

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.34-006.6:615-28(476)

СТРЕЛЬЦОВА
Ольга Викторовна

**МЕТРОНОМНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 – онкология

Минск 2021

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Прохоров Александр Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Конопля Наталья Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Ревтович Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 29 декабря 2021 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан ____ ноября 2021 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии как во все мире, так и в Республике Беларусь. По данным Международного Агентства по Изучению Рака, колоректальный рак занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости, составляя 10% от общего количества выявленных случаев [Globacan, 2020]. По данным белорусского канцер-регистра, злокачественные опухоли колоректальной зоны занимают 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (11,9%) и 2-е место у женщин (12,5%) в нашей стране [Океанов А.Е. и др., 2020].

Лекарственный метод играет основную роль в лечении таких пациентов. Химиотерапия (ХТ) распространенного рака толстой кишки достигла существенного прогресса: при использовании современных режимов лечения медиана продолжительности жизни превышает 20 месяцев [Доброва Н.В. и др., 2017; Kohne С.Н. et al., 2003; Chibaudel В. et al., 2009]. Однако вопрос о длительности проводимой терапии до настоящего времени остается окончательно не решенным. Одной из вероятных стратегий лечения является проведение поддерживающей химиотерапии, при которой после завершения стандартного индукционного лечения пациент продолжает принимать менее токсичные препараты до прогрессирования опухолевого процесса [Labianca R. et al., 2011; Nagman Н. et al., 2016]. Одним из перспективных методов поддерживающей химиотерапии при опухолях различных локализаций является метрономная терапия. Она представляет собой назначение цитостатиков в относительно низких, минимально токсичных дозах без длительных интервалов между введениями. При этом реализуется прежде всего не цитотоксический, а антиангиогенный эффект препаратов, их способность воздействовать на микроокружение опухолевой клетки, оказывать иммуномодулирующее действие [Федянин М.Ю., 2012; Pasquier E. et al., 2010]. Практически все известные цитостатики могут применяться в метрономном режиме, однако чаще всего используются циклофосфан, метотрексат и капецитабин [Allegrini G. et al., 2012; André N. et al., 2014; Simsek С. et al., 2019].

До настоящего времени не были определены прогностические факторы, позволяющие судить о потенциальной эффективности метрономной химиотерапии и выделить группу пациентов, для которых назначение такого лечения является целесообразным. Эффективность данного метода в основном обусловлена его антиангиогенным действием, осуществляемом посредством нескольких механизмов, в том числе путем блокады фактора роста сосудов эндотелия VEGF. Таким образом, уровень VEGF в сыворотке крови, а также

экспрессия его рецепторов VEGFR1(Flt-1) и VEGFR2 (KDR) в опухолевой ткани являются потенциальными биомаркерами чувствительности к такому лечению [Имянитов Е.Н., 2015; Fontana A. et al., 2009]. Также в качестве фактора прогноза эффективности метрономных режимов может рассматриваться экспрессия генов, отвечающих за метаболизм используемых препаратов. Наибольший интерес в этом плане представляют ферменты, участвующие в метаболизме фторпиримидинов: TS (тимидилатсинтетаза), TP (тимидилатфосфорилаза) и DPD (дигидропиримидин-дегидрогеназа) [Pasche B. et al., 2002; Omura K., 2003].

Ограниченное число данных об использовании метрономной химиотерапии в лечении колоректального рака, а также отсутствие четких критериев для ее назначения обуславливает актуальность изучения данной проблемы для повышения эффективности и индивидуализации лечения этой категории пациентов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограммы «Онкологические заболевания», задания 03.16 «Разработать и внедрить метод метрономной поддерживающей химиотерапии пациентов с диссеминированным колоректальным раком» (№ гос. регистрации 20163770, сроки выполнения: III квартал 2016 – II квартал 2019 гг.)

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22 апреля 2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования — повысить эффективность лечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком путем разработки и внедрения в клиническую практику метода метрономной поддерживающей химиотерапии.

Задачи исследования:

1. Разработать и внедрить в клиническую практику метод метрономной поддерживающей химиотерапии пациентов с диссеминированным колоректальным раком.
2. Оценить переносимость и токсичность разработанного метода метрономной поддерживающей химиотерапии.
3. Проанализировать непосредственные и отдаленные результаты применения метрономной поддерживающей химиотерапии в лечении пациентов с диссеминированным колоректальным раком.
4. Провести анализ клинико-лабораторных и молекулярно-генетических факторов чувствительности к метрономной химиотерапии и выделить группу пациентов, для которых ее назначение является наиболее целесообразным.

Научная новизна

Впервые в клинической онкологии обоснован, разработан и внедрен в клиническую практику новый метод метрономной химиотерапии, применяемой в поддерживающем режиме у пациентов с диссеминированным колоректальным раком, позволяющий добиться повышения показателей выживаемости без увеличения токсичности лечения.

Впервые изучена взаимосвязь уровней опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 в сыворотке крови, а также экспрессии генов VEGFR1, VEGFR2, TP, DPD и TS в опухолевой ткани с эффективностью метрономной химиотерапии. На основании анализа молекулярно-генетических и клинико-лабораторных факторов выделена группа пациентов, для которых проведение такого лечения является наиболее целесообразным.

Положения, выносимые на защиту

1. Контроль заболевания достигнут у 65,7% пациентов, получавших метрономную поддерживающую химиотерапию. Наиболее частым эффектом данного метода лечения является стабилизация опухолевого процесса (42,9%). Применение метрономной поддерживающей химиотерапии у пациентов с мКРР позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования с 7,4 до 9,1 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$), медиану общей наблюдаемой выживаемости с 15,0 до 22,7 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0005$).

2. Метрономная химиотерапия с использованием капецитабина и циклофосфида в низких дозах имеет удовлетворительную переносимость и благоприятный профиль токсичности. Основными побочными явлениями разработанного метода лечения являются лабораторные изменения, связанные с гематологической токсичностью (42,7%) и гепатотоксичностью (31,5%); гастроинтестинальная токсичность (12,9%), ладонно-подошвенный синдром (12,9%), которые купируются обычными средствами медикаментозной коррекции и не требуют прекращения назначенного лечения.

3. Проведение метрономной поддерживающей химиотерапии является более эффективным у пациентов с низкими уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9. Медиана ВДП у пациентов с уровнем РЭА ниже 2 ВГН составила 10,6 мес. и 7,2 мес. при уровне маркера выше порогового значения ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). Для групп пациентов с уровнями СА 19-9 выше и ниже 2 ВГН эти показатели составили 7,0 и 10,3 мес. соответственно ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0001$).

4. Существует взаимосвязь между пониженным уровнем экспрессии гена TS и более высокими показателями ВДП и ОНВ ($p = 0,0004$ и $0,0053$ соответственно), а также между пониженной экспрессией генов DPD ($p = 0,0218$) и Flt-1 ($p = 0,0095$) и более высоким уровнем ВДП у пациентов, получающих метрономную химиотерапию. При уровне экспрессии TS ниже 6,3 отн. ед. риск прогрессирования в течение 9 мес. снижается на 71% (95% ДИ [18;148]), при уровне TP выше 6,1 отн. ед. — на 37% (95% ДИ [6;75]). Оптимальными критериями чувствительности к метрономной химиотерапии у пациентов с мКРР являются уровни опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 ниже 2 ВГН, уровень экспрессии гена TS ниже 6,3 отн. ед.

Личный вклад соискателя ученой степени

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло:

– в изучении отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы; обосновании актуальности исследования и участии в качестве ответственного исполнителя темы научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод метрономной поддерживающей химиотерапии пациентов с диссеминированным колоректальным раком»;

– в разработке совместно с научным руководителем протокола исследования;

– в назначении и проведении химиотерапевтического лечения пациентам, включенным в основную группу исследования, планировании и оценке результатов проведенных исследований, оценке эффективности и токсичности лечения;

– в анализе медицинской документации и создании электронной базы данных, проведении статистической обработки данных и анализа полученных результатов, оформлении и публикации результатов исследования и диссертационной работы, формулировке выводов и практических рекомендаций;

– в анализе первичной медицинской документации, создании электронной базы данных, проведении их статистической обработки, формулировке выводов и рекомендаций, оформлении и публикации результатов исследования.

Автором в соавторстве разработан и внедрен метод метрономной поддерживающей химиотерапии колоректального рака (инструкция по применению, регистрационный № 085-0619, утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 28.06.19) [9]. Вклад соавторов отражен в совместных публикациях [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на республиканских и международных конференциях, конгрессах:

1) научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (25 января 2018 г.; 24 января 2019 г.; 29 января 2020 г.; 27 января 2021 г., г. Минск);

2) научно-практических конференциях УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» (22 октября 2018 г.; 30 сентября 2019 г., г. Минск);

3) X съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (23–25 апреля 2018 г., г. Сочи, Россия);

4) конкурсе молодых ученых XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (23 апреля 2020 г., г. Казань, Россия).

Разработанный метод внедрен в практическую деятельность ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», в учебный процесс кафедры онкологии Белорусского государственного медицинского университета.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах (в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах Республики Беларусь), 3 тезиса докладов научных конференций, одна инструкция по применению. Всего имеется 5 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общее количество авторских листов опубликованных статей — 2,9.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 82 страницах текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 3 и 4 главах, заключения, библиографического списка, содержащего 179 литературных источников, списка публикаций соискателя (9 научных работ), 2 приложений. Работа содержит 18 таблиц, иллюстрирована 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 140 пациентах с впервые выявленным, морфологически подтвержденным метастатическим колоректальным раком, которые проходили химиотерапию первой линии по схемам FOLFOX-4, FOLFOX-6 либо CAPEOX в УЗ «МГКОД». В основную (проспективную, n=70) группу включались пациенты, проходившие лечение в 2016–2019 гг., которым после завершения стандартного лечения назначалась поддерживающая химиотерапия в метрономном режиме. Группа сравнения (ретроспективная, n=70) была составлена на основании анализа медицинских и амбулаторных карт пациентов, получавших лечение по тем же схемам в 2011–2015 гг. без последующей поддерживающей химиотерапии.

Метрономная поддерживающая химиотерапия проводилась после завершения индукционной ХТ пациентам основной группы, у которых наблюдался частичный эффект либо стабилизация заболевания, согласно схеме: капецитабин 500 мг 3 раза в сутки внутрь; циклофосфамид (эндоксан) 50 мг 1 раз в сутки внутрь. Лечение проводилось до прогрессирования опухолевого процесса.

До начала метрономной ХТ у всех пациентов выполнялся забор сыворотки крови для определения уровня VEGF и трепан-биопсия метастатических очагов в печени для изучения молекулярно-генетического профиля. Контрольное обследование пациентов проводилось каждые 3 месяца с момента начала метрономной ХТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Непосредственная эффективность и токсичность метрономной химиотерапии

В настоящем исследовании непосредственная эффективность оценивалась в группе пациентов, получавших лечение с использованием метрономной химиотерапии. В группу включено 70 пациентов, которые находились под наблюдением от 7,1 до 41,6 мес. Медиана длительности наблюдения составила 19,6 мес. ($Q_1=15,8$; $Q_u=23,2$).

Эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями RECIST 1.1, КТ целевых очагов выполнялось 1 раз в 3 месяца от момента назначения метрономной химиотерапии. Чаще всего в качестве лучшего ответа на лечение регистрировалась стабилизация опухолевого процесса: у 30 пациентов (42,9%). В 2 случаях (2,8%) наблюдались полные ответы, в 14 (20%) — частичные. Контроль заболевания был зарегистрирован у 46 пациентов (65,7%). При этом среди пациентов, у которых был достигнут

контроль заболевания, продолжительность жизни была значительно выше, чем у пациентов, не ответивших на лечение. В группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса, зафиксированным при первом контрольном обследовании на фоне метрономной химиотерапии, медиана общей наблюдаемой выживаемости составила 16,2 мес., в группе без прогрессирования — 27,3 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$) (рисунок 1).

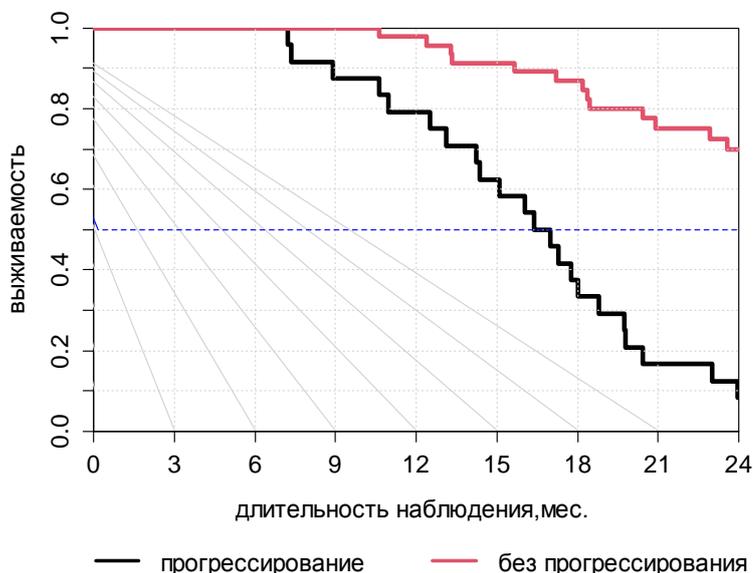


Рисунок 1. – ОНВ пациентов в зависимости от эффекта метрономной поддерживающей химиотерапии

Токсичность проводимого лечения оценивалась в соответствии со шкалой NCI CTCAE v. 5.0. Всего было зарегистрировано 54 случая различных видов токсичности, из них 40 — 1-й, 10 — 2-й и 4 случая — 3-й степени токсичности. Данные анализа побочных эффектов метрономной химиотерапии представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Токсичность метрономной химиотерапии

Вид токсичности	Количество случаев							
	1 степень		2 степень		3 степень		итого	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гематологическая	15	37,5	5	50	3	75	23	42,7
Гастроинтестинальная	7	17,5	0	0	0	0	7	12,9
Печеночная	14	35	3	30	0	0	17	31,5
Кожная	4	10	2	20	1	25	7	12,9
Всего	40	100,0	10	100,0	4	100,0	54	100,0

Основными побочными явлениями, обусловленными назначением капецитабина и циклофосфамида в низких дозах, являются гематологическая токсичность (42,7%), гепатотоксичность (31,5%), гастроинтестинальная токсичность (12,9%), ладонно-подошвенный синдром (12,9%), которые

купируются обычными средствами медикаментозной коррекции и не требуют прекращения назначенного лечения. Случаев токсичности 4-й ст. не наблюдалось ни у одного пациента, полного прекращения лечения по причине выраженных побочных явлений не требовалось за время данного исследования. Таким образом, можно утверждать, что разработанный метод имеет удовлетворительную переносимость и благоприятный профиль токсичности.

Ближайшие результаты лечения

В качестве основных параметров оценки эффективности проведенного лечения использовались время до прогрессирования (ВДП) и общая наблюдаемая выживаемость (ОНВ). ВДП оценивалась в обеих группах от момента начала химиотерапии первой линии (FOLFOX/CAPEOX) до подтверждения прогрессирования опухолевого процесса по данным КТ. Медиана ВДП составила 7,4 мес. в группе сравнения и 9,1 мес. в основной группе ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). Полученные данные представлены на рисунке 2.

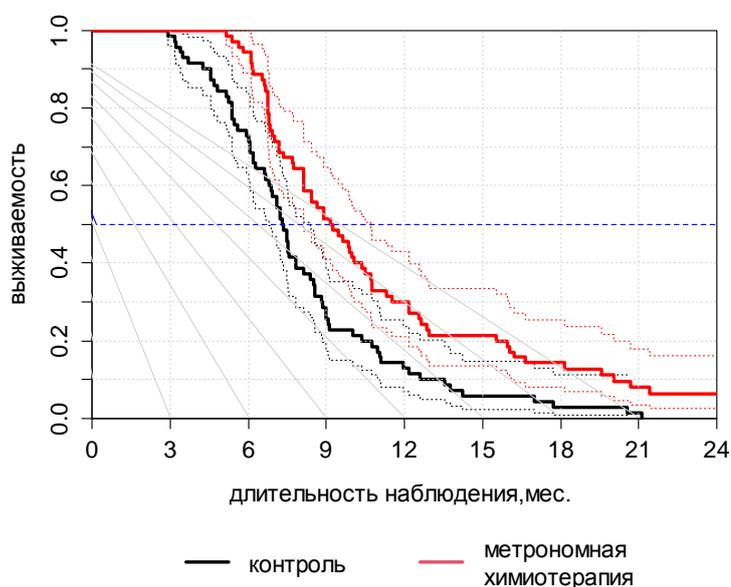


Рисунок 2. – ВДП пациентов основной группы и группы сравнения

К моменту проведения статистического анализа умершими являлись 110 пациентов, включенных в исследование: 40 пациентов, получавших метрономную химиотерапию, и все пациенты группы сравнения.

При анализе показателей общей выживаемости было установлено, что ОНВ в группе метрономной химиотерапии составила 22,7 мес., что значительно превысило соответствующий показатель в группе сравнения, составивший 15,0 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0005$) (рисунок 3).

Дополнительно была оценена общая выживаемость за каждые 6 месяцев в обеих группах пациентов. Общая однолетняя выживаемость составила 91,3% (95% ДИ [85,0;98,2]) в основной группе, 64,3% (95% ДИ [54,0;76,6]) — в группе сравнения, двухлетняя — 44,5% (95% ДИ [32,5;61,0]) и 24,3% (95% ДИ [7,0;31,2]) в обеих группах соответственно (таблица 2).

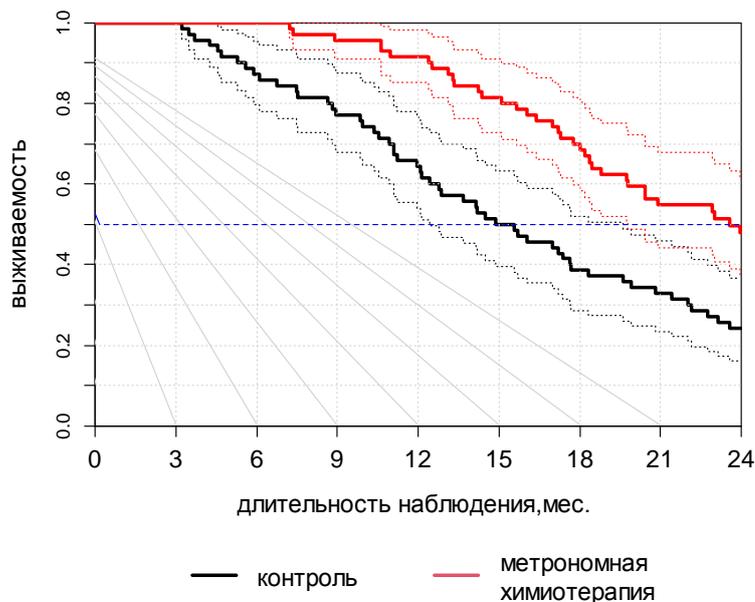


Рисунок 3. – ОНВ пациентов основной группы и группы сравнения

Таблица 2. – Общая выживаемость в группах за различные промежутки времени

Группа	Длительность наблюдения, месяцы			
	6	12	18	24
Группа сравнения	0,871 95% ДИ [0,796; 0,953]	0,643 95% ДИ [0,540; 0,766]	0,386 95% ДИ [0,287; 0,518]	0,243 95% ДИ [0,007; 0,312]
Метрономная химиотерапия	1,000 95% ДИ [1,000; 1,000]	0,913 95% ДИ [0,850; 0,982]	0,671 95% ДИ [0,564; 0,799]	0,445 95% ДИ [0,325; 0,610]
$p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$				

Клинико-морфологические и лабораторные факторы чувствительности к метрономной химиотерапии

Для выявления факторов, определяющих эффективность метрономной химиотерапии, мы изучали их влияние на основные показатели выживаемости пациентов основной группы и группы сравнения — общую наблюдаемую выживаемость и время до прогрессирования опухолевого процесса.

В качестве возможных клинико-морфологических прогностических факторов рассматривались характеристики самих пациентов (пол и возрастная группа), степень дифференцировки опухоли, особенности проведенного ранее противоопухолевого лечения: выполнялось хирургическое удаление первичного опухолевого очага или нет, количество курсов ПХТ 1-й линии (6–8 или 9–12), ответ на проведенную химиотерапию 1-й линии по схемам FOLFOX/CAPEOX (частичный ответ либо стабилизация). Для определения влияния этих факторов на показатели выживаемости был выполнен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (таблица 3).

Таблица 3. – Результаты РАПР Кокса. Влияние клинико-морфологических факторов на ВДП

Параметр	Коэффициенты модели					
	β	$p_{\text{Вальда}}$	ОР	-95% ДИ	+95% ДИ	$p_{\text{пропорц.}}$
Пол: мужской	0,0772	0,7990	1,0802	0,5964	1,957	0,4402
Возрастная группа: 61-74 года	0,1516	0,6180	1,1636	0,6415	2,111	0,9500
Дифференцировка: средняя	0,3583	0,2306	1,4309	0,7965	2,570	0,6111
Дифференцировка: низкая	1,4554	0,0053	4,2862	1,5418	11,916	0,7123
Статус первичной опухоли: удалена	0,3556	0,3820	1,4270	0,6430	3,167	0,4314
Количество курсов ПХТ: 9-12	-0,6284	0,1258	0,5354	0,2406	1,191	0,6055
Ответ на FOLFOX/CAPEOX: стабилизация	0,2989	0,2928	1,3481	0,7728	2,352	0,0034
Проверка модели	$p_{\text{макс. правдоподобия}} = 0,4$					

В результате проведенного многофакторного анализа было установлено отсутствие влияния таких факторов, как пол и возраст пациентов, хирургическое вмешательство по удалению первичной опухоли, количество курсов и ответ на химиотерапию первой линии на время до прогрессирования опухолевого процесса.

Единственным фактором, влияющим на эффективность метронормной химиотерапии, является степень дифференцировки опухоли ($p = 0,0053$). Полученный результат соответствует имеющимся литературным данным, так как агрессивное течение и плохой прогноз при любых видах лечения являются общеизвестными характеристиками низкодифференцированных аденокарцином.

Для пациентов с опухолями G1 медиана ВДП составила 10,4 мес., для G2 и G3 — 8,6 мес. и 6,7 мес. соответственно. Различия были статистически значимыми ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,03$). Графики выживаемости пациентов в трех группах представлены на рисунке 4.

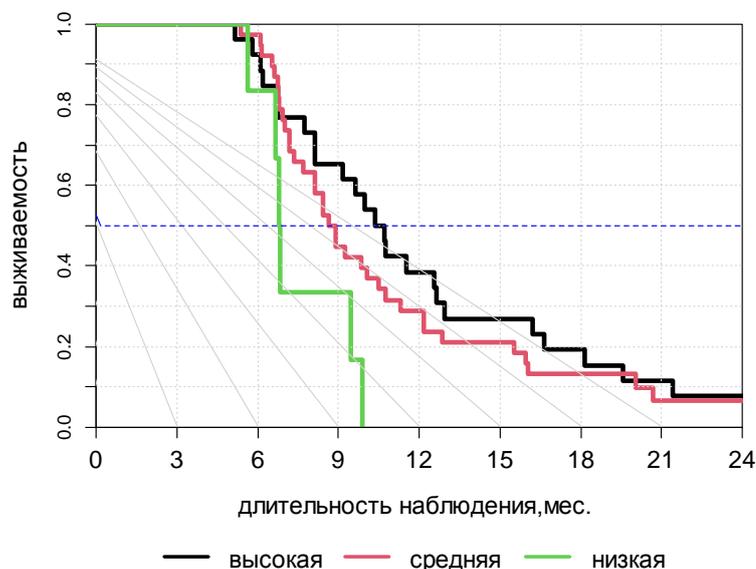


Рисунок 4. – ВДП пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Показатели ВДП были значительно выше у пациентов с высокодифференцированными опухолями, чем с низко- и среднедифференцированными. В соответствии с данными, представленными в таблице 4, у всех пациентов с аденокарциномами, соответствующими степени дифференцировки G3, прогрессирование наступало ранее, чем через год от начала лекарственного лечения, у пациентов с опухолями G2 — ранее, чем через 2 года.

Таблица 4. – Показатели ВДВ в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки	N	Длительность наблюдения, месяцы			
		6	12	18	24
Высокая	26	0,923 95% ДИ [0,826; 1,000]	0,385 95% ДИ [0,237; 0,625]	0,077 95% ДИ [0,086; 0,423]	0,046 95% ДИ [0,007; 0,312]
Средняя	38	0,974 95% ДИ [0,924; 1,000]	0,074 95% ДИ [0,164; 0,468]	0,057 95% ДИ [0,041; 0,301]	–
Низкая	6	0,833 95% ДИ [0,108; 1,000]	–	–	–

$p_{\text{лог-ранг}} = 0,03$

Двухлетний рубеж без прогрессирования пережили лишь пациенты с высокодифференцированными опухолями. Различия в показателях выживаемости не были статистически значимыми в связи с малой численностью выборки: в исследование было включено только 6 пациентов с низкодифференцированными аденокарциномами.

При анализе влияния аналогичных клинико-морфологических факторов на общую выживаемость пациентов с мКРР не была установлена значимость ни одного из них, включая степень дифференцировки ($p = 0,5$).

В исследовании изучалось влияние уровней опухолевых маркеров РЭА и СА19-9, а также фактора сосудистого роста VEGF (трех его фракций: VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D) на эффективность метроромной химиотерапии. Уровни РЭА и СА 19-9 были определены у всех 70 пациентов основной группы, уровни VEGF-A — у 60, VEGF-C и VEGF-D — у 59 пациентов.

Для определения влияния уровней этих маркеров на результаты лечения пациентов с мКРР для каждого из них был выполнен однофакторный РАПР Кокса. Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня опухолевых маркеров. В качестве порогового был определен уровень в 2 верхние границы нормы (ВГН): 10 нг/мл для РЭА и 70 нг/мл для СА 19-9. В группу с уровнем РЭА до 10 нг/мл было отнесено 32 пациента (45,7%), с уровнем СА 19-9 до 70 нг/мл — 30 пациентов (42,9%). В качестве опорного значения риска

для параметра РЭА была выбрана группа пациентов с уровнями более 10 нг/мл, для СА 19-9 — более 70 нг/мл. Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Результаты однофакторного анализа. Влияние лабораторных факторов на показатели выживаемости

Лабораторный фактор	Показатели выживаемости			
	ВДП		ОНВ	
	значимость различий, p	ОР	значимость различий, p	ОР
РЭА (0-10 нг/мл)	< 0,0001	0,3095 (0,1795;0,5335)	0,0075	0,3319 (0,1479;1,749)
СА 19-9 (0-70 нг/мл)	0,0002	0,3709 (0,2204;0,624)	0,0002	0,2384 (0,1135;0,5006)
VEGF A	0,6970	1,001 (0,9976;1,004)	0,4940	1,002 (0,9972;1,006)
VEGF C	0,9470	0,9999 (0,9966;1,003)	0,6630	0,9991 (0,9948;1,003)
VEGF D	0,4350	0,9987 (0,9956;1,002)	0,4090	0,9983 (0,9942;1,002)

Влияния уровней VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D на ВДП выявлено не было. Также они не влияли на общую выживаемость. Вероятно, такие результаты исследования обусловлены малой численностью выборки: все три фракции VEGF были определены лишь у 59 пациентов.

Однофакторный анализ уровней РЭА и СА 19-9 показал, что эти факторы коррелируют как с ВДП пациентов с мКРР ($p < 0,0001$ и $0,0002$ соответственно), так и с ОНВ ($p = 0,0075$ и $0,0002$).

Медиана ВДП составила 10,6 мес. в группе пациентов с более низким уровнем РЭА и 7,2 мес. — с более высоким ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). Для групп, разделенных в зависимости от уровня СА 19-9 эти показатели составили 10,3 и 7,0 мес. соответственно ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0001$). Данные о ВДП пациентов в зависимости от уровня РЭА представлены на рисунках 5, 6.

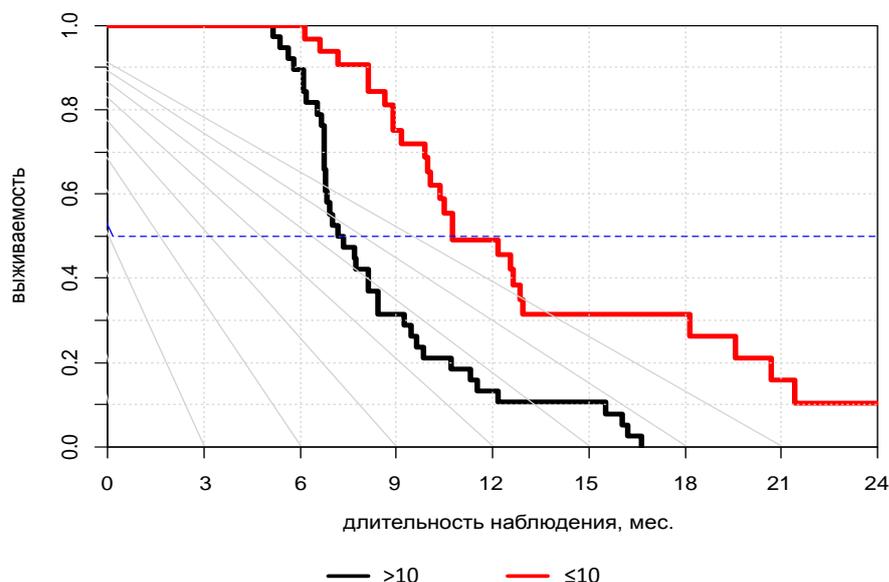


Рисунок 5. – ВДП пациентов основной группы в зависимости от уровня РЭА

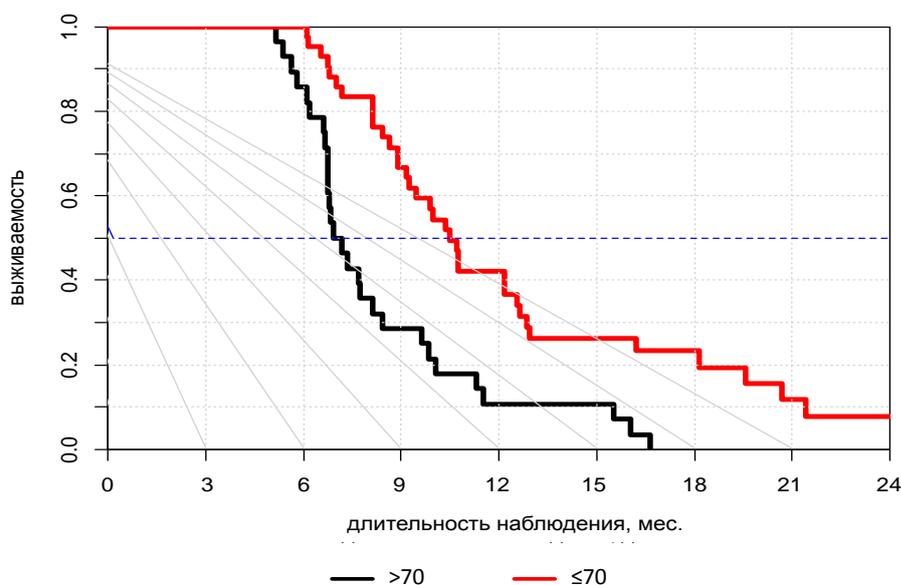


Рисунок 6. – ВДП пациентов основной группы в зависимости от уровня СА 19-9

При определении медианы ОНВ также были обнаружены статистически значимые различия в группах с разными уровнями опухолевых маркеров ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0050$ и $p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$ для РЭА и СА 19-9 соответственно). В группе пациентов с РЭА более 2 ВГН этот показатель составил 18,2 мес., в группе с повышенным СА 19-9 — 16,7 мес. У пациентов с низкими уровнями маркеров медиана ОНВ не была достигнута, так как более половины пациентов пережили двухлетний рубеж. Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности проводимого лекарственного лечения у пациентов с низкими уровнями опухолевых маркеров, а также об отсутствии влияния уровня VEGF в сыворотке крови на показатели выживаемости пациентов с мКРР.

Молекулярно-генетические факторы чувствительности к метродомной химиотерапии

Среди возможных молекулярно-генетических факторов чувствительности к метродомной химиотерапии мы рассматривали две группы: гены, влияющие на метаболизм фтопиримидинов (TS, TP и DPD), и гены рецепторов к фактору сосудистого роста VEGF (Flt-1 и KDR). Для определения экспрессионного профиля генов в свежемороженой ткани метастазов КРР использован метод ПЦР в режиме реального времени. Уровни экспрессии были определены для всех 70 пациентов, включенных в основную группу исследования.

Для оценки влияния каждого из этих факторов на показатели выживаемости пациентов выполнялся однофакторный РАПР Кокса. Данные анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6. – Результаты однофакторного анализа. Влияние молекулярно-генетических факторов на показатели выживаемости

Молекулярно-генетический фактор	Показатели выживаемости			
	ВДП		ОНВ	
	значимость различий, <i>p</i>	ОР	значимость различий, <i>p</i>	ОР
TS	0,0004	1,359 (1,147;1,610)	0,0053	1,369 (1,098;1,707)
TP	0,2390	0,926 (0,8143;1,053)	0,6060	0,961 (0,826;1,118)
DPD	0,0218	1,091 (1,013;1,174)	0,1410	1,075 (0,976;1,185)
Flt-1	0,0095	1,173 (1,040;1,323)	0,1330	1,149 (0,986;1,339)
KDR	0,9110	1,082 (0,980;1,194)	0,0746	1,111 (0,966;1,273)

Проведенное исследование показало, что уровень экспрессии TS оказывает влияние как на время до прогрессирования ($p = 0,0004$), так и на общую выживаемость пациентов с мКРП ($p = 0,0053$), DPD и Flt-1 — только на время для прогрессирования ($p = 0,0218$ и $0,0095$ соответственно), но не на ОНВ.

Для более точного определения влияния экспрессии генов на эффективность метрoномной химиотерапии был выполнен ROC-анализ. В качестве основного критерия оценки было выбрано наличие или отсутствие прогрессирования опухолевого процесса в течение 9 мес. (исходя из медианы ВДП у данной группы пациентов). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7. – Результаты ROC-анализа

Параметр	Коэффициенты модели			
	<i>p</i>	порог, отн. ед.	ОР	AUC
TP	0,0137	6,1	0,73 (0,57, 0,94)	0,671 (0,547, 0,798)
TS	0,0049	6,3	1,71 (1,18, 2,48)	0,688 (0,564, 0,811)
DPD	0,4170	6,5	1,06 (0,92, 1,21)	0,548 (0,413, 0,683)
KDR	0,9940	8,9	–	0,488 (0,352, 0,624)
Flt-1	0,3610	6,9	1,09 (0,9, 1,33)	0,543 (0,408, 0,678)

Достоверные пороги чувствительности к метрoномной химиотерапии удалось определить для двух генов: TS и TP. Было установлено, что при уровне экспрессии TS ниже 6,3 отн. ед. риск прогрессирования в течение 9 мес. снижается на 71% (95% ДИ [18;148]), при уровне TP выше 6,1 отн. ед. — на 37% (95% ДИ [6;75]). ROC-кривые результатов оценки экспрессии представлены на рисунках 7, 8.

Таким образом, для гена TS взаимосвязь с эффективностью метрoномной химиотерапии была установлена двумя различными статистическими методами, а также удалось установить пороговый уровень чувствительности к лечению. Уровень гена $TS \leq 6,3$ отн. ед. может рассматриваться в качестве оптимального критерия чувствительности к метрoномной химиотерапии, наряду с уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 ниже 2 ВГН.

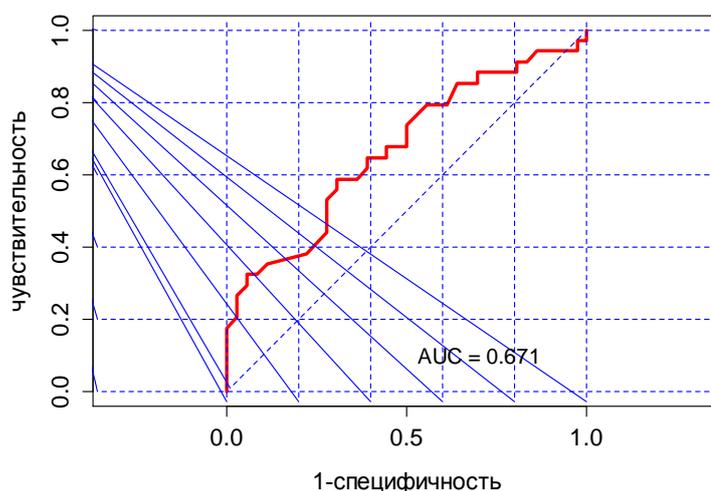


Рисунок 7. – ROC-кривая оценки экспрессии гена TP

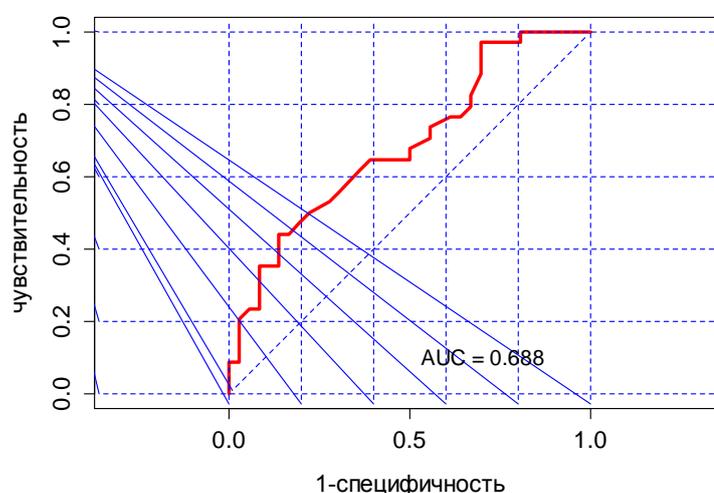


Рисунок 8. – ROC-кривая оценки экспрессии гена TS

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработан новый метод метрономной поддерживающей химиотерапии, представляющий собой применение капецитабина и циклофосфамида в низких дозах у пациентов с мКРП после завершения химиотерапии первой линии. Применение разработанного метода позволяет добиться контроля заболевания у 65,7% пациентов, увеличить медиану времени до прогрессирования с 7,4 до 9,1 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$), медиану общей наблюдаемой выживаемости с 15,0 до 22,7 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0005$) [2, 3, 7, 8].

2. Разработанный метод лечения имеет удовлетворительную переносимость и благоприятный профиль токсичности. Основными побочными явлениями применения капецитабина и циклофосфамида в низких дозах являются лабораторные изменения, связанные с гематологической токсичностью (42,7%) и гепатотоксичностью (31,5%); гастроинтестинальная

токсичность (12,9%), ладонно-подошвенный синдром (12,9%), которые купируются обычными средствами медикаментозной коррекции и не требуют прекращения назначенного лечения [1, 3, 7, 8].

3. Клинико-морфологические факторы (пол, возраст пациентов, особенности проведенного ранее лечения) не оказывают значимого влияния на показатели выживаемости пациентов, получающих метрономную поддерживающую химиотерапию. Степень дифференцировки опухоли влияет на ВДП ($p = 0,005$), но не на ОНВ. Применение разработанного метода лечения является более эффективным у пациентов с низкими уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9. Медиана ВДП у пациентов с уровнем РЭА ниже 2 ВГН составила 10,6 мес. и 7,2 мес. при уровне маркера выше порогового значения ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). Для групп пациентов с уровнями СА 19-9 выше и ниже 2 ВГН эти показатели составили 7,0 и 10,3 мес. соответственно ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0001$) [4, 5, 6, 8].

4. По результатам многофакторного анализа установлена взаимосвязь между пониженным уровнем экспрессии гена TS и более высокими показателями ВДП и ОНВ ($p = 0,0004$ и $0,0053$ соответственно), а также между пониженной экспрессией генов DPD ($p = 0,0218$) и Flt-1 ($p = 0,0095$) и более высоким уровнем ВДП у пациентов, получающих метрономную химиотерапию. Уровень гена TS $\leq 6,3$ отн. ед. может рассматриваться в качестве оптимального критерия чувствительности к метрономной химиотерапии, наряду с уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 ниже 2 ВГН [4, 5, 7, 9].

Рекомендации по практическому применению результатов

1. Разработанный новый метод метрономной поддерживающей химиотерапии пациентов с мКРР рекомендован к использованию онкологическими учреждениями Республики Беларусь, занимающимися лечением данной патологии.

2. Назначение метрономной поддерживающей химиотерапии рекомендовано пациентам с мКРР, у которых проведение ХТ 1-й линии по схемам FOLFOX/CAPEOX было эффективным, и должно проводиться от момента окончания этого лечения до прогрессирования опухолевого процесса либо достижения резектабельности метастатических очагов. После завершения ХТ 1-й линии пациентам с мКРР рекомендовано определение уровней опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 в сыворотке крови, проведение молекулярно-генетического тестирования (в первую очередь, изучение экспрессии гена TS) для определения показаний к назначению метрономной химиотерапии и прогнозирования ее эффективности [9].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи**

1. Стрельцова, О. В. Метрономная химиотерапия в лечении онкологических заболеваний / О. В. Стрельцова, А. В. Прохоров // Онколог. журн. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 89–94.
2. Maintenance metronomic chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer / O. V. Streltsova, A. V. Prokharau, A. S. Portyanko, E. I. Suboch, K. N. Batura, Y. V. Baranau // Cancer and Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 35–42.
3. Стрельцова, О. В. Лечение пациентов с диссеминированным колоректальным раком с использованием метрономной химиотерапии / О. В. Стрельцова // Мед. журн. – 2020. – № 1. – С. 123–128.
4. Факторы чувствительности к метрономной химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком / О. В. Стрельцова, А. В. Прохоров, А. С. Портянко, Е. И. Субоч, К. Н. Батура, Е. В. Баранов // Военная медицина. – 2020. – № 2. – С. 63–67.
5. Непосредственные результаты лечения пациентов с колоректальным раком с применением метрономной химиотерапии / О. В. Стрельцова, А. В. Прохоров, А. С. Портянко, Е. И. Субоч // Военная медицина. – 2021. – № 1. – С. 41–48.

Тезисы докладов

6. Стрельцова, О. В. Метрономная поддерживающая химиотерапия в лечении диссеминированного колоректального рака / О. В. Стрельцова, А. В. Прохоров, Е. В. Баранов // X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. съезда, Сочи, 23–25 апр. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 415.
7. Факторы чувствительности к метрономной химиотерапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком / О. В. Стрельцова, А. В. Прохоров, А. С. Портянко, Е. И. Субоч, К. Н. Батура, Е. В. Баранов // X Съезд ассоциации онкологов России : тез. съезда, Нижний Новгород, 17–19 апр. 2019 г. – Москва : Медицинское Маркетинговое Агентство, 2019. – С. 140–141.
8. Результаты применения метрономной химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком / О. В. Стрельцова, А. В. Прохоров, А. С. Портянко, Е. И. Субоч, К. Н. Батура, Е. В. Баранов // XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 23–25 апр. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 120–121.

Инструкция по применению

9. Метод метрономной поддерживающей химиотерапии колоректального рака: инструкция по применению № 085-0619 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.06.19 / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» ; учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» ; сост. : О. В. Стрельцова, К. Н. Батура, С. Ю. Смирнов, К. Г. Рукша, Е. И. Субоч, А. В. Прохоров, А. С. Портянко. – 6 с.

РЭЗІЮМЭ**Стральцова Вольга Віктараўна
Метраномная падтрымліваючая хіміятэрапія пацыентаў
з метастатычным каларэктальным ракам**

Ключавыя словы: метастатычны каларэктальны рак (мКРР), хіміятэрапія, экспрэсія генаў, фактары адчувальнасці, выжывальнасць.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з метастатычным каларэктальным ракам шляхам распрацоўкі і ўкаранення ў клінічную практыку метаду метраномнай падтрымліваючай хіміятэрапіі.

Матэрыялы і метады даследавання. У даследаванні ўключаны 140 пацыентаў з упершыню выяўленым, марфалагічна падцверджаным мКРР, якія праходзілі хіміятэрапію першай лініі па схемах FOLFOX-4, FOLFOX-6 альбо CAPEOX у Мінскім гарадскім клінічным анкалагічным дыспансеры ў 2011–2019 гг. Былі праведзены аналіз непасрэдных і аддаленых вынікаў лячэння ў асноўнай групе і групе параўнання, а таксама ацэнка ўплыву розных клініка-марфалагічных, лабараторных і малекулярна-генетычных фактараў на эфектыўнасць метраномнай хіміятэрапіі. Разлікі выконваліся сучаснымі метадамі статыстычнага аналізу з выкарыстаннем камп'ютарнай праграмы R-system V.4.3.3 (GPL ліцэнзія).

Вынікі і іх навізна. Было паказана, што прымяненне метраномнай падтрымліваючай хіміятэрапіі ў пацыентаў з мКРР дазваляе павялічыць медыяну часу да прагрэсавання з 7,4 да 9,1 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$), медыяну агульнай назіранай выжывальнасці з 15,0 да 22,7 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0005$). Кантроль захворвання быў зарэгістраваны ў 65,7% пацыентаў, якія атрымлівалі метраномную хіміятэрапію. Метад мае спрыяльны профіль таксічнасці. На эфектыўнасць метраномнай падтрымліваючай хіміятэрапіі ўплываюць узроўні пухлінных маркераў РЭА ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$) і СА 19-9 ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0001$), экспрэсія генаў TS ($p = 0,0040$), DPD ($p = 0,0218$) і Flt-1 ($p = 0,0095$). Узровень экспрэсіі гена TS $\leq 6,3$ адн. адз. і ўзроўні пухлінных маркераў РЭА і СА 19-9 да 2 верхніх межаў нормы могуць разглядацца ў якасці аптымальных крытэрыяў адчувальнасці да метраномнай хіміятэрапіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні вынікаў: матэрыялы дысертацыйнай працы выкарыстоўваюцца ў РНПЦ АМР ім. М.М. Аляксандрава, Мінскім гарадскім клінічным анкалагічным дыспансеры.

Галіна прымянення: анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Стрельцова Ольга Викторовна

**Метрoномная поддерживающая химиотерапия пациентов
с метастатическим колоректальным раком**

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак (мКРР), химиотерапия, экспрессия генов, факторы чувствительности, выживаемость.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком путем разработки и внедрения в клиническую практику метода метрoномной поддерживающей химиотерапии.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 140 пациентов с впервые выявленным, морфологически подтвержденным мКРР, которые проходили химиотерапию первой линии по схемам FOLFOX-4, FOLFOX-6 либо CAPEOX в Минском городском клиническом онкологическом диспансере в 2011–2019 гг. Проведены анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в основной группе и группе сравнения, а также оценка влияния различных клинико-морфологических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов на эффективность метрoномной химиотерапии. Расчеты производились современными методами статистического анализа с использованием компьютерной программы R-system V.4.3.3 (GPL лицензия).

Результаты и их новизна. Было показано, что применение метрoномной поддерживающей химиотерапии у пациентов с мКРР позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования с 7,4 до 9,1 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$), медиану общей наблюдаемой выживаемости с 15,0 до 22,7 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0005$). Контроль заболевания был зарегистрирован у 65,7% пациентов, получавших метрoномную химиотерапию. Метод обладает благоприятным профилем токсичности. На эффективность метрoномной поддерживающей химиотерапии влияют уровни опухолевых маркеров РЭА ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$) и СА 19-9 ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0001$), экспрессия генов TS ($p = 0,0040$), DPD ($p = 0,0218$) и Flt-1 ($p = 0,0095$). Уровень экспрессии гена TS $\leq 6,3$ отн. ед. и уровни опухолевых маркеров РЭА и СА 19-9 до 2 верхних границ нормы могут рассматриваться в качестве оптимальных критериев чувствительности к метрoномной химиотерапии.

Рекомендации по использованию результатов: материалы диссертационной работы используются в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минском городском клиническом онкологическом диспансере.

Область применения: онкология.

SUMMARY

Streltsova Olga Viktorovna **Metronomic maintenance chemotherapy for patients** **with metastatic colorectal cancer**

Key words: metastatic colorectal cancer (mCRC), chemotherapy, gene expression, sensitivity factors, survival.

Objective of the study: to increase the efficiency of treatment of patients with metastatic colorectal cancer by developing and introducing the method of metronomic maintenance chemotherapy into clinical practice.

Materials and methods. The study included 140 patients with newly diagnosed, morphologically confirmed mCRC, who underwent first-line chemotherapy according to the FOLFOX-4, FOLFOX-6 or CAPEOX regimens at the Minsk City Clinical Oncological Dispensary in 2011–2019. The analysis of immediate and long-term results of treatment in the main and control groups was performed, as well as the assessment of the influence of various clinical, morphological, laboratory and molecular-genetic factors on the effectiveness of metronomic chemotherapy. The calculations were made by modern methods of statistical analysis using the R-system V.4.3.3 computer program (GPL license).

Results and innovation. It was shown that the use of metronomic maintenance chemotherapy in patients with mCRC can increase the median time to progression from 7.4 to 9.1 months ($p_{log-rank} < 0.0001$), median overall survival from 15.0 to 22.7 months ($p_{log-rank} = 0.0005$). Disease control was registered in 65.7% of patients receiving metronomic chemotherapy. The method has favorable toxicity profile. The efficacy of metronomic maintenance chemotherapy is influenced by the levels of CEA ($p < 0.0001$) and CA 19-9 ($p = 0.0001$) tumor markers, expression of TS ($p = 0.0040$), DPD ($p = 0.0218$), and Flt-1 ($p = 0.0095$) genes. Expression level of TS ≤ 6.3 rel. units and levels of tumor markers CEA and CA 19-9 up to 2 upper limits of the norm can be considered as optimal criteria for sensitivity to metronomic chemotherapy.

Implementation degree: the materials of the thesis are being used at chemotherapy departments of N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk City Clinical Oncologic Dispensary.

Area of use: oncology.

Подписано в печать 08.11.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,15. Тираж 60 экз. Заказ 537.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.