе ECOG0 не была достигнута, медиана ВБП в группе ECOG1 составила 9,30 месяца (95% ДИ: 6,28 – 10,88), медиана ВБП в группе ECOG2 составила 3,09 месяца (95% ДИ: 0,95 – 7,66).

Различия ВБП были статистически значимы ($p < 0,001$).

В подгруппе пациентов с раком толстой кишки риски прогрессирования заболевания увеличивались при ECOG1 в 2,47 раза (95% ДИ: 1,24 – 4,93; $p = 0,01$), при ECOG2 в 6,28 раза (95% ДИ: 2,58 – 15,27; $p < 0,001$).

Влияние ECOG-статуса пациента транслировалось и на показатели ОВ.

В общей популяции пациентов анализ показал, что медиана ОВ в группе ECOG0 не была достигнута, медиана ОВ в группе ECOG1 составила 16,67 месяца (95% ДИ: 10,98 – 20,28), медиана ОВ в группе ECOG2 составила 6,21 месяца (95% ДИ: 2,66 – 11,64 месяц) (рисунок 22).

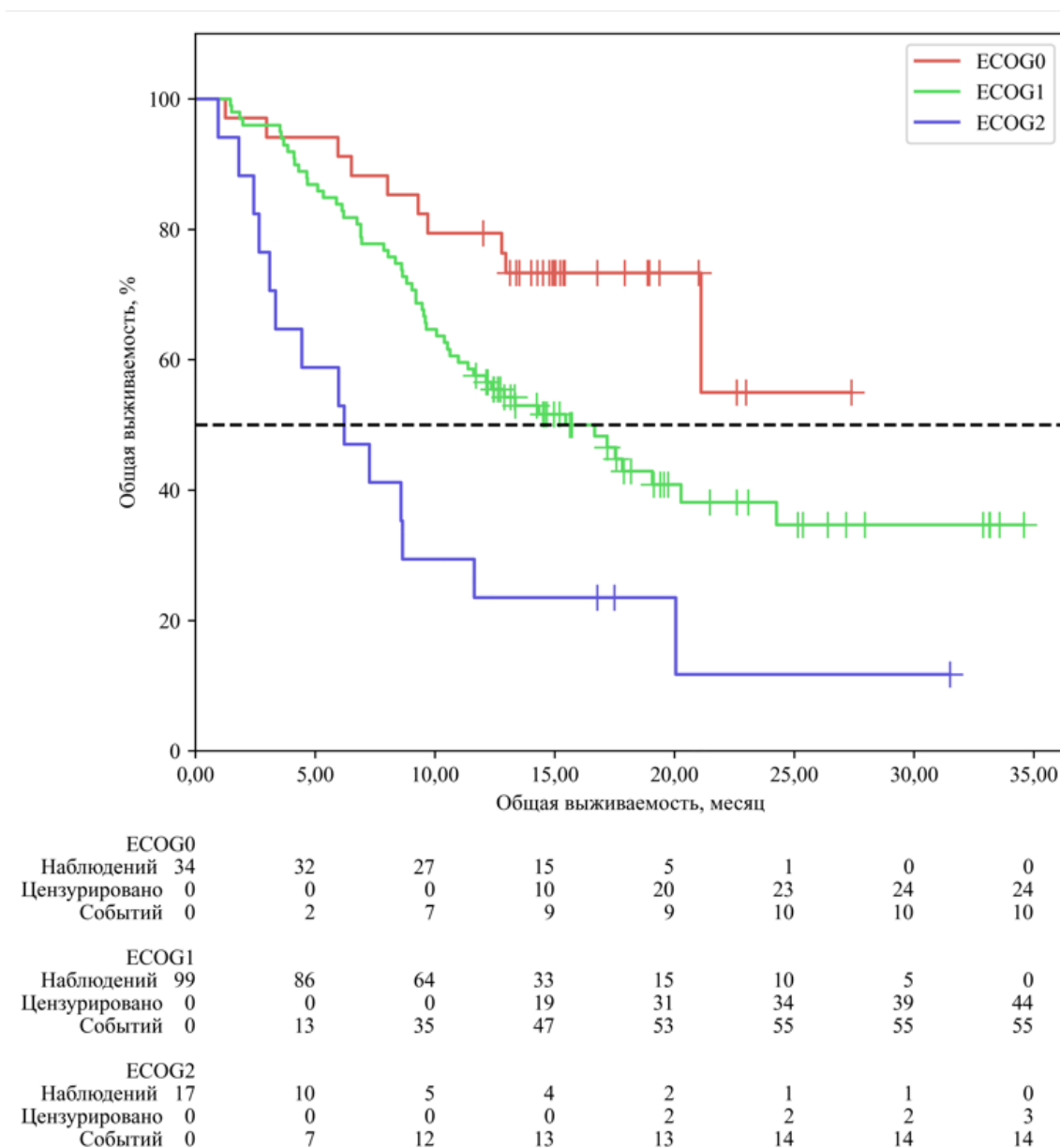


Рисунок 22 – Кривая общей выживаемости в зависимости от ECOG-статуса пациентов, месяцы

Различия ОВ были статистически значимы ($p < 0,001$).

В общей популяции пациентов риски смерти увеличивались при ECOG1 в 2,14 раза (95% ДИ: 1,09 – 4,20; $p = 0,027$), при ECOG2 в 5,26 раза (95% ДИ: 2,33 – 11,88; $p < 0,001$).

В подгруппе пациентов с раком желудка анализ показал, что медиана ОВ в группе ECOG0 не была достигнута, медиана ОВ в группе ECOG1 составила 10,98 месяца (95% ДИ: 7,86 – 13,35), медиана ОВ в группе ECOG2 составила 6,21 месяца (95% ДИ: 1,81 – 8,65).

Различия ОВ были статистически значимы ($p = 0,027$).

В подгруппе пациентов с раком желудка риски смерти увеличивались при наличии ECOG2 в 5,79 раза (95% ДИ: 1,42 – 23,64; $p = 0,014$).

В подгруппе пациентов с раком толстой кишки анализ показал, что медиана ОВ в группе ECOG0 не была достигнута, медиана ОВ в группе ECOG1 составила 20,28 месяца (95% ДИ: 14,33 – ∞), медиана ОВ в группе ECOG2 составила 3,35 месяца (95% ДИ: 0,95 – 20,05).

Различия ОВ были статистически значимы ($p = 0,008$).

В подгруппе пациентов с раком толстой кишки риски смерти увеличивались при наличии ECOG2 в 5,27 раза (95% ДИ: 1,90 – 14,612 $p = 0,001$).

3.5.2 Локализация первичной опухоли толстой кишки

Среди 95 пациентов с КРР у 75 (79%) диагностирована опухоль левых отделов толстой кишки, у 20 (21%) – правых отделов.

Анализ показал, что медиана ВБП в группе пациентов с опухолью левых отделов (75 пациентов) составила 10,88 месяцев (95% ДИ: 9,30 – 16,41), медиана ВБП в группе пациентов с опухолью правого фланка (20 пациентов) составила 6,74 месяца (95% ДИ: 3,45 – 7,92). Информация представлена на рисунке 23. Различия ВБП были статистически значимы ($p = 0,004$). У пациентов с опухолью правого фланка риски прогрессирования заболевания увеличивались в 2,42 раза (95% ДИ: 1,38 – 4,24; $p = 0,002$).

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. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Изменения рисков прогрессирования заболевания в зависимости от влияния мутационного статуса при правосторонней локализации опухоли, ОР; 95% ДИ

Фактор риска	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОР; 95% ДИ	p-value	ОР; 95% ДИ	p-value
Отсутствие мутаций	0,44; 0,14 – 1,40	0,166	0,55; 0,07 – 4,40	0,570
Наличие мутаций в гене KRAS	1,68; 0,57 – 4,93	0,343	1,08; 0,14 – 8,49	0,944
Наличие мутаций в гене BRAF	16,49; 1,03 – 263,76	0,048	9,27; 0,43 – 200,73	0,156

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.

Для левосторонней локализации опухоли мутационный статус не оказал статистически значимого влияния на риски прогрессирования заболевания и смерти (рисунок 23).

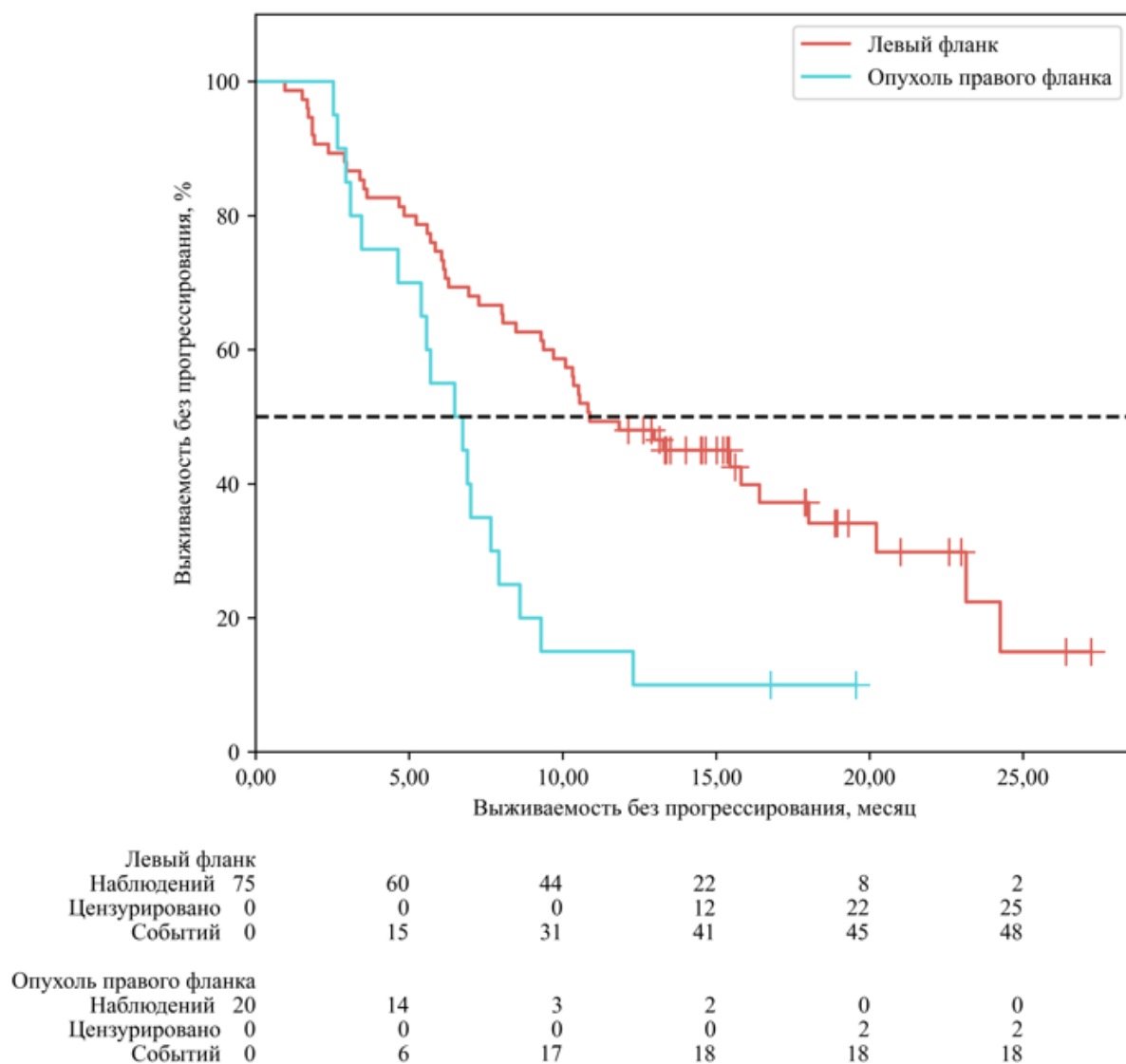
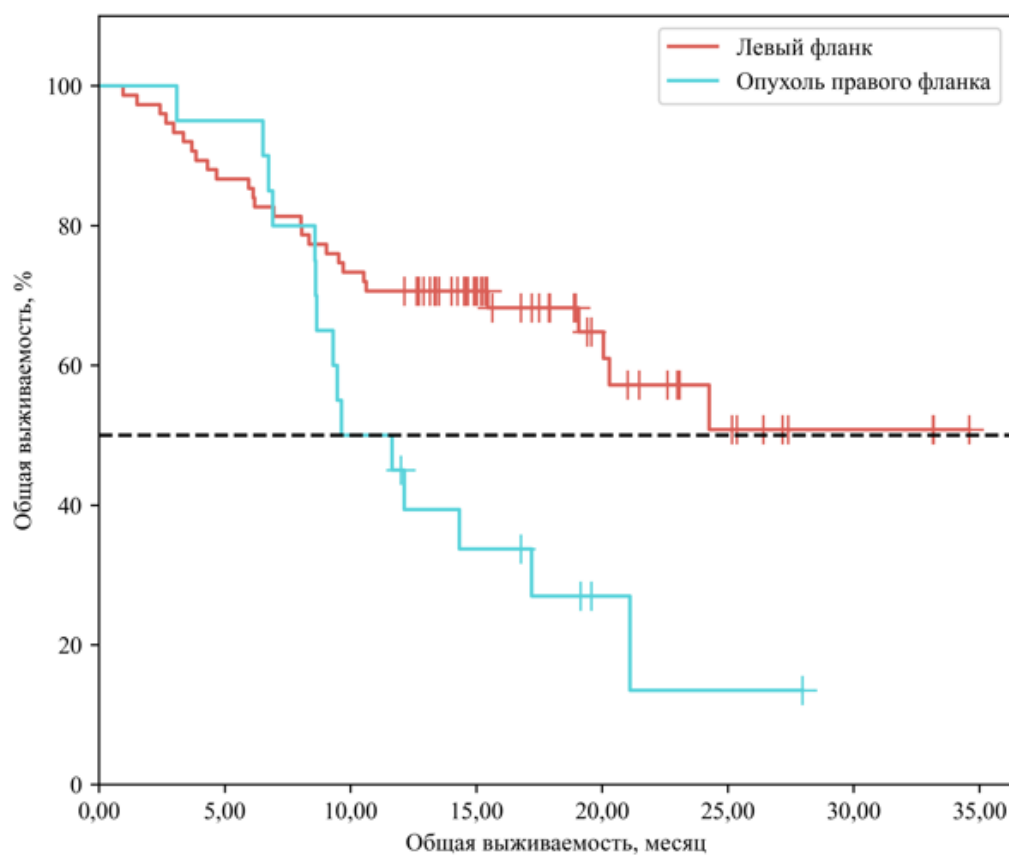


Рисунок 23 – Кривая ВБП в зависимости от первичной локализации опухоли толстой кишки, месяцы

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 – 4,57; $p = 0,006$).



Левый фланк								
Наблюдений	75	65	55	34	17	8	3	0
Цензурировано	0	0	0	19	34	40	45	48
Событий	0	10	20	22	24	27	27	27
Опухоль правого фланка								
Наблюдений	20	19	10	6	2	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	1	4	4	5	5
Событий	0	1	10	13	14	15	15	15

Рисунок 24 – Кривая ОВ в зависимости от первичной локализации опухоли толстой кишки, месяцы

3.6 Влияние конституциональных биомаркеров на токсичность

3.6.1 Зависимость токсичности химиотерапии от пола

Из 150 пациентов 93 (62%) были мужчины, 57 (38%) женщины. Распределение по полу в зависимости от локализации первичной опухоли не имело статистически значимых различий.

При анализе токсичности у лиц женского пола отмечено статистически значимое увеличение частоты развития эметогенной токсичности после первого курса ХТ (50,9% против 28%; $p = 0,008$), нейтропении (63,2% против 50%; $p = 0,017$), эметогенной токсичности на протяжении лечения (70,2% против 46,2%; $p = 0,011$). Результаты представлены на рисунках 25-27.

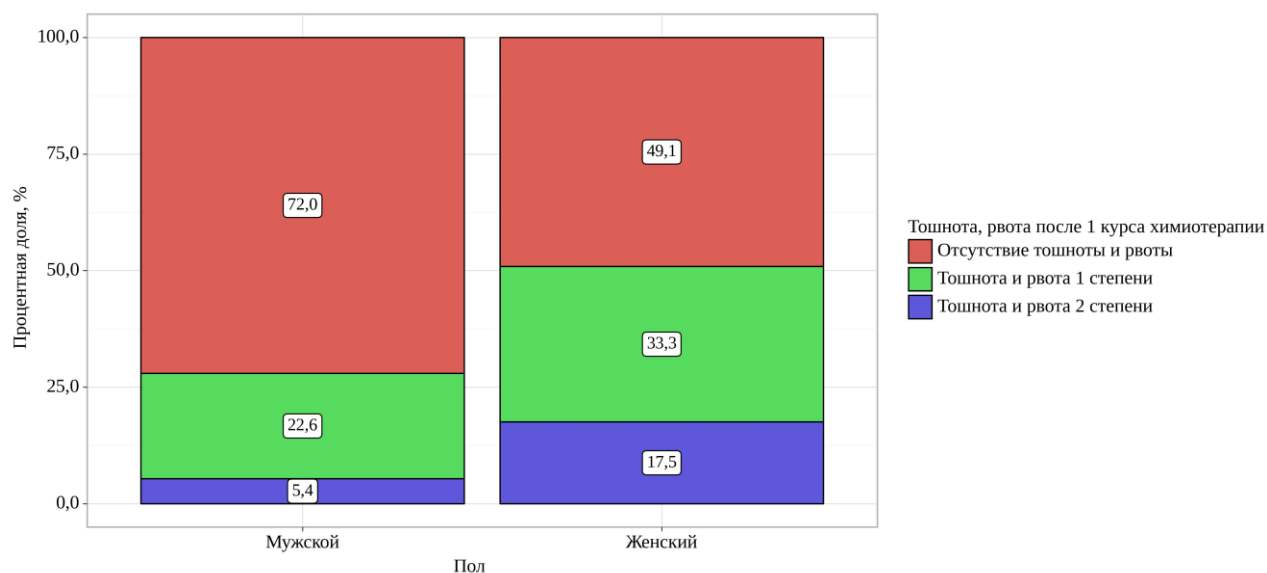


Рисунок 25 – Частота развития и степень тошноты, рвоты после первого курса ХТ в зависимости от пола

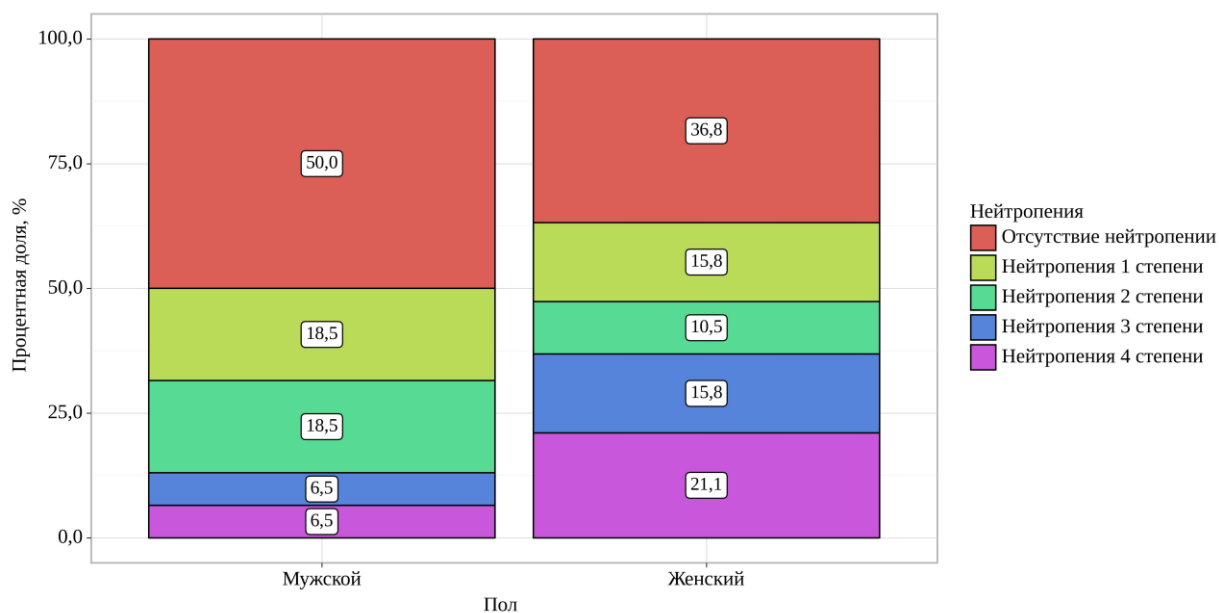


Рисунок 26 – Частота развития и степень нейтропении в зависимости от пола

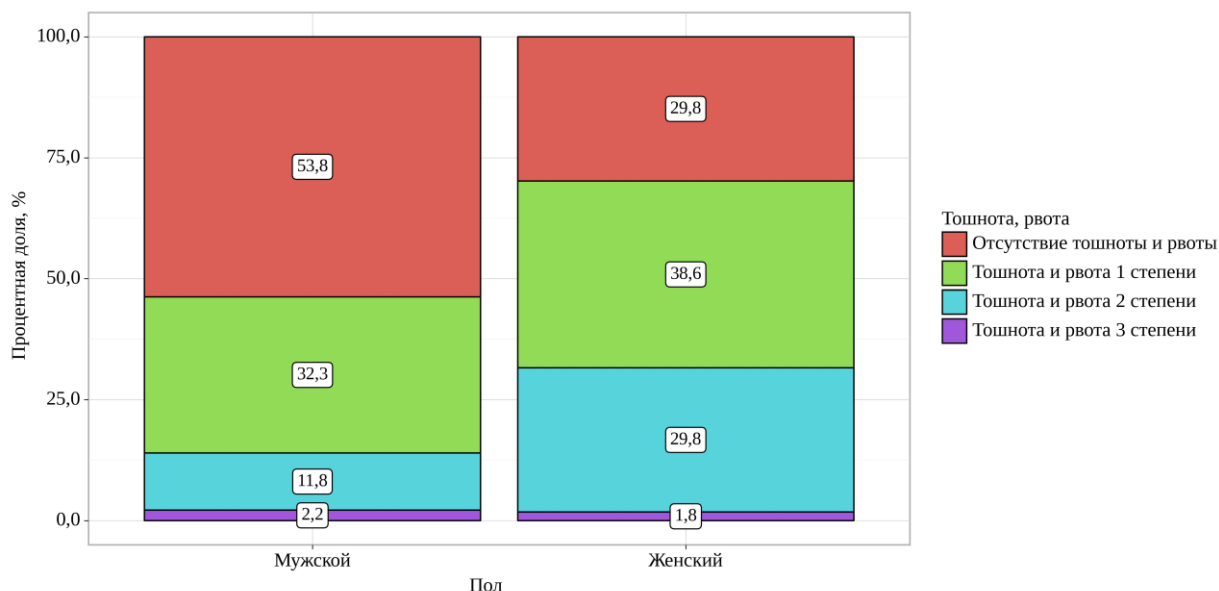


Рисунок 27 – Частота развития и степень тошноты, рвоты в зависимости от пола

В целом, тяжелая токсичность на протяжении лечения статистически значимо чаще развивалась у лиц женского пола (70,2% против 40,9%; $p = <0,001$). Информация представлена на рисунке 28. 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; $p < 0,001$).

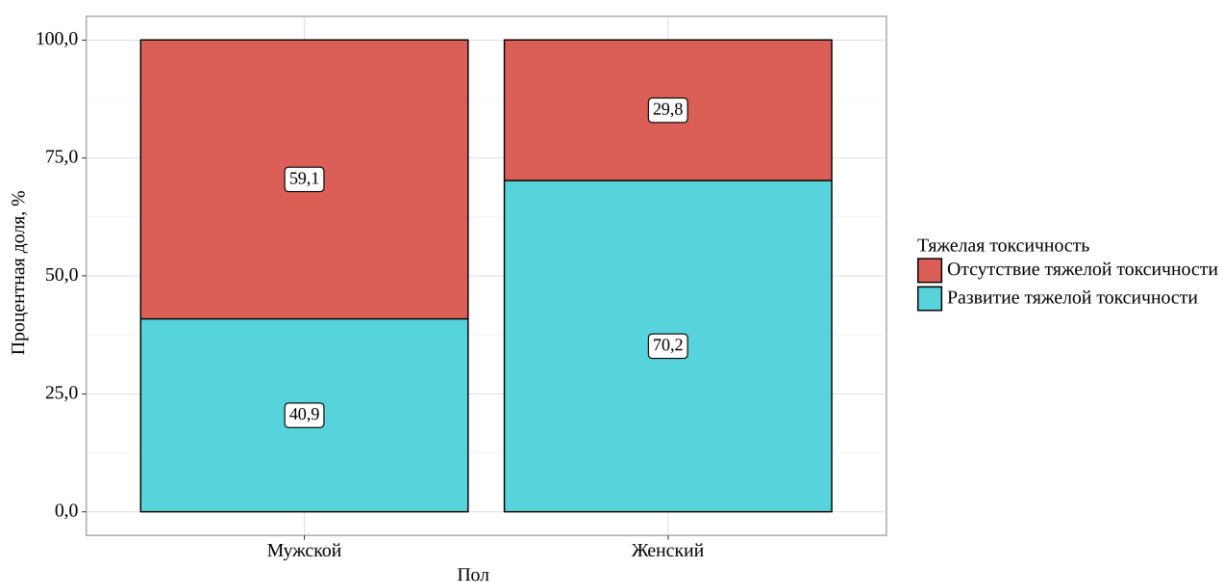


Рисунок 28 – Частота развития тяжелой токсичности в зависимости от пола

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; $p <0,001$). Результаты представлены на рисунке 29.

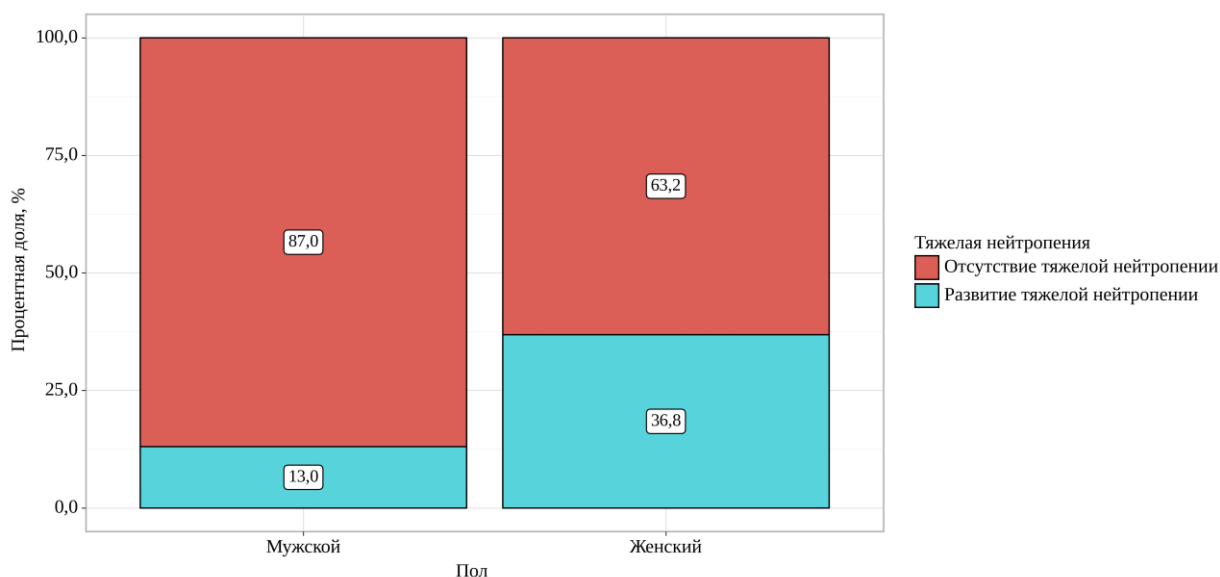


Рисунок 29 – Частота развития тяжелой нейтропении в зависимости от пола

Отмечена тенденция к достоверности для ДЛТ. Шансы развития ДЛТ для оксалиплатина у женщин были выше в 2,03 раза, по сравнению с мужчинами (95% ДИ: 0,99 – 4,15; $p = 0,051$).

В результате более высокой частоты развития НЯ у женщин приходилось чаще увеличивать интервалы между курсами ХТ (43,9% против 26,9%; $p = 0,032$). Шансы увеличения интервала между курсами у женщин были выше в 2,13 раза по сравнению с мужчинами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,06 – 4,26; $p = 0,032$). Результаты представлены на рисунке 30.

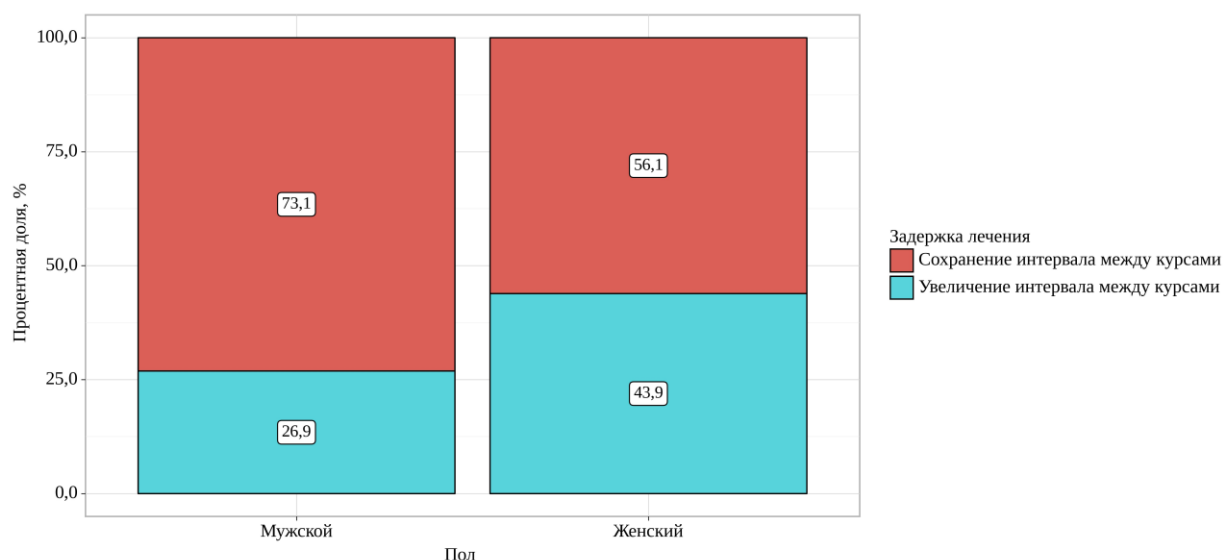


Рисунок 30 – Частота увеличения межкурсового интервала в зависимости от пола

При сопоставлении задержки лечения в днях в зависимости от пола также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,027$). Результаты представлены на рисунке 31.

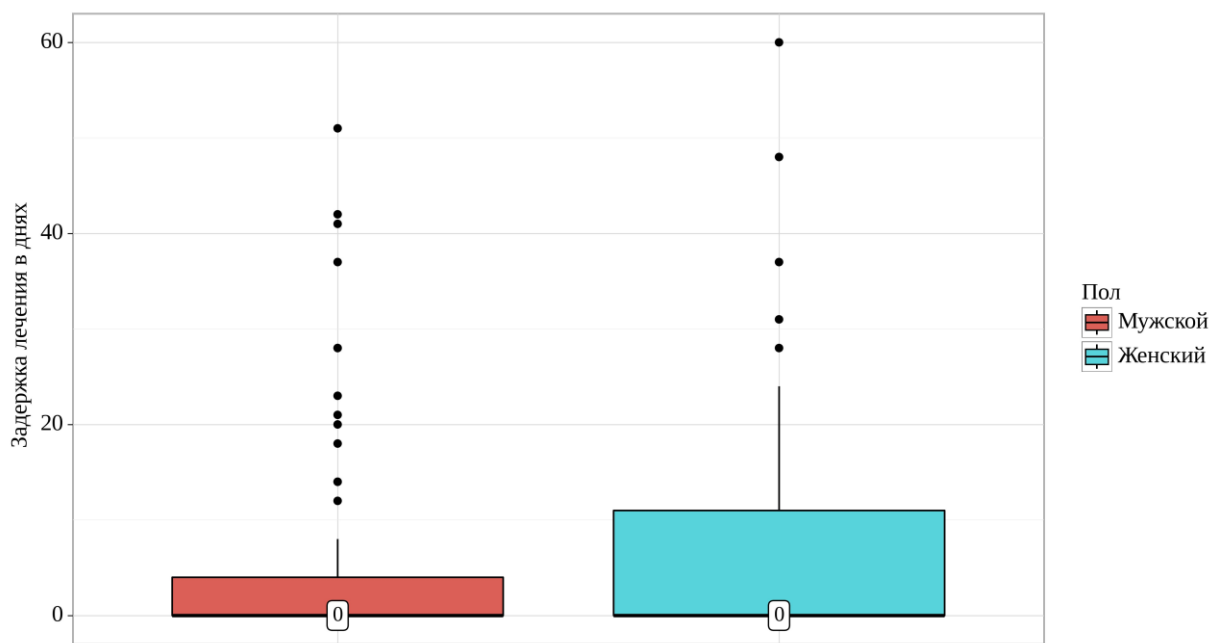


Рисунок 31 – Задержка лечения в днях в зависимости от пола

3.6.2 Зависимость токсичности химиотерапии от возраста

Средний возраст исследуемой популяции оставил $66,09 \pm 9,38$ (33 – 84) лет.

Был выполнен анализ частоты развития тромбоцитопении после первого курса ХТ в зависимости от возраста пациента. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Анализ частоты развития тромбоцитопении после первого курса ХТ в зависимости от возраста пациента

Показатель	Категории	Возраст			p-value
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Тромбоцитопения после первого курса ХТ	Отсутствие тромбоцитопении	67	61 – 72	143	0,033
	Тромбоцитопения 1 степени	73	70 – 76	7	

В соответствии с представленной таблицей были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,033$). Медиана возраста пациентов, у которых отмечено развитие тромбоцитопении после первого курса составила 73 года, по сравнению с 67 в группе отсутствия тромбоцитопении. Информация представлена на рисунке 32.

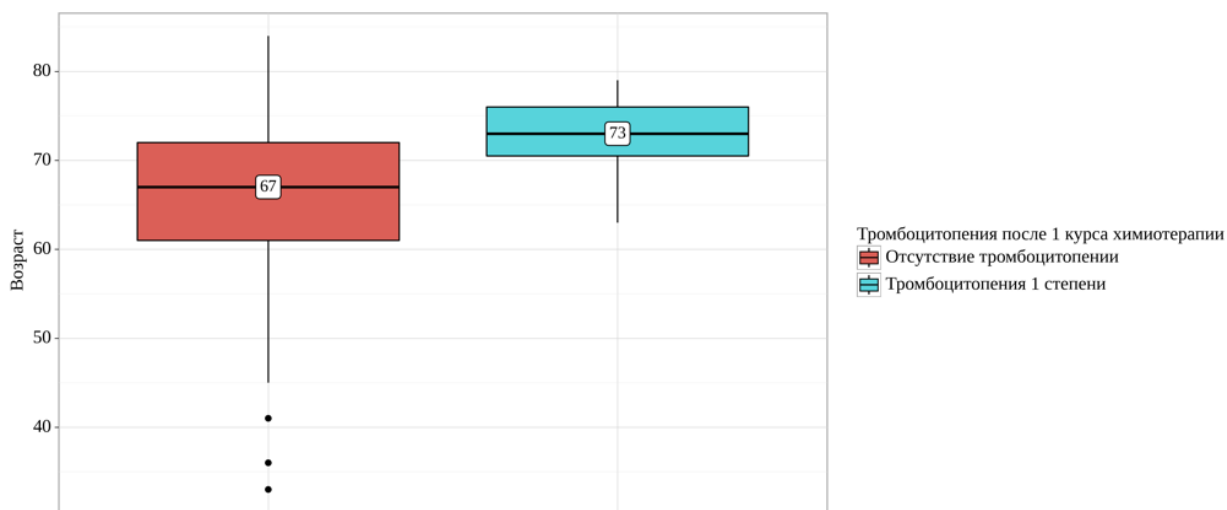


Рисунок 32 – Анализ степени тромбоцитопении после первого курса ХТ в зависимости от возраста пациента

При оценке зависимости вероятности тромбоцитопении 1 степени от возраста с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 33).

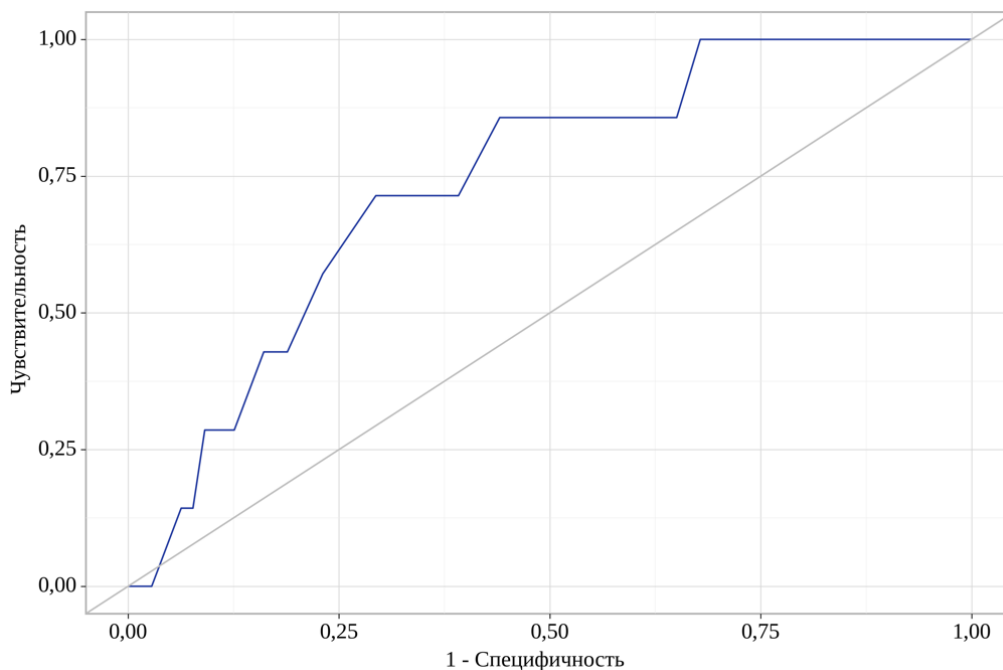


Рисунок 33 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности тромбоцитопении после первого курса ХТ от возраста

Площадь под ROC-кривой составила $0,74 \pm 0,11$ с 95% ДИ: 0,52 – 0,95. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,033$).

Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 72 (таблица 9). Развитие тромбоцитопении прогнозировалось при значении возраста выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 71,4% и 70,6%, соответственно.

Таблица 9 – Пороговые значения возраста при расчете вероятности тромбоцитопении после первого курса ХТ в зависимости от возраста

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
73	57,1	76,9	10,8	97,3
72	71,4	70,6	10,6	98,1
70	71,4	60,8	8,2	97,8
69	85,7	55,9	8,7	98,8
68	85,7	52,4	8,1	98,7

Дополнительно был проведен анализ частоты развития и степени мукозитов после первого курса ХТ в зависимости от возраста. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Анализ частоты развития и степени мукозитов после первого курса ХТ в зависимости от возраста

Показатель	Категории	Возраст			p-value
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Мукозиты после первого курса ХТ	Отсутствие мукозитов	67	61 – 72	128	0,040
	Мукозиты 1 степени	71	66 – 74	17	
	Мукозиты 2 степени	74	72 – 77	4	

В результате сопоставления частоты развития и степени мукозитов после первого курса ХТ в зависимости от возраста были установлены статистически значимые различия ($p = 0,04$). Отмечено более частое развитие мукозитов 1 и 2 степени при медиане возраста 71 и 74 года соответственно, по сравнению с 67 в группе отсутствия токсичности. Результаты представлены на рисунке 34.

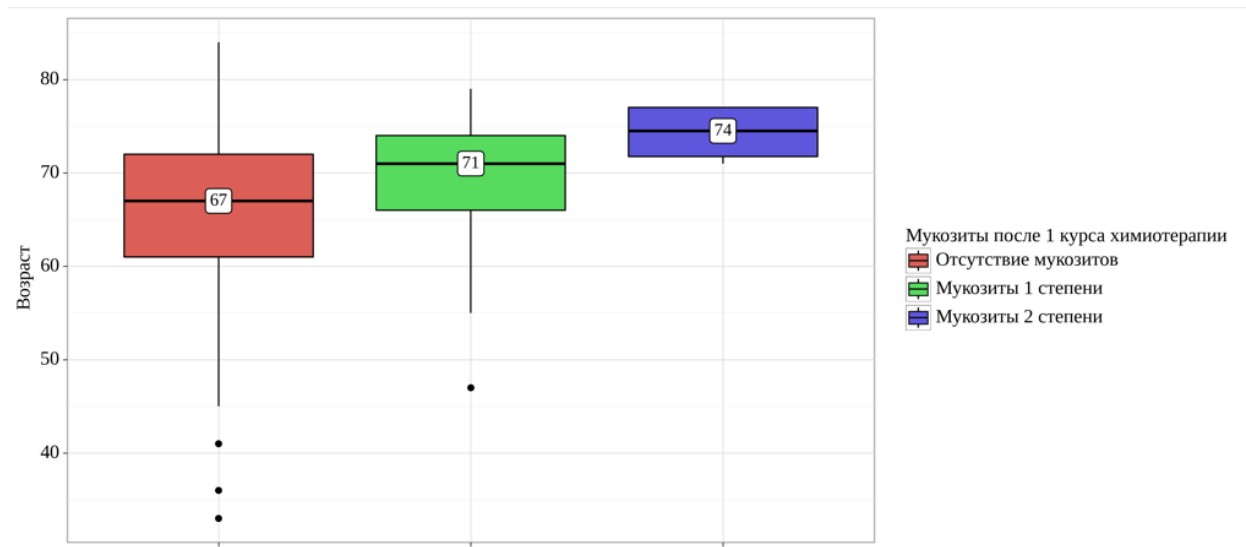


Рисунок 34 – Анализ частоты развития и степени мукозитов после первого курса ХТ в зависимости от возраста

У пациентов старшей возрастной группы статистически значимо чаще начиналось лечение в сниженных дозах ($p = 0,048$). Информауия представлена в таблице 11 и на рисунке 35.

Таблица 11 – Анализ зависимости дозоинтенсивности первого курса ХТ от возраста

Показатель	Категории	Возраст			p-value
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Дозоинтенсивность первого курса ХТ	Начало лечения в полных дозах	67	60 – 72	131	0,048
	Начало лечения в сниженных дозах	72	65 – 75	19	

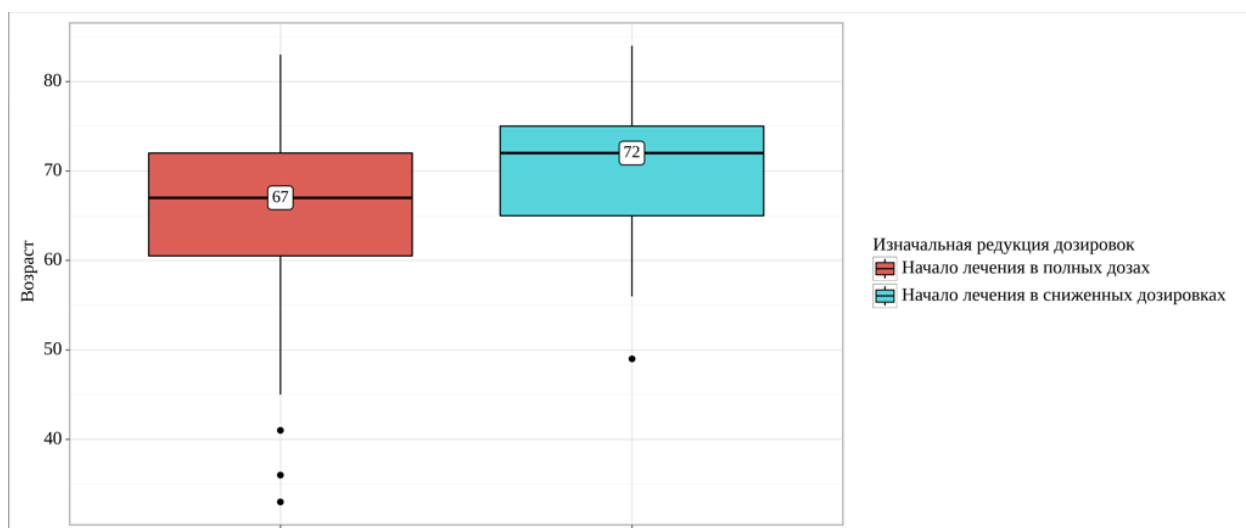


Рисунок 35 – Анализ дозоинтенсивности первого курса ХТ в зависимости от возраста

При оценке зависимости вероятности начала лечения в сниженных дозах от возраста с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 36).

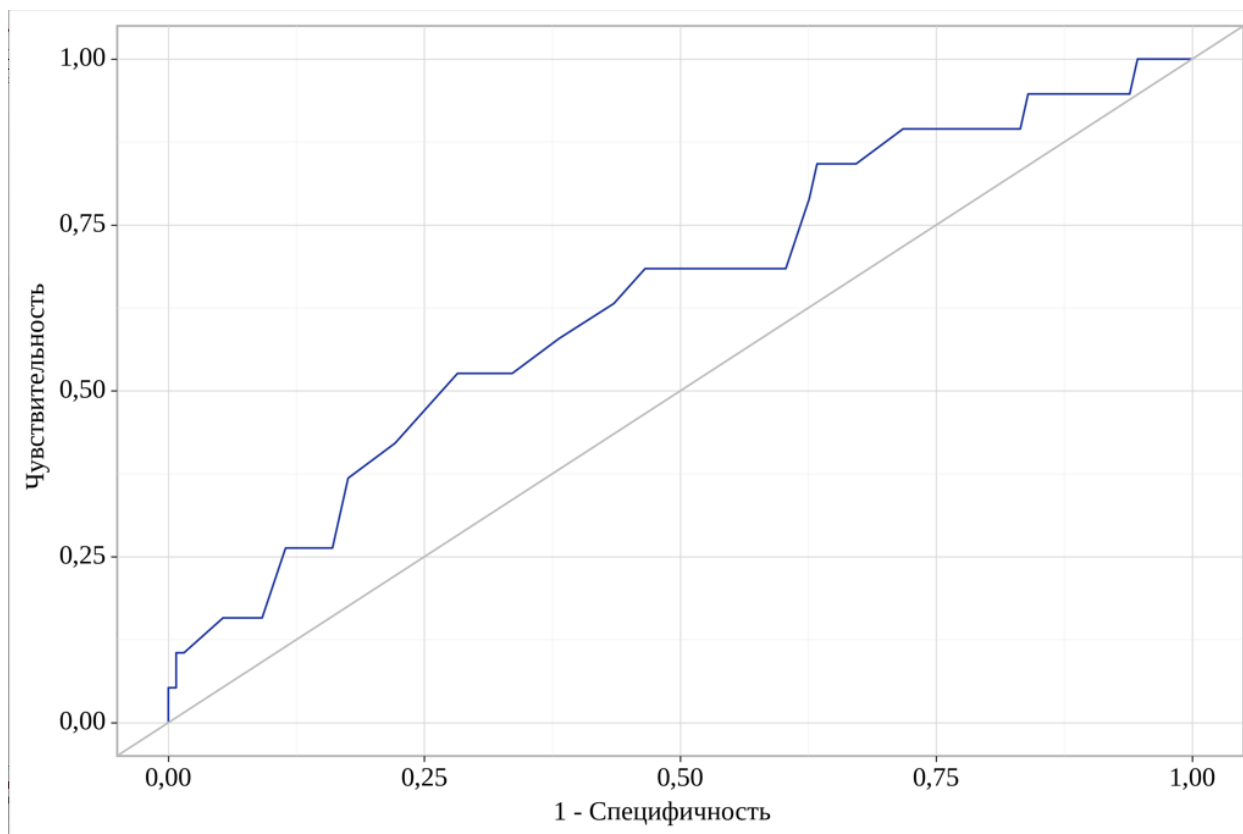


Рисунок 36 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности редукции дозы на первом курсе ХТ от возраста

Площадь под ROC-кривой составила $0,64 \pm 0,07$ с 95% ДИ: 0,50 – 0,78. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,048$).

Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 72 (таблица 12). Начало лечения в сниженных дозах прогнозировалось при значении возраста выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 52,6% и 71,8%, соответственно.

Таблица 12 – Пороговые значения возраста при расчете вероятности редукции дозы на первом курсе ХТ в зависимости от возраста

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
72	52,6	71,8	21,3	91,3
71	52,6	66,4	18,5	90,6
70	57,9	61,8	18,0	91,0
69	63,2	56,5	17,4	91,4
68	68,4	53,4	17,6	92,1

3.6.3 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия сопутствующей патологии

3.6.3.1 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия сахарного диабета 2-го типа

Сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 29 (19,3%) пациентов.

Был выполнен анализ частоты развития тромбоцитопении после первого курса ХТ в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (рисунок 37).

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; $p = 0,026$).

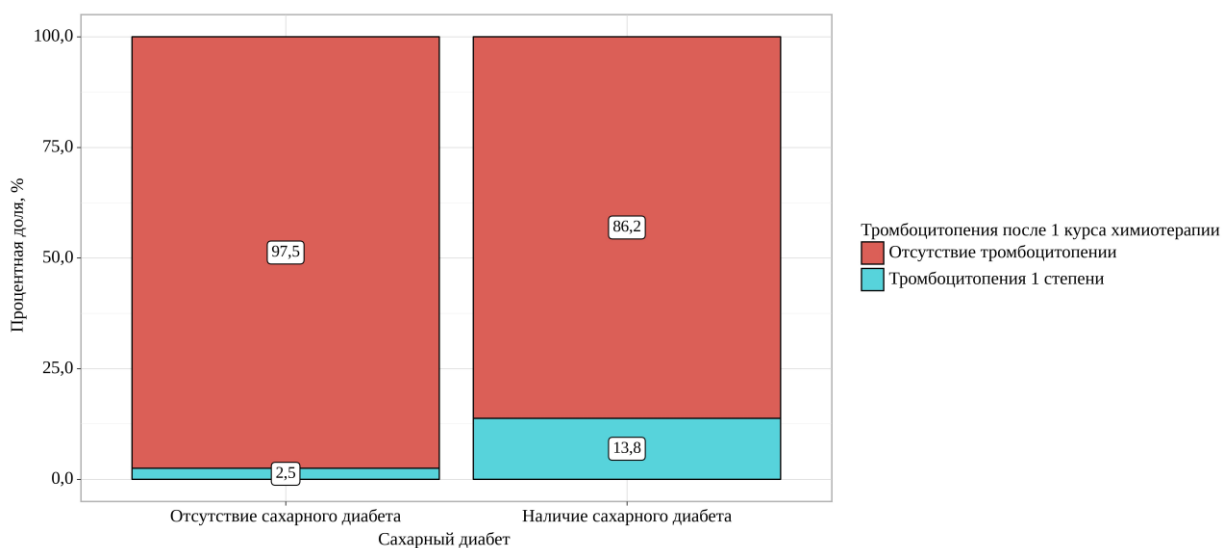


Рисунок 37 – Частота развития тромбоцитопении после первого курса ХТ в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

3.6.3.2 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия нарушения ритма сердца

Нарушение ритма сердца в анамнезе отмечено у 13 (8,6%) пациентов.

В указанной группе у 5 (38,5%) пациентов лечение было начато в сниженных дозах (рисунок 38), кроме того, у 9 (69,2%) пациентов дозы препаратов были редуцированы в последующем (рисунок 39).

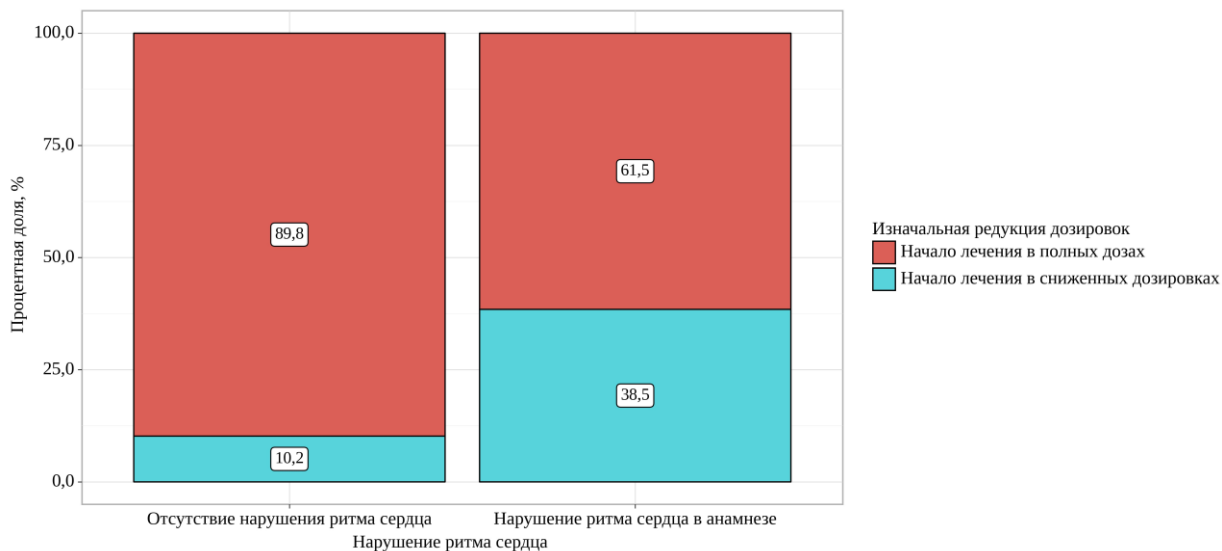


Рисунок 38 – Дозоинтенсивность первого курса в зависимости от наличия нарушения ритма сердца в анамнезе

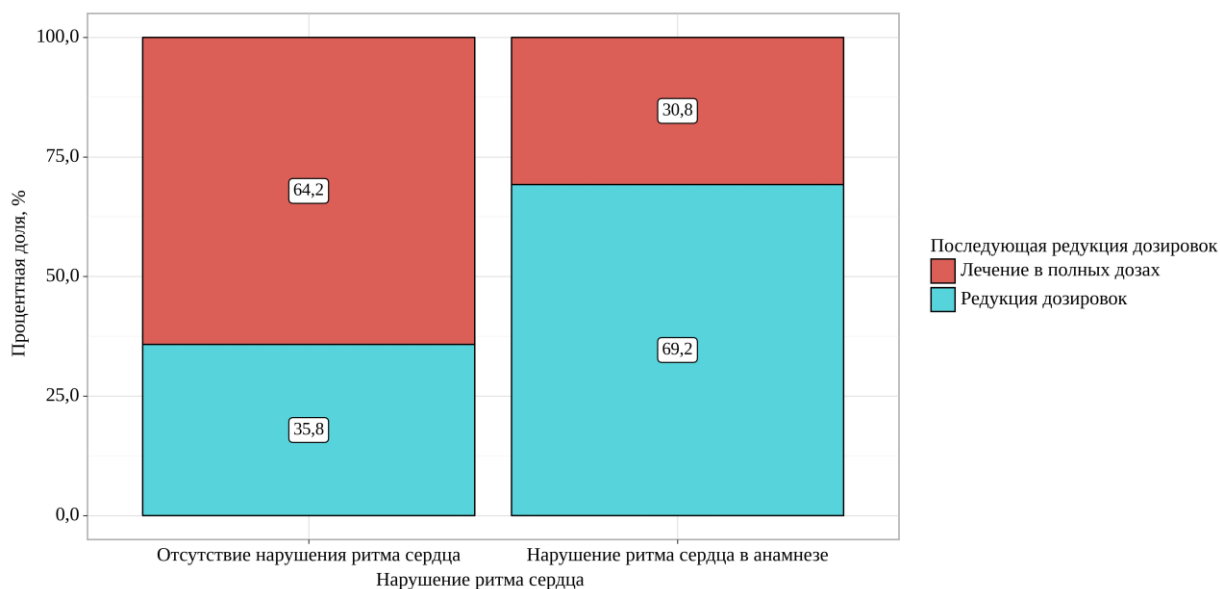


Рисунок 39 – Частота последующей редукции дозы в зависимости от наличия нарушения ритма сердца

Шансы начала лечения в сниженных дозах у пациентов с нарушением ритма сердца в анамнезе были выше в 5,49 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,58 – 19,10; $p = 0,026$). Шансы последующей редукции дозы в указанной группе пациентов были выше в 4,04 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,18 – 13,80; $p = 0,033$).

3.6.3.3 Зависимость токсичности химиотерапии от наличия ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 23 (15,3%) пациентов.

У пациентов с данной патологией шансы начала лечения в сниженных дозах были выше в 3,09 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,04 – 9,24; $p = 0,035$). Результаты представлены на рисунке 40.

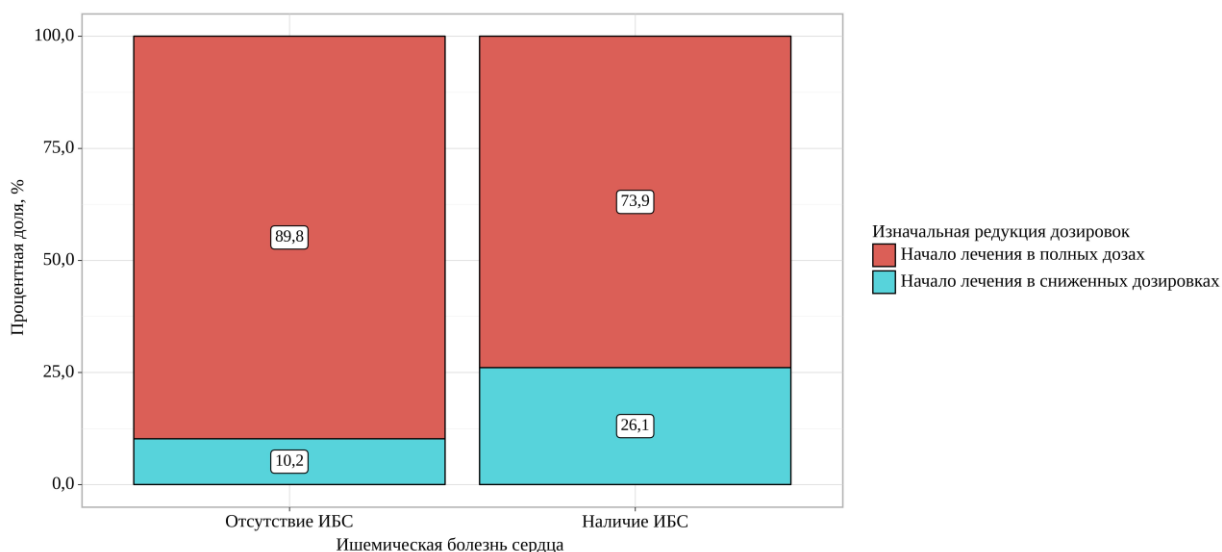


Рисунок 40 – Анализ дозоинтенсивности первого курса ХТ в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

3.6.4 Зависимость токсичности химиотерапии от мышечной силы пациента

У 74 (49%) пациентов была измерена мышечная сила на момент начала лечения методом динамометрии. Неполная оценка связана с задержкой

поступления в отделения медицинского динамометра после начала исследования. Дефицит мышечной силы диагностирован у 10 (13,5%) пациентов.

Был выполнен анализ частоты развития и степень нейтропении после первого курса ХТ в зависимости от результата динамометрии. Результаты представлены на рисунке 41.

Нейтропения 1-4 степени развилась у 30% пациентов с дефицитом мышечной силы, по сравнению с 6,2% пациентов нормальными показателями динамометрии ($p = 0,018$).

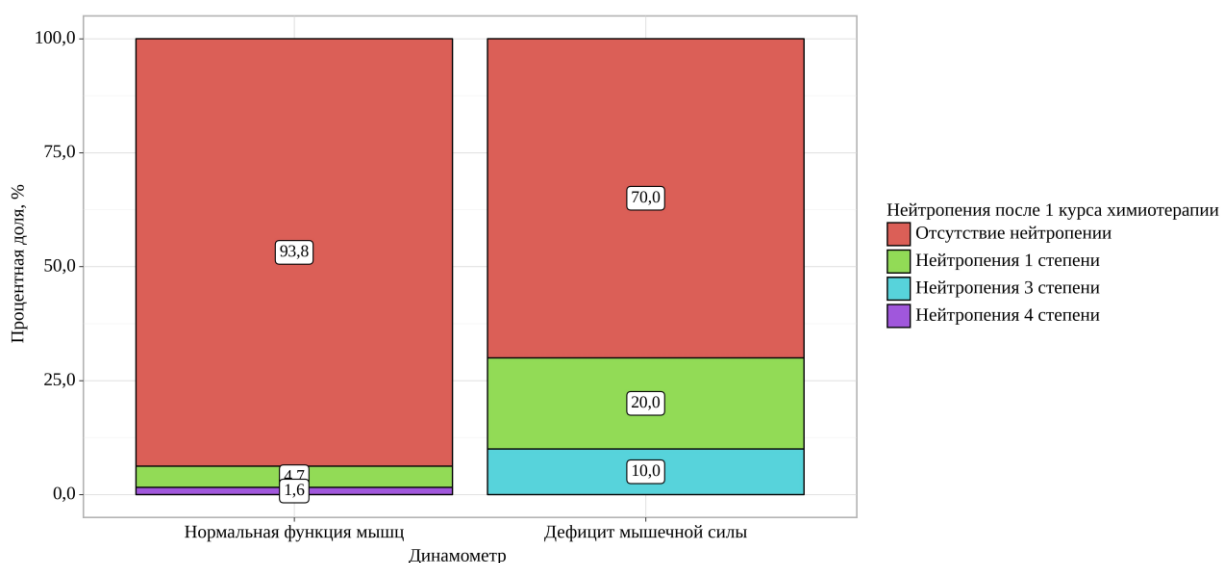


Рисунок 41 – Частота развития и степень нейтропении после первого курса ХТ в зависимости от результата динамометрии

3.6.5 Зависимость токсичности химиотерапии от ECOG-статуса пациента

Дозоинтенсивность лечения была связана с функциональным статусом пациента на момент начала лечения. Изначальная редукция дозы проводилась у 1 (2,9%) пациента при ECOG 0, у 11 (11,1%) при ECOG 1 и 7 (41,2%) пациентов при ECOG 2 статусе ($p < 0,001$). Результаты представлены на рисунке 42.

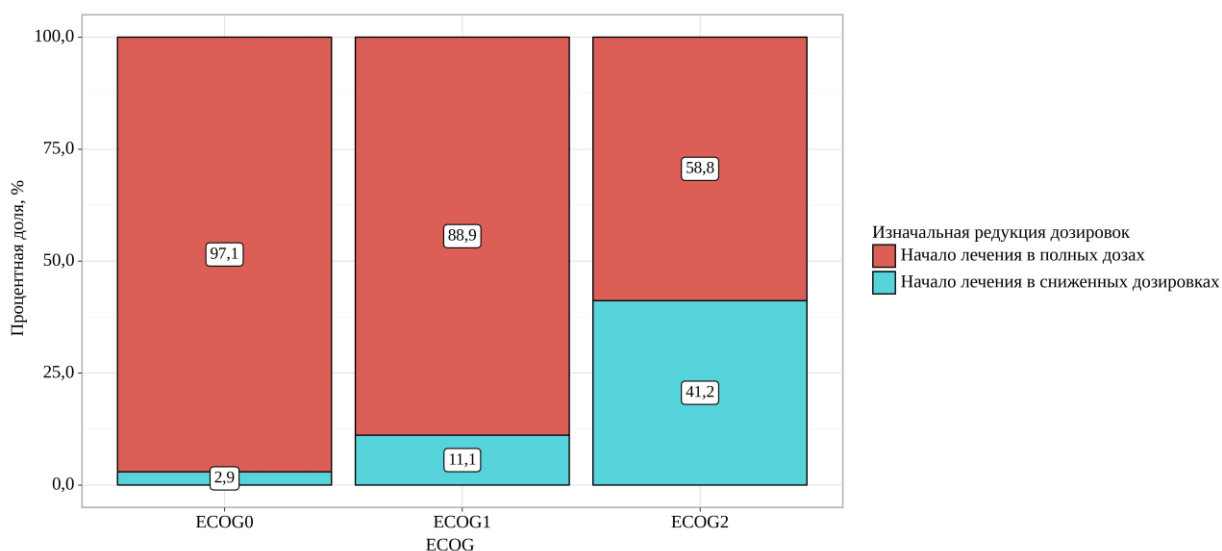


Рисунок 42 – Частота изначальной редукции дозы в зависимости от ECOG статуса пациента

Дополнительно был проведен анализ количества курсов ХТ в зависимости от ECOG статуса пациента. Результаты представлены в таблице 13 и на рисунке 43.

Таблица 13 – Анализ количества курсов ХТ в зависимости от ECOG статуса пациента

Показатель	Категории	Количество курсов ХТ			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ECOG-статус	ECOG 0	12	8 – 22	34	$p_{\text{ECOG2} - \text{ECOG0}} < 0,001$ $p_{\text{ECOG2} - \text{ECOG1}} < 0,001$
	ECOG 1	10	8 – 15	99	
	ECOG 2	4	3 – 8	17	

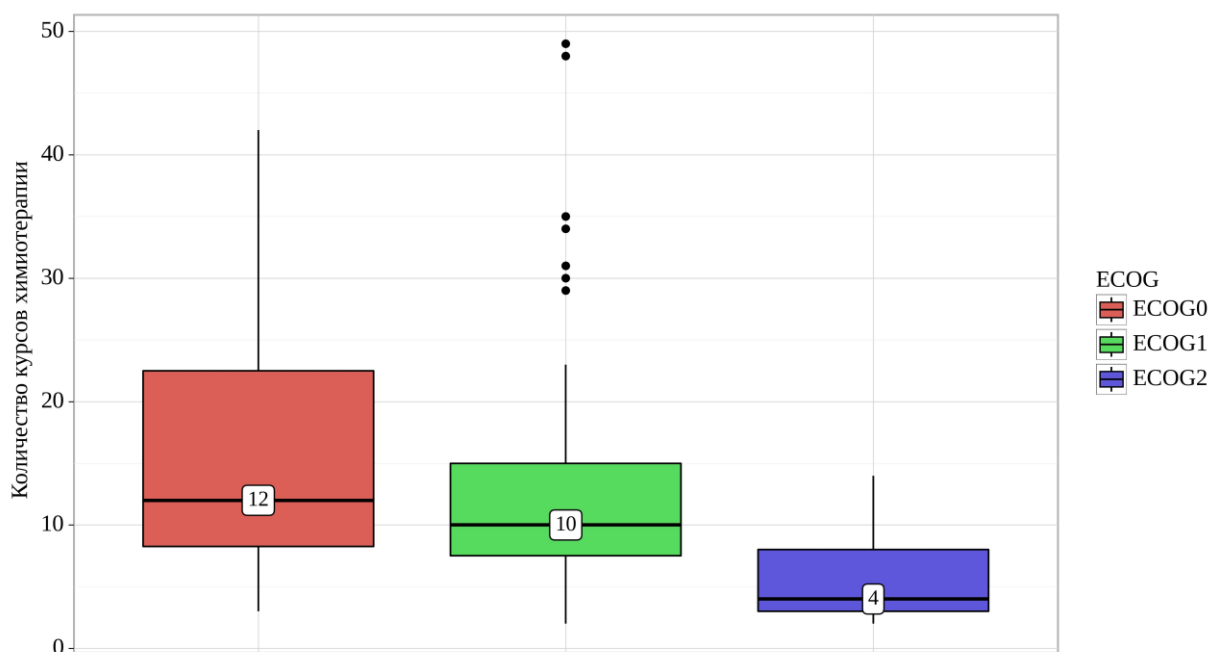


Рисунок 43 – Анализ количества курсов ХТ в зависимости от ECOG статуса пациента

При анализе количества курсов ХТ в зависимости от ECOG статуса пациента, были установлены существенные различия ($p < 0,001$). Медиана проведенных курсов ХТ составила 12 для ECOG 0, 10 для ECOG 1 и 4 для ECOG 2.

Астенизация в процессе лекарственного противоопухолевого лечения была тесно связана с функциональным статусом пациента. Так частота развития астении 2-3 степени составила 17% при ECOG 0, 37,3% при ECOG 1 и достигала 64,7% при ECOG 2 ($p = 0,010$). Результаты представлены на рисунке 44.

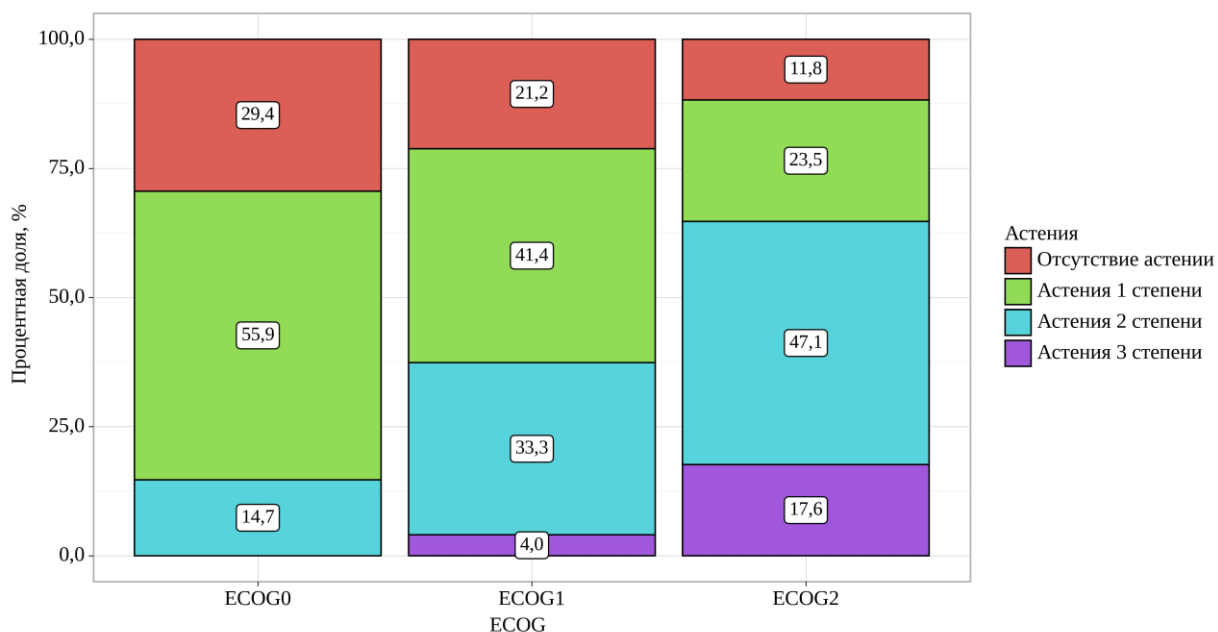


Рисунок 44 – Частота развития и степень астении в зависимости от ECOG статуса пациента

С функциональным статусом также ассоциировалось развитие гепатотоксичности в процессе ХТ (рисунок 45). Так, после первого курса ХТ частота развития данного осложнения составила 5,9% для ECOG 0, 9,1% для ECOG 1 и 23,5% для ECOG 2 ($p = 0,020$).

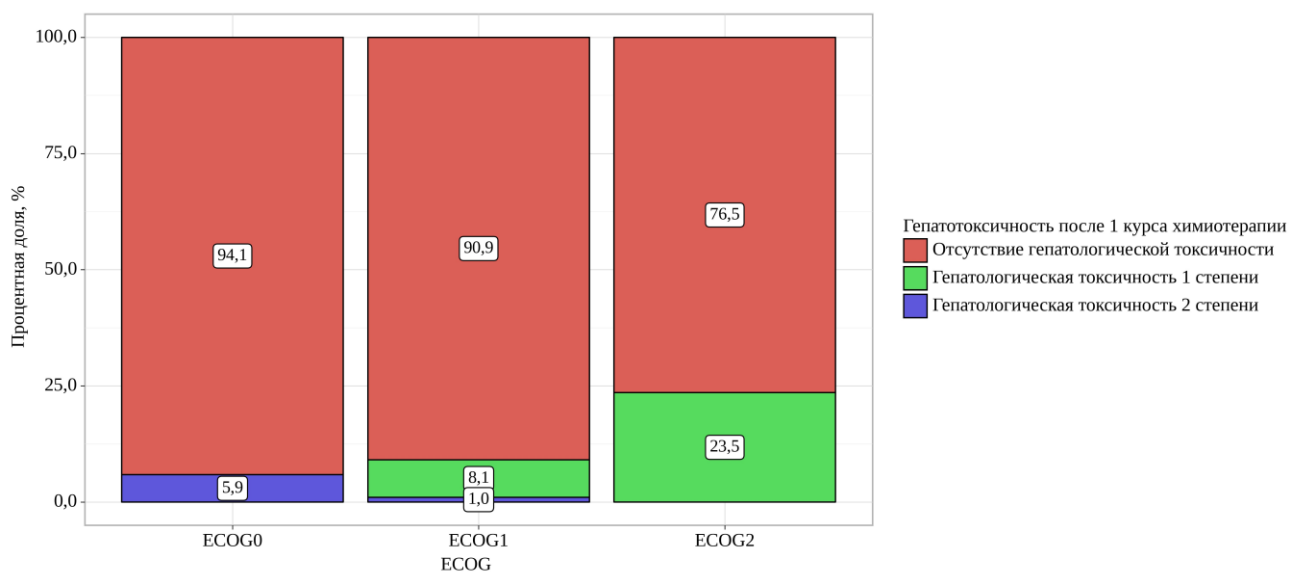


Рисунок 45 – Частота развития и степень гепатотоксичности после первого курса ХТ в зависимости от ECOG статуса пациента

При этом все 7,1% тяжелой гепатотоксичности приходились на пациентов ECOG2 ($p = 0,016$).

3.6.6 Зависимость токсичности химиотерапии от нейтрофильно-лимфоцитарного индекса

На момент начала лечения НЛИИ > 3 отмечен у 57 (38%) пациентов.

Данный биомаркер ассоциировался с развитием эметогенной токсичности. Так, при значении индекса ≤ 3 тошнота и рвота в процессе первого курса ХТ развились у 46,2% пациентов против 21,1% пациентов с значением индекса > 3 ($p = 0,008$). Данная связь сохранялась на протяжении всех курсов ХТ – 66,7% против 36,8% ($p = 0,002$). Результаты представлены на рисунке 46.

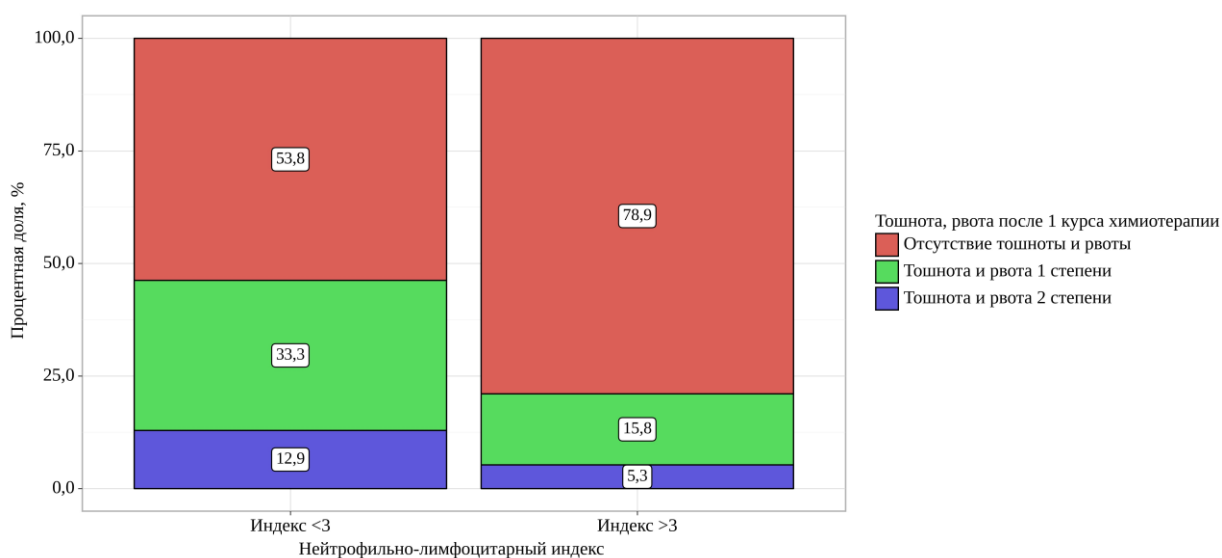


Рисунок 46 – Частота развития и степень эметогенной токсичности после первого курса ХТ в зависимости от значения НЛИ

Схожая тенденция наблюдалась и в отношении развития мукозитов после первого курса ХТ 19,6% против 5,3% ($p = 0,041$). Результаты представлены на рисунке 47.

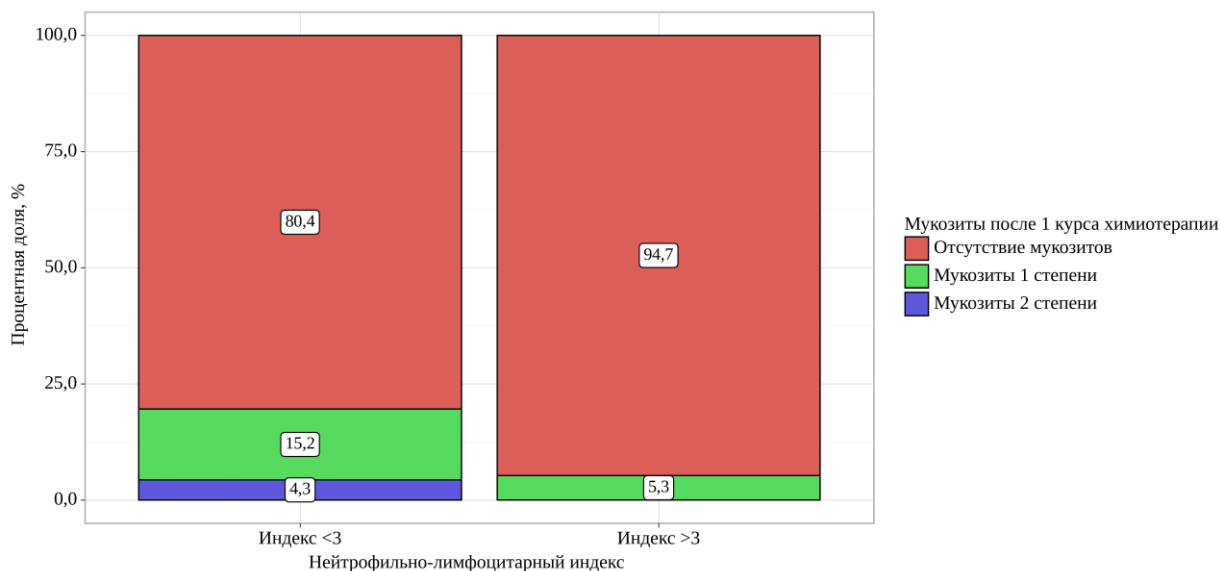


Рисунок 47 – Частота развития и степень мукозитов после первого курса ХТ в зависимости от значения НЛИ

Шансы развития ДЛТ для оксалиплатина в группе индекса > 3 были ниже в 2,3 раза, по сравнению с группой индекса ≤ 3 , различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,44; 95% ДИ: 0,20 – 0,95; $p = 0,035$) (рисунок 48).

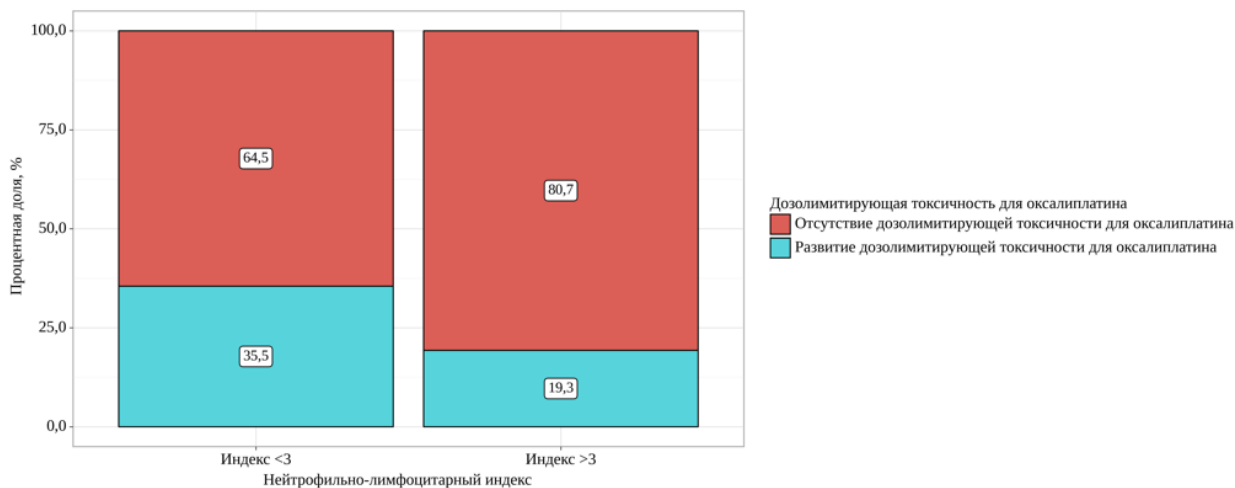


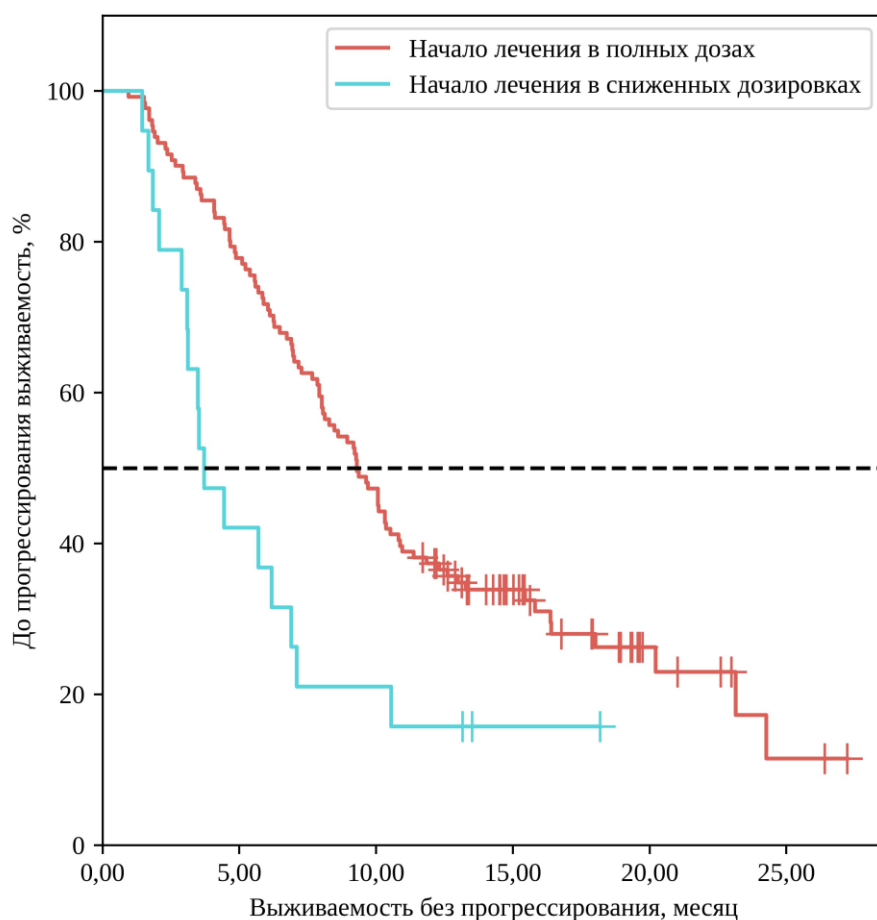
Рисунок 48 – Анализ частоты развития ДЛТ для оксалиплатина в зависимости от значения НЛИ

3.7 Влияние факторов, связанных с лечением на выживаемость

3.7.1 Зависимость показателей выживаемости от дозоинтенсивности первого курса химиотерапии

У 19 (13%) пациентов проведена изначальная редукция дозы с первого курса ХТ в виду астенизации на момент начала лечения (ECOG2) или сопутствующей кардиальной патологии.

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) (рисунок 49).



Начало лечения в полных дозах						
Наблюдений	131	102	62	28	8	2
Цензурировано	0	0	0	17	32	35
Событий	0	29	69	86	91	94
Начало лечения в сниженных дозировках						
Наблюдений	19	8	4	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	2	3	3
Событий	0	11	15	16	16	16

Рисунок 49 – Кривая ВБП в зависимости от дозоинтенсивности первого курса ХТ, месяцы

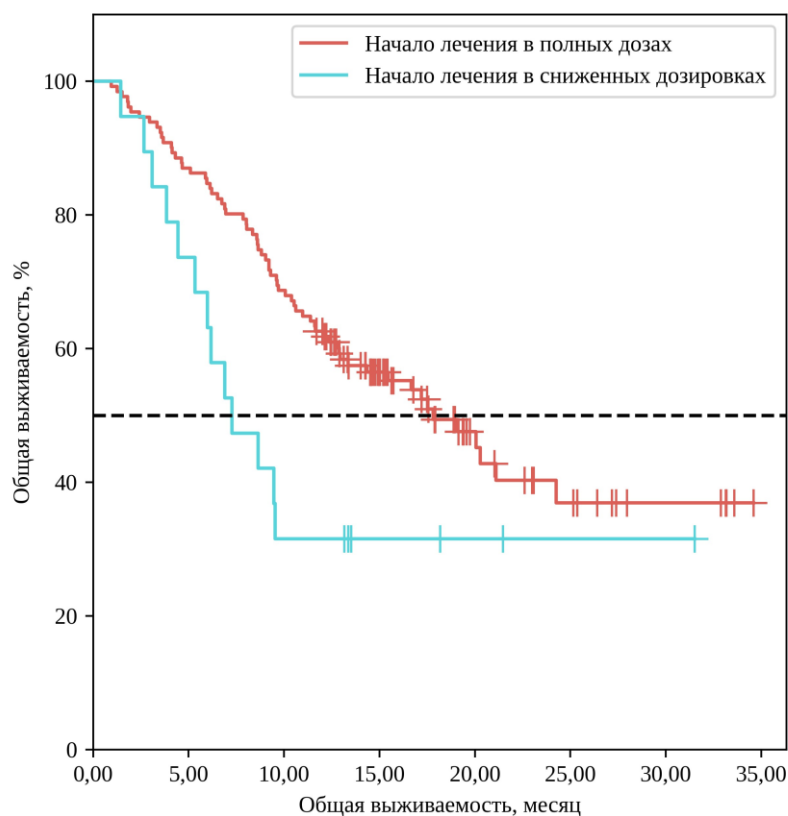
Различия ВБП были статистически значимы ($p = 0,007$). Риски прогрессирования заболевания при исходной редукции дозы увеличивались в 2,23 раза (95% ДИ: 1,31 – 3,81; $p = 0,003$).

В подгруппе пациентов с раком желудка анализ показал, что медиана ВБП в группе пациентов, начавших лечение в полных дозах, составила 8,28 месяца (95% ДИ: 6,25 – 10,06), медиана ВБП в группе пациентов, начавших лечение в сниженных дозах, составила 3,72 месяца (95% ДИ: 1,45 – 7,10).

Различия ВБП были статистически значимы ($p = 0,048$).

В подгруппе пациентов с раком желудка риски прогрессирования заболевания увеличивались при начале лечения в сниженных дозах в 2,37 раза (95% ДИ: 1,08 – 5,18; $p = 0,031$). В подгруппе пациентов с раком толстой кишки риски прогрессирования заболевания увеличивались при начале лечения в сниженных дозах в 2,17 раза (95% ДИ: 1,03 – 4,58; $p = 0,043$).

Влияние начальной 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 (95% ДИ: 12,95 – 24,26), медиана в группе пациентов, начавших лечение в сниженных дозах (19 пациентов), составила 7,27 месяца (95% ДИ: 4,44 – ∞). Различия ОВ были статистически значимы ($p = 0,038$). При исходном снижении дозоинтенсивности лечения риски смерти увеличивались в 1,98 раза (95% ДИ: 1,09 – 3,60; $p = 0,025$). Результаты представлены на рисунке 50.

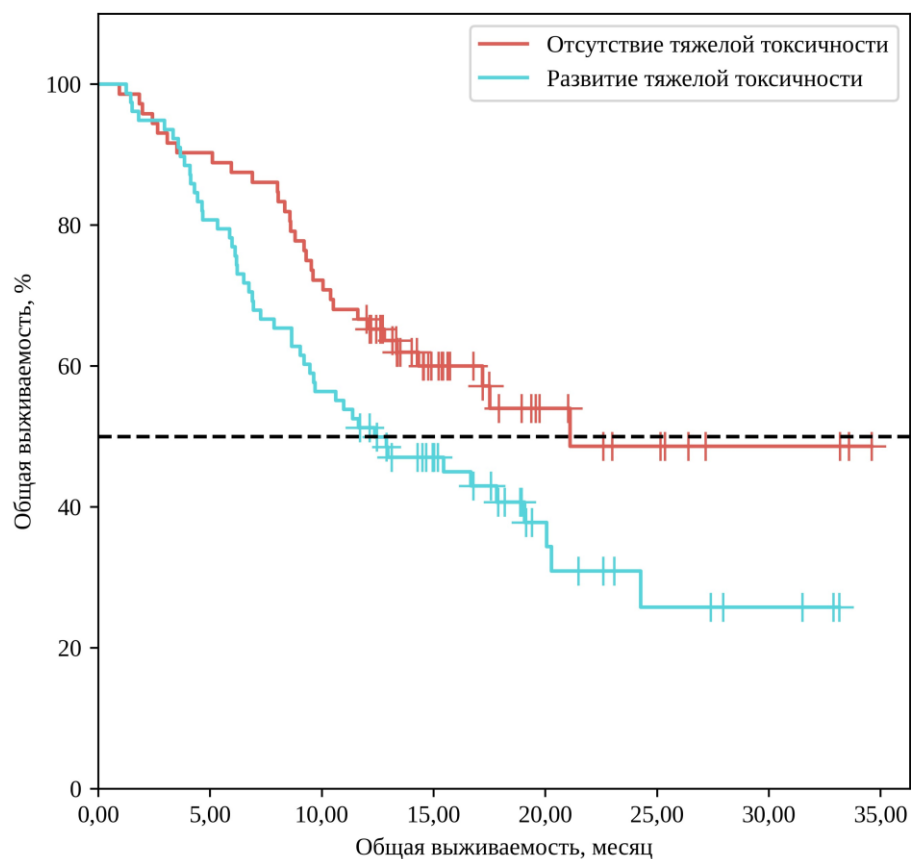


Начало лечения в полных дозах								
Наблюдений	131	114	90	49	20	11	5	0
Цензурировано	0	0	0	26	49	54	60	65
Событий	0	17	41	56	62	66	66	66
Начало лечения в сниженных дозировках								
Наблюдений	19	14	6	3	2	1	1	0
Цензурировано	0	0	0	3	4	5	5	6
Событий	0	5	13	13	13	13	13	13

Рисунок 50 – Кривая ОВ в зависимости от дозоинтенсивности первого курса ХТ, месяцы

3.7.2 Зависимость показателей выживаемости от развития тяжелой токсичности

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%) (рисунок 51).



Отсутствие тяжелой токсичности								
Наблюдений	72	65	52	27	11	7	3	0
Цензурировано	0	0	0	17	31	34	38	41
Событий	0	7	20	28	30	31	31	31
Развитие тяжелой токсичности								
Наблюдений	78	63	44	25	11	5	3	0
Цензурировано	0	0	0	12	22	25	27	30
Событий	0	15	34	41	45	48	48	48

Рисунок 51 – Кривая ОВ в зависимости от развития тяжелой токсичности в процессе ХТ, месяцы

Анализ показал, что медиана ОВ в группе пациентов с отсутствием тяжелой токсичности в процессе лечения (72 пациента) составила 21,11 месяца (95% ДИ: 13,35 – ∞), медиана ОВ в группе пациентов с развитием тяжелой токсичности в процессе лечения (78 пациентов) составила 12,36 месяцев (95% ДИ: 9,04 – 19,07). Различия ОВ 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; $p = 0,030$).

3.8 Разработка прогностических моделей эффективности и токсичности химиотерапии на основе конституциональных и фармакогенетических биомаркеров

3.8.1 Прогностическая модель определения риска прогрессирования заболевания у пациентов с КРР

На основании данных, полученных в ходе однофакторного анализа, был проведен многофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Изменения рисков прогрессирования заболевания в зависимости от влияния отдельных факторов, ОР; 95% ДИ

Фактор риска	Скорректированное		Нескорректированное	
	ОР; 95% ДИ	р	ОР; 95% ДИ	р
ECOG-2	3,192; 1,610 – 6,329	< 0,001	3,042; 1,509 – 6,132	0,002
Наличие 2 делеций в гене TYMS rs11280056	4,015; 1,212 – 13,296	0,023	5,466; 1,575 – 18,961	0,007
Опухоль правого фланка	2,419; 1,382 – 4,235	0,002	2,467; 1,381 – 4,406	0,002
Начало лечения в сниженных дозах	2,167; 1,025 – 4,582	0,043	2,099; 0,974 – 4,525	0,059

При многофакторном анализе фактор начала лечения в сниженных дозах имел тенденцию к достоверности, но не достиг статистической значимости. Результаты представлены на рисунке 52.

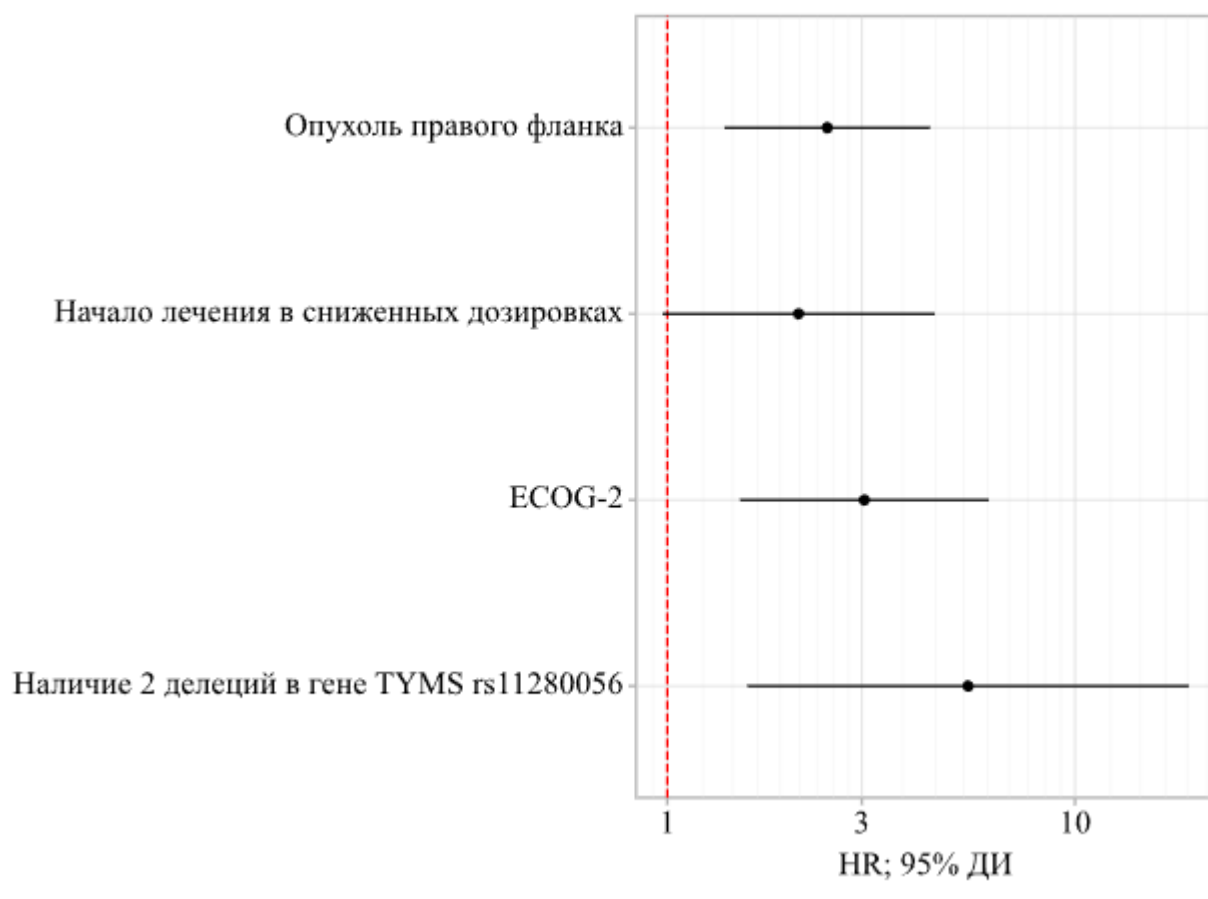


Рисунок 52 – Оценки отношения рисков с 95% ДИ: для ВБП

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.

При оценке зависимости вероятности прогрессирования заболевания от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 53).

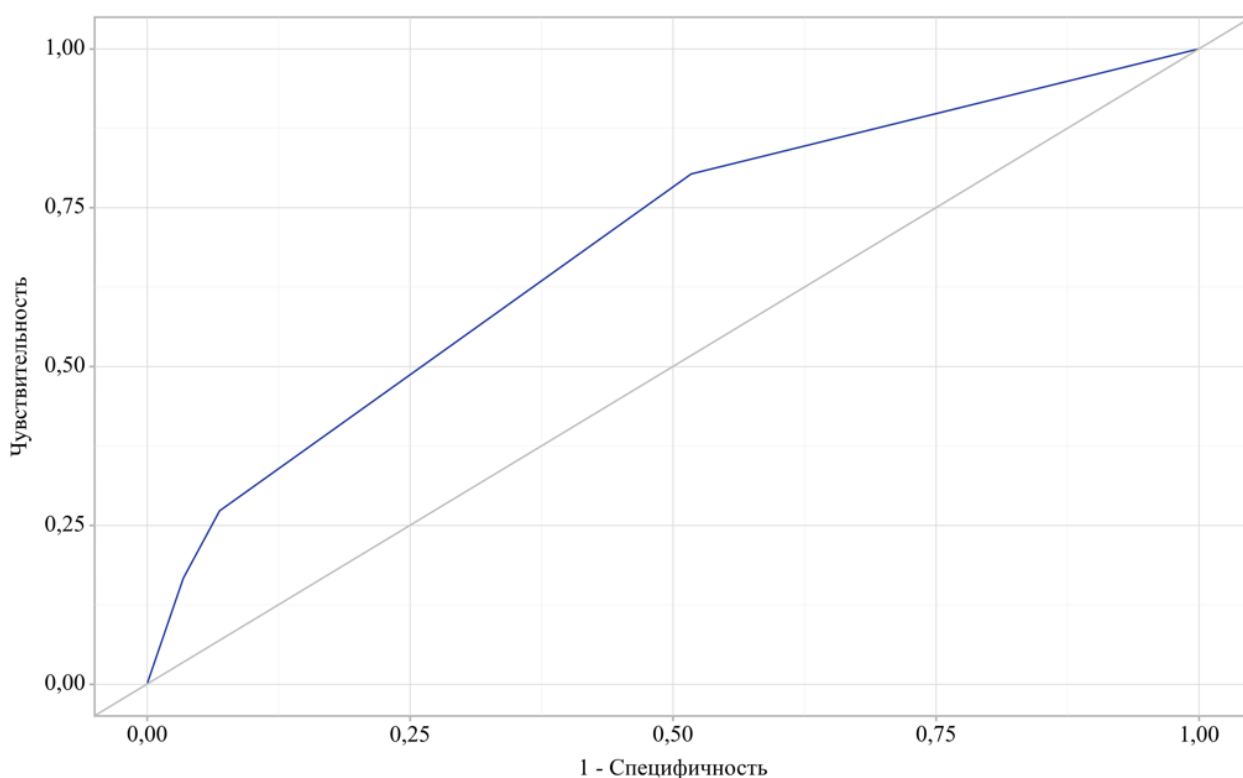


Рисунок 53 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности прогрессирования заболевания от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,69 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,58 – 0,80. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,002$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,724. Прогрессирование заболевания прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,3% и 48,3%, соответственно (рисунок 54).

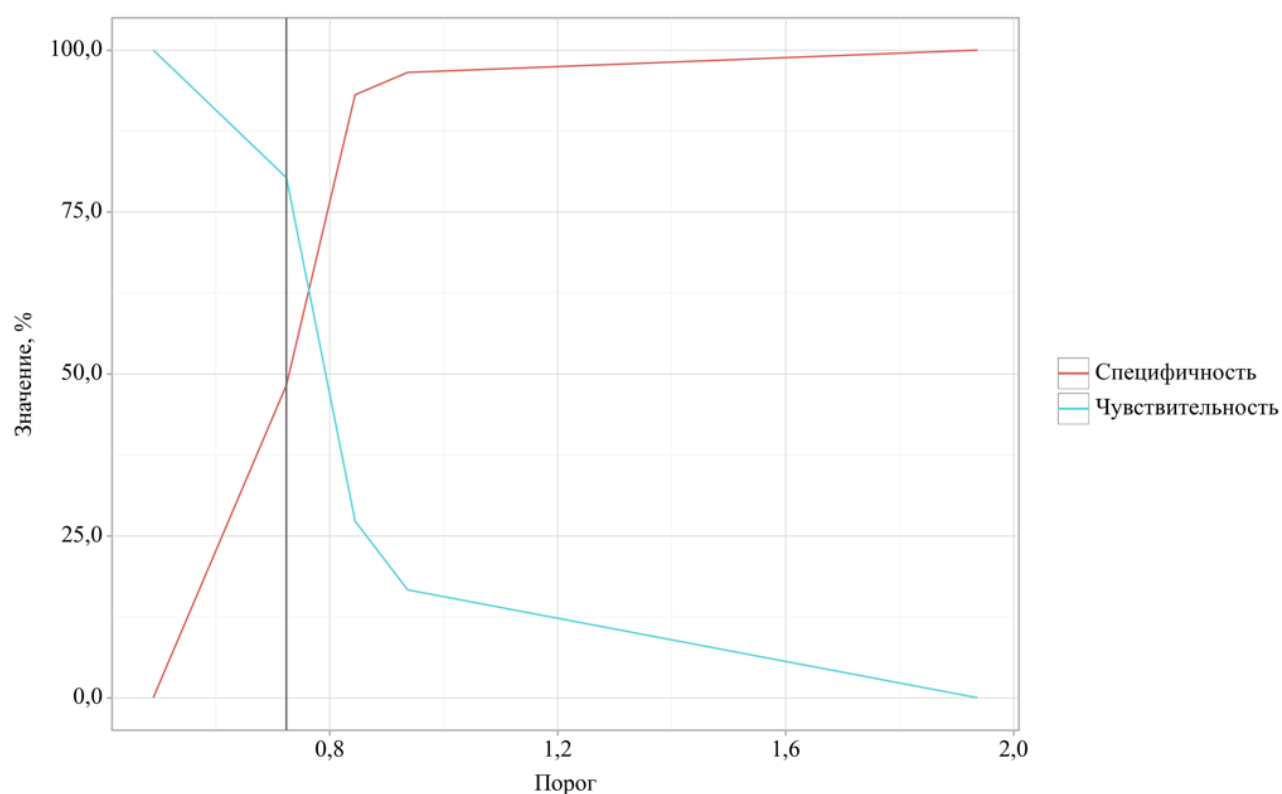


Рисунок 54 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

3.7.2 Прогностическая модель определения риска смерти у пациентов с КРР

На основании данных, полученных в ходе однофакторного анализа, был проведен многофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Изменения рисков Смерть в зависимости от влияния отдельных факторов

Фактор риска	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОР; 95% ДИ	p-value	ОР; 95% ДИ	p-value
Опухоль правого фланка	5,333; 1,745 – 16,297	0,003	5,356; 1,713 – 16,760	0,004
ECOG-2	6,000; 1,201 – 29,994	0,029	6,044; 1,151 – 31,722	0,033

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:

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

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

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, $p = 0,004$).

При оценке зависимости вероятности Смерть от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 55).

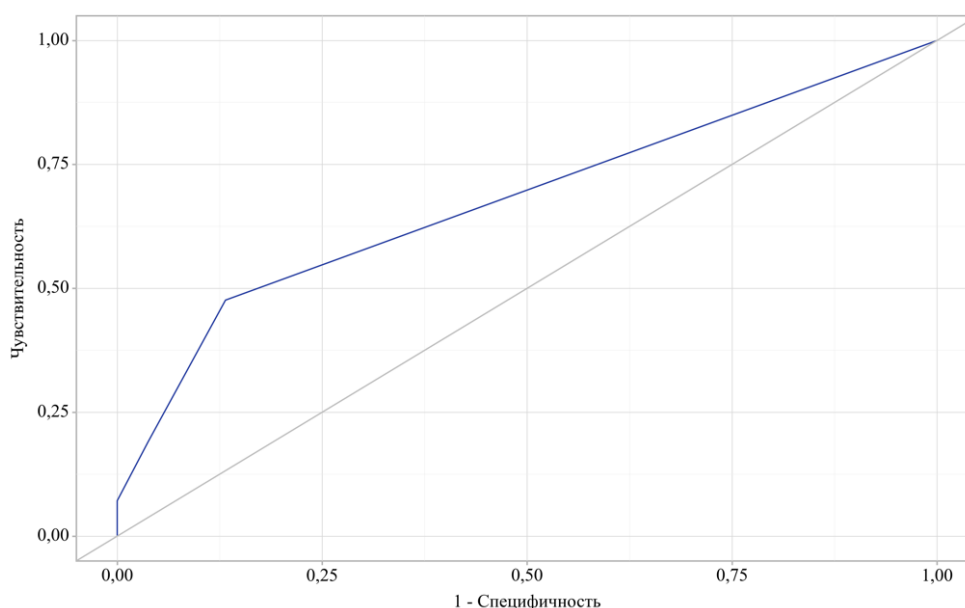


Рисунок 55 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности смерти от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,68 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,57 – 0,79. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,717. Смерть прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 47,6% и 86,8%, соответственно (рисунок 56).

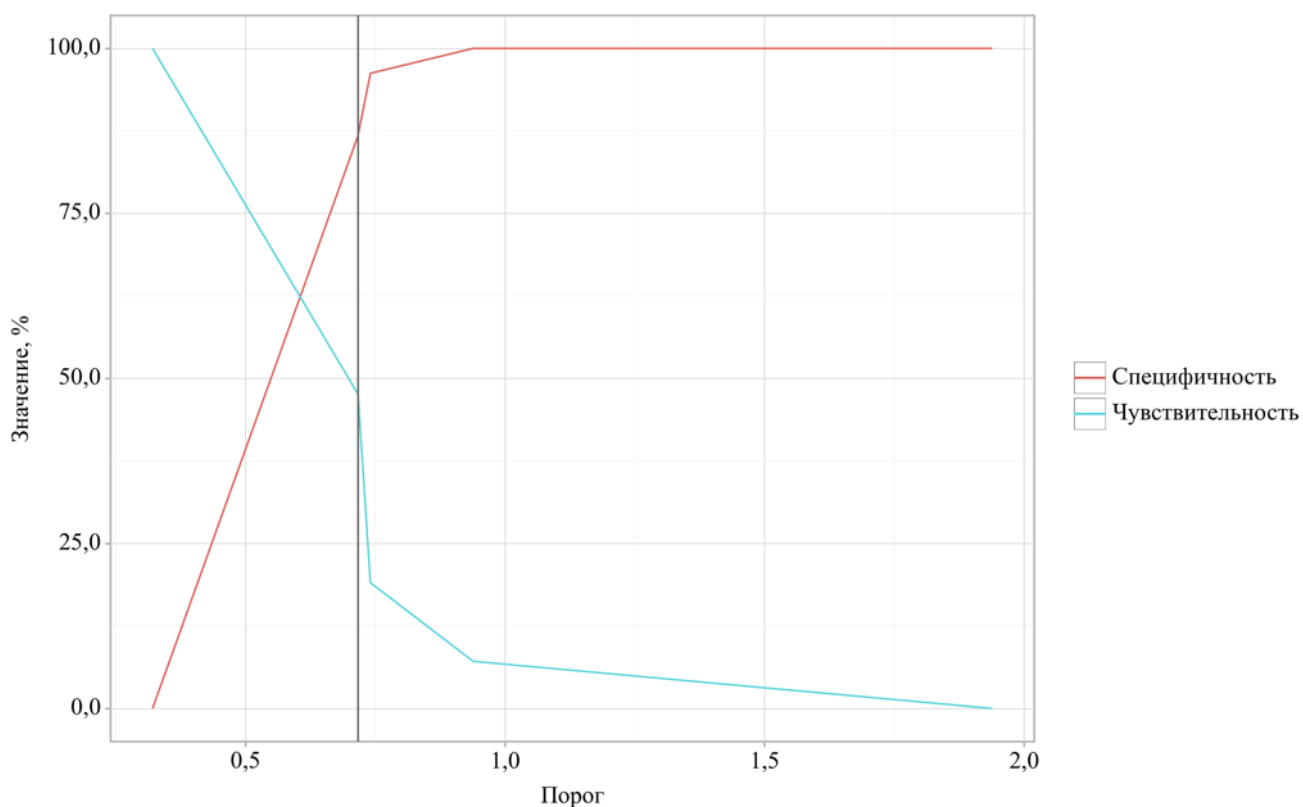


Рисунок 56 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

3.7.3 Прогностическая модель определения вероятности развития тяжелой нейтропении

На основании данных, полученных в ходе однофакторного анализа, был проведен многофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления тяжелой нейтропении, ОР; 95% ДИ

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОР; 95% ДИ	р	ОР; 95% ДИ	р
Женский пол	3,53; 1,50 – 8,33	0,004	3,41; 1,42 – 8,20	0,006
Генотип ТС гена <i>DPYD</i> rs2297595	3,02; 1,21 – 7,53	0,018	2,87; 1,11 – 7,43	0,029

Исходя из данных, представленных в таблице, оба предиктора сохранили свою статическую значимость.

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:

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

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

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

При оценке зависимости вероятности Развития тяжелой нейтропении от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 57).

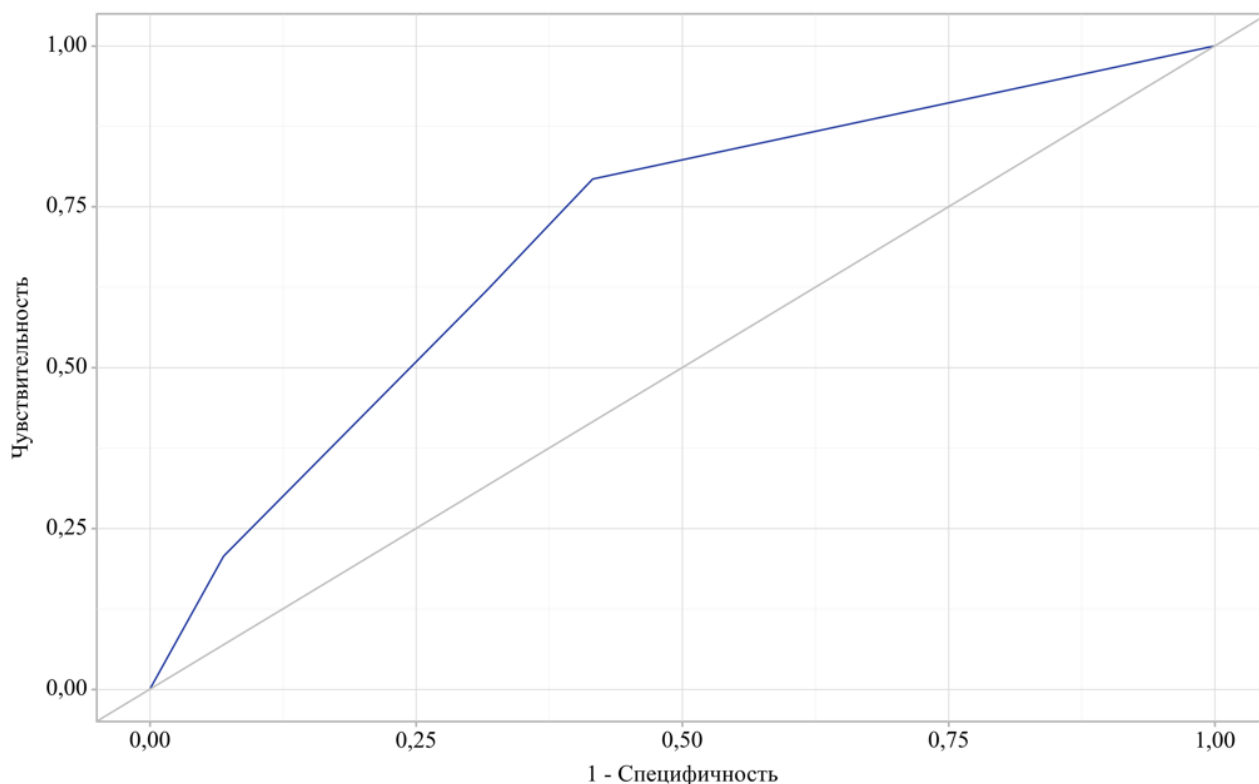


Рисунок 57 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития тяжелой нейтропении от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,70 \pm 0,06$ с 95% ДИ: 0,59 – 0,82. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,26 (таблица 17). Развитие тяжелой нейтропении прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 79,3% и 58,4%, соответственно (рисунок 58).

Таблица 17 – Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,295	62,1	68,3	66,2	64,3
0,260	79,3	58,4	65,6	73,8

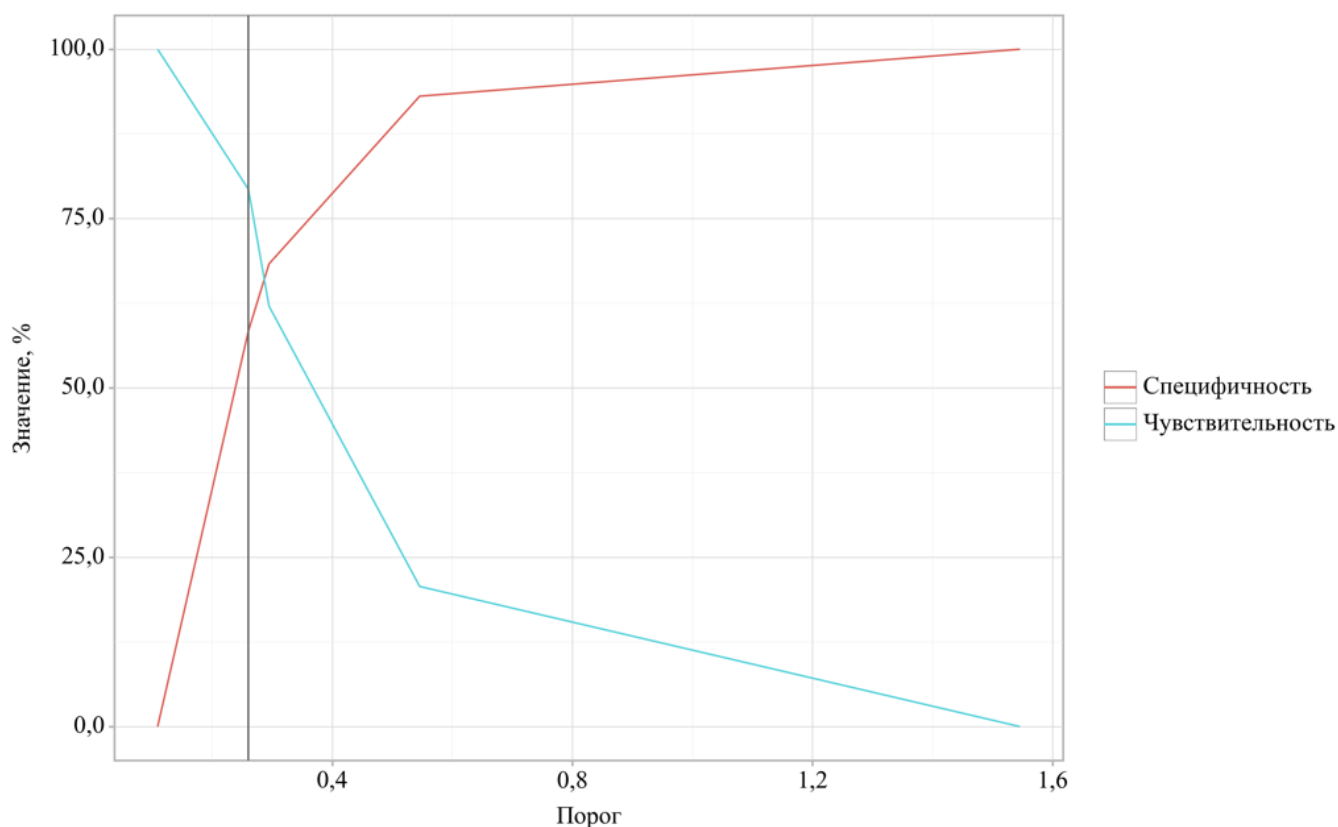


Рисунок 58 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

3.7.4 Прогностическая модель определения риска прогрессирования и смерти на основании потери массы тела за 3 месяца до начала лечения

На основании полученных данных медиана потери веса в кг за 3 месяца до момента начала лечения составила $8 \pm 7,82$ (0 – 35) кг, медиана потери веса в % от исходной составила $10,23 \pm 8,26$ (0 – 35,78) %.

Различия ВБП в общей популяции пациентов были статистически значимы ($p = 0,04$).

При оценке взаимосвязи ВБП с вышеуказанным фактором с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,025 \times X_{\text{Потеря массы тела в \%}}), \quad (4)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск прогрессирования заболевания для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск прогрессирования заболевания за определенный временной период t (в %), $X_{\text{Потеря массы тела в \%}}$ – потеря массы тела в %.

При увеличении потери массы тела в % на 1 риск прогрессирования заболевания увеличивался в 1,03 раза (95% ДИ: 1,002 – 1,05; $p = 0,035$).

Аналогичные результаты получены и в отношении ОВ. Различия ОВ были статистически значимы ($p = 0,008$).

При оценке взаимосвязи ОВ с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,036 \times X_{\text{Потеря массы тела в \%}}), \quad (5)$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск смерти для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск смерти за определенный временной период t (в %), $X_{\text{Потеря массы тела в \%}}$ – потеря массы тела в %.

При увеличении потери массы тела в % на 1 риск смерти увеличивался в 1,04 раза (95% ДИ: 1,01 – 1,06; $p = 0,006$).

Клинический пример №3

Пациент Т. 69 лет с диагнозом С18.7 Рак (аденокарцинома G1) сигмовидной кишки, сT3N2M1a, IVA. Субтотальное метастатическое поражение печени.

С 21.03.2022 по 23.03.2022 проведен первый курс ХТ первой линии по схеме FOLFOX. В интервале развились эпизод потери сознания, тошнота 2 степени, рвота 1 степени.

По результатам фармакогенетического тестирования у пациента выявлен генотип ТС гена *ERCC1* rs11615 и генотип GT гена *ERCC1* rs3212986. У пациента отсутствует сопутствующая патология, однако по данным КТ выявлена саркопения.

МГИ № M00364_22-3 от 06.04.2022 – Мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* не обнаружены.

Пациенту был добавлен цетуксимаб с четвертого курса ХТ. В рамках первой линии лечения пациент получил восемь курсов ХТ по схеме FOLFOX и далее четыре курса поддерживающей химиотаргетной терапии De Gramont + Цетуксимаб. Тяжелой гематологической токсичности отмечено не было.

Однако, на четвертом курсе поддерживающей химиотаргетной терапии на 2 сутки лечения у пациента отмечен эпизод потери сознания с развитием судорожного синдрома, потребовавший реанимационных мероприятий. По данным дообследования эпилептических и метастатических очагов в головном мозге не обнаружено. ХТ прервана по непереносимой токсичности.

Через 10 месяцев от момента начала лечения у пациента зарегистрировано прогрессирование заболевания, начата вторая линия химиотаргетной терапии по схеме Иринотекан + Панитумумаб.

Данный клинический случай может быть примером развития тяжелой, жизнеугрожающей токсичности у пациента средних лет с саркопенией без сопутствующей патологии. Характерной особенностью данного клинического случая служит отсутствие минорных мутантных генотипов по результатам фармакогенетического тестирования. Следует также отметить, что эпизод синкопального состояния развился у пациента сразу после первого курса ХТ и повторился на 13 курсе лечения. Снижение функционального статуса организма, дефицит мышечной ткани в данном случае могли явиться причиной развития вышеописанных осложнений.

Клинический пример №4

Пациент Я. 83 лет с диагнозом С16.2 Рак (аденокарцинома) желудка сT3N1M1, IV. Метастатическое поражение легких.

Сопутствующие заболевания: I69.4 Ишемический инсульт головного мозга 2006 год. Без неврологического дефицита.

С 03.08.2021 по 16.11.2021 пациенту проведен первый курс ХТ первой линии по схеме XELOX, далее четыре курса по схеме FOLFOX. В процессе лечения у пациента отмечено развитие нейтропении 4 степени, тромбоцитопении 2 степени, печеночной токсичности 1 степени, астении 2 степени. После второго курса ХТ потребовалось увеличение межкурсового интервала на 5 дней в связи с развитием нейтропении 4 степени, тромбоцитопенией 2 степени.

После пятого курса ХТ у пациента развилась стойкая астенизация в связи с чем было принято решение о завершении лечения.

Вторая линия лекарственного противоопухолевого лечения не проведена по тяжести состояния. 14.08.2023 смерть пациента в связи с прогрессированием заболевания.

По результатам фармакогенетического тестирования у пациента отмечен генотип ТС гена *DPYD* rs2297595, генотип АС гена *XPC* rs2228001, генотип СТ гена *MTHFR* rs1801133, генотип GT гена *ERCC1* rs3212986 и генотип ndel/del гена *TYMS* rs11280056. По данным КТ у пациента выявлена саркопения.

Данный клинический пример может свидетельствовать в пользу кумулятивного влияния конституциональных и фармакогенетических биомаркеров на безопасность лекарственного противоопухолевого лечения. Возраст пациента 83 года, наличие саркопии с одной стороны и мутации в генах, ассоциированные с нарушением метаболизма оксалиплатина и фторпиримидинов с другой стороны привели к развитию тяжелой гематологической токсичности в процессе лечения. После 5 курсов ХТ первой линии у пациента зарегистрирована непереносимая токсичность лечения в виду стойкой астенизации.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из ключевых проблем лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с опухолями ЖКТ является низкий уровень персонализации цитостатической терапии. В отечественных клинических рекомендациях в первой линии лечения рекомендованы схемы FOLFOX\XELOX со стандартным дозированием на площадь поверхности тела [2, 3, 4]. Capitain и соавт. провели исследование по дозированию 5-ФУ на основе фармакокинетических показателей в рамках схемы FOLFOX 118 пациентам с метастатическим КРР [87]. В ходе работы было продемонстрировано, что стандартный режим дозирования не позволяет достичь заданной концентрации препарата у всех пациентов, а 36% пациентов недополучали дозу по крайней мере на 20%. Неоптимальное дозирование может приводить к снижению эффективности лечения и/или повышению токсичности.

По результатам проведенного исследования удалось выделить ряд конституциональных и фармакокинетических биомаркеров, ассоциированных с развитием токсичности и снижением эффективности лечения.

В частности, генотип ТТ гена *ERCC1* rs3212986 ассоциировался с увеличением риска прогрессирования заболевания в 2,46 раза ($p = 0,036$) и риска смерти в 2,77 раза ($p = 0,032$). Мета-анализ Sito и соавт. с включением 29 478 пациентов и 184 генетических вариантов, установил ассоциацию данного аллельного варианта с резистентностью к платино-содержащей ХТ при раке легкого [88]. Результаты нашего исследования могут свидетельствовать в пользу аналогичной ассоциации у пациентов с опухолями ЖКТ.

Среди конституциональных маркеров наиболее сильное влияние на выживаемость продемонстрировали ECOG статус пациента и правосторонняя локализация опухоли КРР. В исследовании Тоquero и соавт. с участием 231 пациента с метастатическим КРР вышеуказанные маркеры, включая изначальную дозоинтенсивность лечения, оказали значительное влияние на выживаемость [89]. У 19 (13%) пациентов проведена редукция дозы с первого курса ХТ ввиду

астенизации на момент начала лечения (ECOG 2) или сопутствующей кардиальной патологии. При этом ВВП в группе пациентов, начавших лечение в полных дозах, составила 9,3 месяца (95% ДИ: 8,02 – 10,52), медиана ВВП в группе пациентов, начавших лечение в сниженных дозах, составила 3,72 месяца (95% ДИ: 2,89 – 6,90). Влияние исходно сниженной дозоинтенсивности лечения транслировалось по нашим данным в снижение показателей ОВ. Анализ показал, что медиана ОВ в группе пациентов, начавших лечение в полных дозах, составила 17,82 месяца (95% ДИ: 12,95 – 24,26), медиана в группе пациентов, начавших лечение в сниженных дозах, составила 7,27 месяцев (95% ДИ: 4,44 – ∞).

Частота развития НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX по данным регистрационных исследований достигает 80%, около половины из которых приходится на осложнения 3-4 степени тяжести [5-6]. По результатам диссертационного исследования после первого курса ХТ тяжелые НЯ развились у 20 (13%) пациентов, за все курсы – у 78 (52%) пациентов, что соответствует мировым данным.

При этом развитие тяжелой токсичности в процессе лечения оказалось неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ. Медиана ОВ в группе пациентов с отсутствием тяжелой токсичности в процессе лечения составила 21,11 месяца (95% ДИ: 13,35 – ∞), медиана ОВ в группе пациентов с развитием тяжелой токсичности в процессе лечения составила лишь 12,36 месяцев (95% ДИ: 9,04 – 19,07). Различия ОВ были статистически значимы ($p = 0,028$).

Среди конституциональных биомаркеров наиболее сильное влияние на развитие токсичности оказал женский пол. По результатам исследования у женщин отмечено статистически значимое увеличение частоты развития эметогенной токсичности после первого курса ХТ (50,9% против 28%; $p = 0,008$), нейтропении (63,2% против 50%; $p = 0,017$), эметогенной токсичности (70,2% против 46,2%; $p = 0,011$). В целом, тяжелая токсичность на протяжении лечения статистически значимо чаще развивалась у женщин (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 мужчинами, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,73 – 8,75; $p < 0,001$).

Что касается влияния фармакогенетических биомаркеров на токсичность, в ходе работы установлено, что аллельные варианты rs2297595 и rs75017182 гена *DPYD* продемонстрировали ассоциацию с развитием нейтропении, в том числе тяжелой. 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; $p = 0,015$). Кроме того, генотип ТС гена *DPYD* rs2297595 ассоциировался с большей частотой развития эметогенной токсичности (51,7% против 32,4%; $p = 0,005$), мукозитов (20,7% против 12,9%; $p = 0,037$) и астении после первого курса ХТ по сравнению с генотипом ТТ (69% против 41,2%; $p = 0,002$). Генотип GG гена *ERCC1* rs11615 был ассоциирован с развитием тромбоцитопении (47,4% против 25,4%; $p = 0,01$), в том числе тяжелой (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; $p = 0,027$).

На сегодняшний день нет единой позиции по фармакогенетическому тестированию перед началом лечения фторпиримидинами. В российских клинических рекомендациях 2022 рассматривается возможность фармакогенетического тестирования по гену *DPYD* до начала терапии фторпиримидинами [2]. Отсутствие строгих рекомендаций по рутинному применению фармакогенетического тестирования обуславливается редкостью минорных гомозиготных вариантов в указанной группе пациентов [2]. Руководства NCCN и ASCO по-прежнему не поддерживают тестирование на генетические варианты *DPYD* перед ХТ фторпиримидинами. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в инструкции к капецитабину и 5-ФУ признает, что у пациентов с дефицитом *DPYD*

повышен риск опасной для жизни токсичности [90, 91]. Европейское агентство по лекарственным средствам, Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения утвердили рекомендации по предварительному тестированию *DPYD* для пациентов, получающих фторпиримидины [92, 93]. Рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) по дозированию фторпиримидинов у пациентов с промежуточным или медленным метаболизмом *DPYD* однозначно рекомендуют повышать дозу по мере переносимости [94].

Генотипирование *DPYD* требует небольших первоначальных затрат, которые будут применяться ко всем пациентам, но принесут пользу только относительно небольшому числу носителей *DPYD*. Однако было обнаружено, что предотвращение тяжелой токсичности у небольшой популяции носителей варианта *DPYD* в конечном итоге может быть экономически эффективным [95, 96, 97].

Отсрочка лечения и корректировка дозы являются обычным явлением у пациентов-носителей вариантов *DPYD*, которые испытывают токсичность при стандартном дозировании. Панельное фармакогенетическое тестирование с включением нескольких наиболее перспективных аллельных вариантов с использованием биологических микрочипов может снизить время до получения результатов исследования.

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; *GSTP1* 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 *GSTP1* 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 нейтропии 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
2. Злокачественное новообразование ободочной кишки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №22 от 30.09.2022). – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3.
3. Рак желудка. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1.
4. Рак прямой кишки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_3.
5. Tournigand, C. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study / C. Tournigand, T. André, E. Achille [et al.] // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22(2). – P. 229-237. – doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.
6. De Vita, F. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients / F. De Vita, M. Orditura, E. Matano [et al.] // Br J Cancer. – 2005. – Vol. 92(9). – P. 1644-1649. – doi: 10.1038/sj.bjc.6602573.
7. Nielson, C.M. Relative dose intensity of chemotherapy and survival in patients with advanced stage solid tumor cancer: a systematic review and meta-analysis /

C.M. Nielson, L.C. Bylsma, J.P. Fryzek [et al.] // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26(9). – P. e1609-e1618. – doi: 10.1002/onco.13822.

8. Onakpoya, I.J. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis / I.J. Onakpoya, C.J. Heneghan, J.K. Aronson [et al.] // *Crit Rev Toxicol*. – 2016. – Vol. 46(6). – P. 477-489. – doi: 10.3109/10408444.2016.1149452.

9. Shahrokni, A. How we care for an older patient with cancer / A. Shahrokni, S.J. Kim, G.J. Bosl [et al.] // *J Oncol Pract*. – 2017. – Vol. 13(2). – P. 95-102. – doi: 10.1200/JOP.2016.017608.

10. Hurria, A. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study / A. Hurria, K. Togawa, S.G. Mohile [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29(25). – P. 3457-3465. – doi: 10.1200/JCO.2011.34.7625.

11. Extermann, M. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score / M. Extermann, I. Boler, R.R. Reich [et al.] // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118(13). – P. 3377-3386. doi: 10.1002/cncr.26646.

12. Prado, C.M. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study / C.M. Prado, V.E. Baracos, L.J. McCargar [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2008. – Vol. 9(7). – P. 629-635. – doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

13. Mourtzakis, M. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care / M. Mourtzakis, C.M. Prado, J.R. Lieffers [et al.] // *Appl Physiol Nutr Metab*. – 2008. – Vol. 33(5). – P. 997-1006. – doi: 10.1139/H08-075.

14. Shahnam, A. Pharmacogenetic and ethnicity influence on oxaliplatin therapy for colorectal cancer: a meta-analysis / A. Shahnam, Z. Ridha, M.D. Wiese [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Vol. 17(15). – P. 1725-1732. – doi: 10.2217/pgs-2016-0102.

15. Meulendijks, D. 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 / D. Meulendijks, L.M. Henricks, G.S. Sonke [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16(16). – P. 1639-1650. – doi: 10.1016/S1470-2045(15)00286-7.

16. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global cancer observatory. – Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/en>.

17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2023. – Режим доступа: <https://www.cancer.org>.

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 3.2024 — May 24, 2024. – Режим доступа: <https://www.nccn.org>.

19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Rectal Cancer. Version 2.2024 — April 30, 2024. – Режим доступа: <https://www.nccn.org>.

20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer Version 2.2024. May 29, 2024. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

21. Bang, Y.J. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial / Y.J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // *Lancet*. 2010 Aug. – Vol. 376(9742). – P. 687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

22. Holch, J.W. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials / J.W. Holch, I. Ricard, S. Stintzing [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2017. – Vol. 70. – P. 87-98. – doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.

23. Kogan, L.G. Treatment delays during FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer: a multicenter retrospective analysis / L.G. Kogan, S.L. Davis, G.A. Brooks [et al.] // *J Gastrointest Oncol.* – 2019. – Vol. 10(5). – P. 841-846. – doi: 10.21037/jgo.2019.07.03.

24. Smoragiewicz, M. Neutropenia and relative dose intensity on adjuvant FOLFOX chemotherapy are not associated with survival for resected colon cancer / M. Smoragiewicz, K.R. Javaheri, Y. Yin [et al.] // *J Gastrointest Cancer*. – 2014. – Vol. 45(4). – P. 460-465. – doi: 10.1007/s12029-014-9639-2.
25. Kim, J.H. Clinical practice in the use of adjuvant chemotherapy for patients with colon cancer in South Korea: a multi-center, prospective, observational study / J.H. Kim, J.H. Kang, B.H. Kim [et al.] // *J Cancer*. – 2016. – Vol. 7(2). – P. 136-143. – doi: 10.7150/jca.13405.
26. Fearon, K. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus / K. Fearon, F. Strasser, S.D. Anker [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2011. – Vol. 12(5). – P. 489-495. – doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
27. Argilés, J.M. Inter-tissue communication in cancer cachexia / J.M. Argilés, B. Stemmler, F.J. López-Soriano [et al.] // *Nat Rev Endocrinol*. – 2019. – Vol. 15(1). – P. 9-20. – doi: 10.1038/s41574-018-0123-0.
28. Blum, D. Validation of the consensus-definition for cancer cachexia and evaluation of a classification model – a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA) / D. Blum, G.B. Stene, T.S. Solheim [et al.] // *Ann Oncol*. – 2014. – Vol. 25(8). – P. 1635-1642. – doi: 10.1093/annonc/mdu086.
29. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer [et al.] // *Age Ageing*. – 2019. – Vol. 48(1). – P. 16-31. – doi: 10.1093/ageing/afy169.
30. Cespedes Feliciano, E.M. Muscle mass at the time of diagnosis of nonmetastatic colon cancer and early discontinuation of chemotherapy, delays, and dose reductions on adjuvant FOLFOX: the C-SCANS study / E.M. Cespedes Feliciano, W.Y. Chen, V. Lee [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123(24). – P. 4868-4877. – doi: 10.1002/cncr.30950.
31. Shiraishi, T. Differences in prognosis and underuse of adjuvant chemotherapy between elderly and non-elderly patients in stage III colorectal cancer / T. Shiraishi, T. Takamoto, S. Yamaguchi [et al.] // *Ann Gastroenterol Surg*. – 2023. – Vol. 7(1). – P. 91-101. – doi: 10.1002/ags3.12604.

32. Jung, H.W. Effect of muscle mass on toxicity and survival in patients with colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy / H.W. Jung, J.W. Kim, J.Y. Kim [et al.] // Support Care Cancer. – 2015. – Vol. 23(3). – P. 687-694. – doi: 10.1007/s00520-014-2418-6.
33. Terayama, M. Poor muscle quality was associated with oral mucositis in patients with colorectal cancer undergoing adjuvant chemotherapy / M. Terayama, M. Nagata, T. Kawaguchi [et al.] // Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40(10). – P. 5566-5573. – doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.012.
34. He, J. Sarcopenia as a prognostic indicator in colorectal cancer: an updated meta-analysis / J. He, W. Luo, Y. Huang [et al.] // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1247341. – doi: 10.3389/fonc.2023.1247341.
35. Brish, N.A.B. Impact of nutritional deficiency and sarcopenia on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer: a retrospective study / N.A.B. Brish // Pharmateca. – 2021. – Vol. 7. – P. 95-100. – doi: 10.18565/pharmateca.2021.7.95-100.
36. Caspers, I.A. The impact of sex on treatment and outcome in relation to histological subtype in patients with resectable gastric cancer: Results from the randomized CRITICS trial / I.A. Caspers // J Surg Oncol. – 2023. – Vol. 275(54). – P. 234-245. – doi: 10.1002/jso.27554.
37. Huang, L. Study of prevalence and risk factors of chemotherapy-induced mucositis in gastrointestinal cancer using machine learning models / L. Huang, X. Ye, F. Wu [et al.] // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1138992. – doi: 10.3389/fonc.2023.1138992.
38. Inworn, N. Predictive Factors for the Survival Outcomes of Preoperative Chemotherapy in Patients with Resectable and Borderline Resectable Colorectal Cancer with Liver Metastasis / N. Inworn // Asian Pac J Cancer Prev. – 2023. – Vol. 24(9). – P. 3037-3047. – doi: 10.31557/APJCP.2023.24.9.3037.
39. Raimondi, A. Impact of age and gender on the efficacy and safety of upfront therapy with panitumumab plus FOLFOX followed by panitumumab-based maintenance:

a pre-specified subgroup analysis of the Valentino study / A. Raimondi // *ESMO Open*. – 2021. – Vol. 6(5). – P. 100-246. – doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100246.

40. Marmorino, F. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies / F. Marmorino // *Ann Oncol*. – 2019. – Vol. 30(12). – P. 1969-1977. – doi: 10.1093/annonc/mdz403.

41. Huang, S.-T. Risk factors for cancer-related fatigue in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / S.-T. Huang, X. Ke, X.-Y. Yu [et al.] // *Support Care Cancer*. – 2022. – Vol. 30(12). – P. 10311-10322. – doi: 10.1007/s00520-022-07432-5.

42. Gusella, M. Pharmacokinetic and demographic markers of 5-fluorouracil toxicity in 181 patients on adjuvant therapy for colorectal cancer / M. Gusella // *Ann Oncol*. – 2006. – Vol. 17(11). – P. 1656-1660. – doi: 10.1093/annonc/mdl284.

43. Delafuente, J.C. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Alterations in the Geriatric Patient / J.C. Delafuente // *Consult Pharm*. – 2008. – Vol. 23(4). – P. 324-334. – doi: 10.4140/TCP.n.2008.324.

44. Oken, M.M. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken // *Am J Clin Oncol*. – 1982. – Vol. 5(6). – P. 649-655.

45. Watanabe, A. ECOG performance status as a predictor of adjuvant chemotherapy (AC) toxicities in stage III colorectal cancer (CRC) patients / A. Watanabe, C. Yang, W.Y. Cheung [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35(4_suppl). – P. 789-789. – doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.789.

46. Caires-Lima, R. Palliative chemotherapy outcomes in patients with ECOG-PS higher than 1 / R. Caires-Lima, K. Cayres, B. Protásio [et al.] // *Ecancermedicalsecience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 831. – doi: 10.3332/ecancer.2018.831.

47. Chao, C. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis / C. Chao, J.H. Page, S.-J. Yang [et al.] // *Ann Oncol*. – 2014. – Vol. 25(9). – P. 1821-1829. – doi: 10.1093/annonc/mdu203.

48. Cavdar, E. Prospective comparison of the value of CARG, G8, and VES-13 toxicity tools in predicting chemotherapy-related toxicity in older Turkish patients with cancer / E. Cavdar, Y. Iriagac, K. Karaboyun [et al.] // *J Geriatr Oncol.* – 2022. – Vol. 13(6). – P. 821-827. – doi: 10.1016/j.jgo.2022.03.004.

49. Mariano, C. Predictors and effects of toxicity experienced by older adults with cancer receiving systemic therapy in a randomized clinical trial of geriatric assessment / C. Mariano // *J Geriatr Oncol.* – 2023. – Vol. 14(7). – P. 101584. – doi: 10.1016/j.jgo.2023.101584.

50. Hall, P.S. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial / P.S. Hall // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37(15). – P. 4006-4006. – doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006.

51. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» / [et al.] // Гарант. – Режим доступа: www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662.

52. Graham, M.A. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review / M.A. Graham, G.F. Lockwood, D. Greenslade [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6(4). – P. 1205-1218.

53. Puerta-García, E. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma / E. Puerta-García // *Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 388-398. – doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.016.

54. Xie, C. Effect of XPC polymorphisms on the response to platinum-based chemotherapy: a meta-analysis / C. Xie // *Onco Targets Ther.* – 2019. – Vol. 12. – P. 3839-3848. – doi: 10.2147/OTT.S202617.

55. National Center for Biotechnology Information (NCBI). XPC. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228001>.

56. Van Kuilenburg, A.B.P. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity / A.B.P. Van Kuilenburg // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9(12). – P. 4363-4367.

57. Van Kuilenburg, A.B.P. Profound variation in dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human blood cells: major implications for the detection of partly deficient patients / A.B.P. van Kuilenburg, H. van Lenthe, M.J. Blom [et al.] // *Br J Cancer*. – 1999. – Vol. 79(3-4). – P. 620-626. – doi: 10.1038/sj.bjc.6690097.

58. Swen, J.J. Pharmacogenetics: From Bench to Byte – An Update of Guidelines / J.J. Swen // *Clin Pharmacol Ther*. – 2011. – Vol. 89(5). – P. 662-673. – doi: 10.1038/clpt.2011.34.

59. Van Kuilenburg, A.B.P. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil / A.B.P. Van Kuilenburg // *Eur J Cancer*. – 2004. – Vol. 40(7). – P. 939-950. – doi: 10.1016/j.ejca.2003.12.004.

60. Božina, N. DPYD polymorphisms c.496A>G, c.2194G>A and c.85T>C and risk of severe adverse drug reactions in patients treated with fluoropyrimidine-based protocols / N. Božina // *Br J Clin Pharmacol*. – 2022. – Vol. 88(5). – P. 2190-2202. – doi: 10.1111/bcp.15144.

61. Medwid, S. Fluoropyrimidine-associated toxicity and DPYD variants c.85T>C, c.496A>G, and c.1236G>A: impact of haplotype / S. Medwid, T.J. Wigle, R.B. Kim [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2023. – Vol. 91(1). – P. 97-102. – doi: 10.1007/s00280-022-04491-7.

62. Glewis, S. A systematic review and meta-analysis of toxicity and treatment outcomes with pharmacogenetic-guided dosing compared to standard of care BSA-based fluoropyrimidine dosing / S. Glewis // *Br J Cancer*. – 2022. – Vol. 127(1). – P. 126-136. – doi: 10.1038/s41416-022-01779-6.

63. Van Triest, B. Thymidylate Synthase: A Target for Combination Therapy and Determinant of Chemotherapeutic Response in Colorectal Cancer / B. Van Triest, G.J. Peters // *Oncology*. – 1999. – Vol. 57(3). – P. 179-194. – doi: 10.1159/000012030.

64. Kawakami, K. Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression / K. Kawakami // *Clin Cancer Res*. – 2001. – Vol. 7(12). – P. 4096-4101.

65. TYMS // PharmGKB. – Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org/variant/PA166180936>.

66. Schwab, M. Role of Genetic and Nongenetic Factors for Fluorouracil Treatment-Related Severe Toxicity: A Prospective Clinical Trial by the German 5-FU Toxicity Study Group / M. Schwab // JCO. – 2008. – Vol. 26(13). – P. 2131-2138. – doi: 10.1200/JCO.2006.10.4182.

67. Sohn, K.J. Effect of the Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism on Chemosensitivity of Colon and Breast Cancer Cells to 5-Fluorouracil and Methotrexate / K.J. Sohn, R. Croxford, Z. Yates [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2004. – Vol. 96(2). – P. 134-144. – doi: 10.1093/jnci/djh015.

68. National Center for Biotechnology Information (NCBI). MTHFR. – Режим доступа: <https://www.snpedia.com/Rs1801133>.

69. Ramos-Esquivel, A. Association of C677T and A1298C MTHFR Polymorphisms and Fluoropyrimidine-induced Toxicity in Mestizo Patients with Metastatic Colorectal Cancer / A. Ramos-Esquivel, R. Chinchilla, M. Valle [et al.] // Anticancer Res. – 2020. – Vol. 40(8). – P. 4263-4270. – doi: 10.21873/anticancer.14428.

70. Всероссийская перепись населения (2010). Национальный состав населения России (2010). – Режим доступа: www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm.

71. Тимошкина, Н.Н. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком / Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жужеленко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 49-56.

72. Барышева, В.О. Рациональность определения носительства полиморфного маркера G735A гена DPYD у онкологических пациентов в Челябинской области. Результаты пилотного исследования / В.О. Барышева, Г.Г. Кетова, Е.Е. Дворчик [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 6-7.

73. Рудых, З.А. Частота распространённости генетического полиморфизма DPYD*2A среди онкологических пациентов в Республике Саха (Якутия) / З.А. Рудых, Е.В. Слободенюк [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 2. – С. 16.

74. Mitrofanov, D.V. Frequency of the 735G → A mutation of the 5'-splice donor site of intron 14 of the dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) in residents of novosibirsk region (Russia) as revealed with fluorescent oligonucleotides / D.V. Mitrofanov, O.B. Chasovnikova, L.S. Koroleva [et al.] // Russ J Genet. – 2008. – Vol. 44. – P. 1461-1467. – doi: 10.1134/S1022795408120119.
75. Lukina, S. Роль полиморфных маркёров генов GSTP1 и MTHFR в снижении чувствительности к терапии доксорубицином у пациенток с раком молочной железы / S. Lukina, T. Zavarykina, N. Ivanova [et al.] // Патогенез. – 2020. – № 18 (3). – С. 53-60. – doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.53-60.
76. Пальцева, Е.М. Влияние цитотоксической химиотерапии на экспрессию ERCC1, XPD и DPYD в метастазах колоректального рака в печени / Е.М. Пальцева, А.В. Варламов, М.И. Секачева [и др.] // Молекулярная медицина. – 2015. – № 6. – С. 15-19.
77. Немцова, М.В. Полиморфизмы гена TYMS у больных раком желудка, связь с отдаленными результатами комбинированного лечения / М.В. Немцова, А.А. Удилова, Д.В. Залетаев, Т.В. Хоробрых // Молекулярная медицина. – 2014. – № 4. – С. 44-51.
78. Yamamoto, T. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients / T. Yamamoto, K. Kawada, K. Obama [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22(15). – P. 8002. – doi: 10.3390/ijms22158002.
79. Zhang, W. Sarcopenic Obesity Is Associated with Severe Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Prospective Study / W. Zhang // J Gastrointest Surg. – 2018. – Vol. 22(11). – P. 1861-1869. – doi: 10.1007/s11605-018-3835-5.
80. Hopkins, J.J. The Impact of Muscle and Adipose Tissue on Long-term Survival in Patients with Stage I to III Colorectal Cancer / J.J. Hopkins // Dis Colon Rectum. – 2019. – Vol. 62(5). – P. 549-560. – doi: 10.1097/DCR.0000000000001352.
81. Caan, B.J. Explaining the Obesity Paradox: The Association between Body Composition and Colorectal Cancer Survival (C-SCANS Study) / B.J. Caan // Cancer

Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26(7). – P. 1008-1015. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0200.

82. PharmGKB. – Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org/>.

83. Rubina, A.Y. Hydrogel drop microchips with immobilized DNA: properties and methods for large-scale production / A.Y. Rubina, S.V. Pan'kov, E.I. Dementieva [et al.] // Anal Biochem. – 2004. – Vol. 325(1). – P. 92-106. – doi: 10.1016/j.ab.2003.10.010. PMID: 14715289.

84. Emelyanova, M. TYMS 3'-UTR Polymorphism: A Novel Association with FOLFIRINOX-Induced Neurotoxicity in Pancreatic Cancer Patients / M. Emelyanova, I. Pokataev, I. Shashkov [et al.] // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 14(1). – P. 77. – doi: 10.3390/pharmaceutics14010077.

85. Hall, T.A. BioEdit: A User-Friendly Biological Sequence Alignment Editor and Analysis Program for Windows 95/98/NT / T.A. Hall // Nucleic Acids Symp Ser. – 1999. – Vol. 41. – P. 95-98.

86. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. – Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

87. Capitain, O. Individual Fluorouracil Dose Adjustment in FOLFOX Based on Pharmacokinetic Follow-Up Compared with Conventional Body-Area-Surface Dosing: A Phase II, Proof-of-Concept Study / O. Capitain // Clin Colorectal Cancer. – 2012. – Vol. 11(4). – P. 263-267. – doi: 10.1016/j.clcc.2012.05.004.

88. Sito, H. Genetic Variants Associated with Response to Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Field Synopsis and Meta-Analysis / H. Sito, M.A.K. Sharzehan, M.A. Islam [et al.] // Br J Biomed Sci. – 2024. – Vol. 81. – P. 11835. – doi: 10.3389/bjbs.2024.11835.

89. Toquero, P. Is older age an independent prognostic factor of survival in metastatic colorectal cancer? / P. Toquero, R. Mondéjar, N. Romero-Laorden [et al.] // Oncology. – 2024. – Vol. 121(24). – P. 5187. – doi: 10.1159/000535187.

90. FDA: Capecitabine Package Insert. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, 2021.
91. FDA: Fluorouracil Package Insert. US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, 2016.
92. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Drug Safety Update. 2020. – Режим доступа: <https://www.DrugSafetyUpdate-GOV.UK>.
93. European Medicines Agency (EMA). EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-and-flucytosine>.
94. Amstutz, U. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update / U. Amstutz, L.M. Henricks, S.M. Offer [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2018. – Vol. 103(2). – P. 210-216. – doi: 10.1002/cpt.911.
95. Brooks, G.A. Cost-effectiveness of DPYD Genotyping Prior to Fluoropyrimidine-based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer / G.A. Brooks, S. Tapp, A.T. Daly [et al.] // Clin Colorectal Cancer. – 2022. – Vol. 21(3). – P. e189-e195. – doi: 10.1016/j.clcc.2022.05.001.
96. DPYD Genotyping in Patients Who Have Planned Cancer Treatment with Fluoropyrimidines: A Health Technology Assessment / Ontario Health (Quality) // Ont Health Technol Assess Ser. – 2021. – Vol. 21(14). – P. 1-186.
97. Deenen, M.J. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis / M.J. Deenen, D. Meulendijks, A. Cats [et al.] // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34(3). – P. 227-234. – doi: 10.1200/JCO.2015.63.1325.