

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-72-76

Цитирование: Волконский М. В., Нерсисян Б. Л. Влияние токсичности на объем проведения адъювантной химиотерапии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 72–76.

ВЛИЯНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НА ОБЪЕМ ПРОВЕДЕНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

М. В. Волконский, Б. Л. Нерсисян

ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», Москва, Россия

Для корреспонденции: mux19@yandex.ru

Токсичность химиотерапии (ХТ) раннего колоректального рака (КРР), из-за которой приходится откладывать введение и/или снижать дозировку препаратов, не редкость. За последние годы появились данные, что развитие токсичности после проведения ХТ не является фактором неблагоприятным прогноза.

Множество исследований показывает большую либо меньшую частоту рецидивов в зависимости от токсичности. В данном обзоре авторы изучают, как токсичность влияет на объем проведенной ХТ и варианты оптимизации режимов ХТ с целью достижения максимальной эффективности терапии рака

Ключевые слова: нейтропения, относительная дозоинтенсивность, продольная дозоинтенсивность, токсичность, колоректальный рак, адъювантная химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

В процессе химиотерапии (ХТ) часто возникает нежелательные явления (НЯ) разной степени тяжести, в связи с чем приходится модифицировать схему лечения под каждого конкретного пациента и отходить от общепринятых стандартных дозировок препаратов и цикличности проводимой терапии. Использование стандартных дозировок препаратов приводит либо к недостаточному, либо избыточному объему ХТ, что может влиять на вероятность рецидива у конкретного пациента или вероятность отказа от дальнейшего проведения ХТ, тем самым приводя к повышению вероятности рецидива. В ряде исследований была выявлена корреляция между степенью гематологической токсичности и медианой общей выживаемости, где степень нейтропении выступала в качестве суррогатного маркера оптимальной дозоинтенсивности [1–4]. В исследованиях нейтропения 2/3 степеней являлась прогностическим маркером большей медианы ОВ, чем нейтропения 0, 1 либо 4 степеней, что намекает о немалой важности относительной дозоинтенсивности для каждого конкретного пациента.

ПОНЯТИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДОЗОИНТЕНСИВНОСТИ

Группа исследователей из США провели многоцентровое проспективное исследование с участием 4458 пациентов с целью изучения частоты снижения относительной

дозоинтенсивности (relative dose intensity; RDI) и характера поддерживающей терапии [5]. За дозоинтенсивность определили количество препарата в единицу времени. Относительную дозоинтенсивность определили, как отношение фактической дозы к стандартной, запланированной дозе. За пороговое значение было выбрано 85% от запланированной дозы за 4 курса. В анализ были включены пациенты, страдающие раком молочной железы, легких, колоректальным раком, раком яичников или лимфомой как с ранним раком (1, 2 и 3 стадии), так и метастатическим раком (4 стадия), которым провели 4 цикла ХТ. Авторы выявили тенденцию к снижению нейтропенических событий как в гематологии, так и в раннем и метастатическом солидном раке. Для сравнения, частота явлений фебрильной и/или тяжелой нейтропении снизилась с 20% в 1-м цикле до 14% во 2-м цикле и оставалась примерно стабильной на этом более низком уровне с 13,5% и 14,3% в 3-м и 4-м циклах соответственно. В качестве мер профилактики использовалось следующее: применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) увеличилось более чем вдвое (21,2% в первом цикле против 47,4% в целом), использование антибиотиков (4,8% в первом цикле против 24,8% в целом), снижение RDI < 85% у пациентов с 1–3 стадиями и 4 стадией в 38,9% и 51,7% соответственно.

RDI так же использовали и в других исследованиях. Так в ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном в США с пациентами (n = 431) со 2 и 3 стадиями колоректального рака, в адъювантном режиме был назначен оксалиплатин либо с капецитабином (XELOX) либо с фторурацилом (mFOLFOX6) в течение 6-ти меся-

цев [6]. В качестве порогового было выбрано значение $RDI = 80\%$. У пациентов, получивших $> 80\%$ запланированного ФУ, по сравнению с пациентами $\leq 80\%$, наблюдалось достоверное улучшение OB ($OR = 0,56$; $95\% \text{ ДИ} = 0,33-0,94$, $p = 0,029$), получивших капецитабин ($OR = 0,23$; $95\% \text{ ДИ} = 0,08-0,65$, $p = 0,006$), получивших оксалиплатин ($OR = 0,52$; $95\% \text{ ДИ} = 0,33-0,82$, $p = 0,005$).

ПОНЯТИЕ ПРОДОЛЬНОЙ КУМУЛЯТИВНОЙ ДОЗЫ

Другие же исследователи из США предлагают не привязываться только к понятию RDI , а вводят своё понятие — продольная кумулятивная доза (longitudinal cumulative dose; LCD) [7]. Для данной работы была взята база данных из $MOSAIC$ [8], где 2246 пациентам в возрасте от 18 до 75 лет с первичным раком толстой кишки 2 или 3 стадии, которые были распределены в два рукава для проведения адъювантной ХТ, либо в группу $FOLFOX$, либо в группу ФУ/ЛВ. В отличие от RDI , где важен % дозировки препарата от планируемой, введенной за определенный промежуток времени (в большинстве исследо-

ваний выбран недельный интервал времени), для LCD не так важна дозоинтенсивность за неделю, как важен % введенной дозировки от запланированной за весь курс лечения. В качестве примера авторы приводят график дозирования одного компонента ХТ для трех гипотетических пациентов с течением времени (рис. 1). На данных графиках пациент А получил полную запланированную дозу в каждом запланированном цикле каждые 14 дней. Пациент Б получил полную запланированную дозу в каждом запланированном цикле, но каждые 21 день. Пациент С получил 50% от полной запланированной дозы в каждом запланированном цикле каждые 14 дней.

Для пациентов А и Б $LCD = 100\%$, несмотря на то, что для пациента А $RDI = 100\%$, а для пациента Б $RDI = 66,6\%$. Для пациента С как RDI , так и LCD равен 50% .

В связи с токсичностью 3/4 степени, часть пациентов завершают лечение раньше времени, что снижает LCD и это, несмотря на $RDI > 85\%$, увеличивает 5-тилетнюю смертность. Авторы отметили корреляцию между процентом LCD и смертностью. Так для фторурацила в группе $FOLFOX$ $LCD < 60\%$, $60-85\%$, $> 85\%$ 5-тилетняя смертность составила 29%, 23% и 16% соответственно. Эта тенденция, при применении RDI , была уже не такой явной: для ФУ

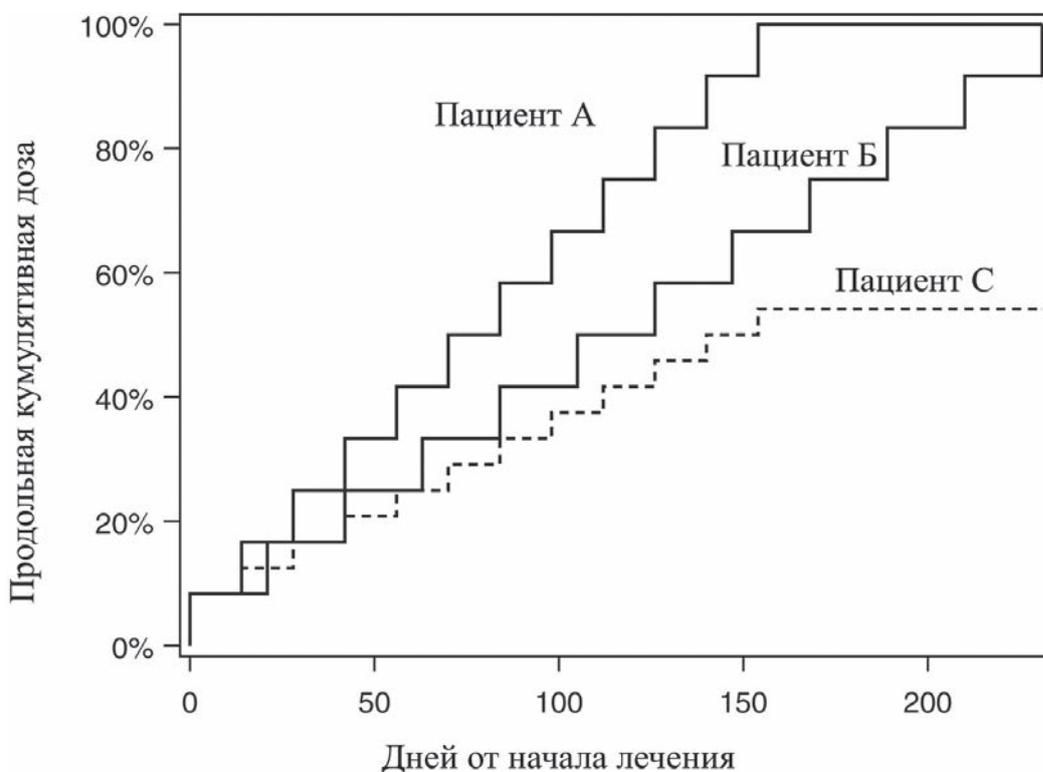


Рисунок 1. Примеры графиков продольной кумулятивной дозы (LCD).

Примеры графиков изменения кумулятивной дозы с течением времени для трех гипотетических пациентов, где каждый «шаг» представляет собой инфузию химиотерапии. Пациент А: $RDI = 100\%$, $LCD = 100\%$. Пациент Б: $RDI = 66,6\%$, $LCD = 100\%$. Пациент С: $RDI = 50\%$, $LCD = 50\%$.

в группе FOLFOX смертность 20%, 19% и 19% для трех категорий. Так в группе RDI > 85% для фторурацила в группе FOLFOX с LCD < 60%, 60–85%, > 85% оказались 7,7%, 2,2% и 38,7% пациентов (таб. 1). Исходя из вышесказанного можно сделать вывод о важности проведения всего объема ХТ, хоть и в ущерб относительной дозоинтенсивности.

Пациенты, распределенные в группу FOLFOX, с меньшей вероятностью завершали 12 циклов исследования (74% против 85%), с гораздо большей вероятностью откладывалась ХТ на неделю или более хотя бы один раз (70% против 36%), с большей вероятностью снижали дозу ФУ или оксалиплатина в одном или нескольких циклах (46% против 13%) и с большей вероятностью пропускали введение дозы ФУ или оксалиплатина в одном или нескольких циклах (36% против 4%). На рисунке 2 указан процент пациентов, испытывающих трудности в получении запланированных доз в каждом из циклов ХТ на основе выборки пациентов из MOSAIC.

Таблица 1. Сравнение LCD в конце лечения и RDI для фторурацила у пациентов рандомизированы в группу FOLFOX из исследования MOSAIC.

	RDI < 60%	RDI 60–85%	RDI > 85%
Конечный LCD < 60%	21 (1.9%)	57 (5.1%)	86 (7.7%)
Конечный LCD 60–85%	22 (2.0%)	157 (14.1%)	24 (2.2%)
Конечный LCD > 85%	9 (0.8%)	304 (27.4%)	430 (38.7%)

Совокупное влияние различий в снижении дозы, задержках и прекращении лечения можно увидеть на рисунке 3, который включает четыре графика LCD.

Оксалиплатин влияет на LCD фторурацила в группе FOLFOX, в отличие от группы ФУ/ЛВ (81% против 96%) (рис. 3В и рис. 3D). Эта разница приводит к тому, что сред-

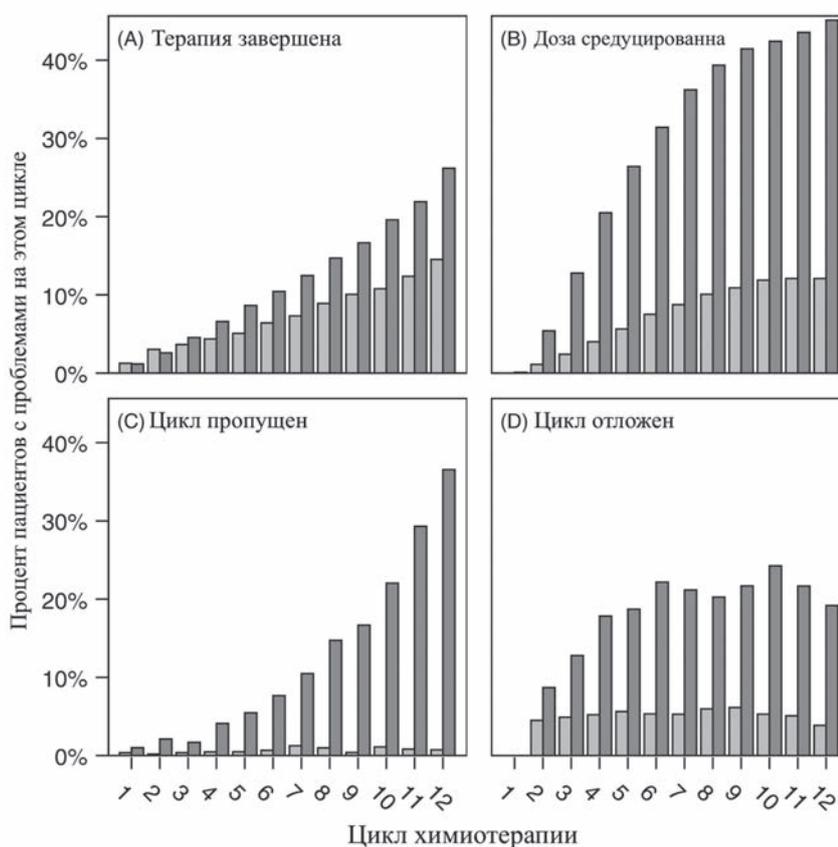


Рисунок 2. Распространенность проблем при проведении химиотерапии с течением времени.

В каждом квадранте показан процент пациентов из группы FOLFOX (темно-серый) и пациентов из группы 5-ФУ/ЛВ (светло-серый). Квадрант А: прекратили лечение на предыдущем цикле. Квадрант В: снизили дозу оксалиплатина или 5-фторурацила до или ниже установленных протоколом значений в этом цикле. Квадрант С: пропустили дозу оксалиплатина или 5-фторурацила в этом цикле. Квадрант D: отложили этот цикл по крайней мере на одну неделю.

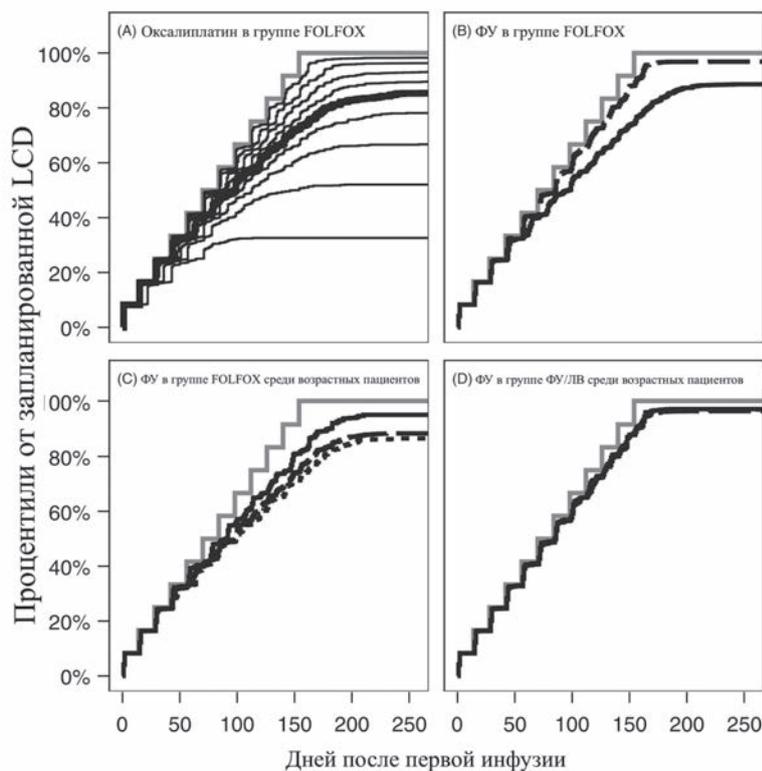


Рисунок 3. Графики продольной кумулятивной дозы (LCD) для анализа MOSAIC.

В каждом квадранте серые линии представляют «идеальную» траекторию лечения. В квадранте А черные линии представляют различные процентиля LCD для оксалиплатина в группе FOLFOX. Самая нижняя линия — это 10-й процентиль, следующая за ней — 20-й и т. д., а самая толстая линия — это медиана или 50-й процентиль. В квадранте В показана медиана LCD фторурацила, полученного в группе FOLFOX (сплошная линия), в сравнении с LCD, полученным в группе ФУ/ЛВ (пунктирная линия) в течение 250 дней после рандомизации. В квадранте С медианные значения LCD для 5-фторурацила в различных возрастных группах пациентов, получавших препарат FOLFOX, представлены тремя черными линиями: до 50 лет — сплошная линия; 50–64 года — пунктирная линия; старше 64 лет — точечная линия. В квадранте D представлена медиана LCD для ФУ/ЛВ по возрастным группам в группе ФУ/ЛВ.

ний пациент из группы FOLFOX получает в 1,8 меньше стандартных доз 5-фторурацила через 24 недели.

На рисунке 3А представлены процентиля с 10 по 90 для кумулятивной дозы оксалиплатина в группе FOLFOX (медиана LCD через 24 недели: 77%). Влияние оксалиплатина на кумулятивную дозу фторурацила может различаться в зависимости от возраста (рис. 3С). Разница в введении ФУ между группами FOLFOX и ФУ/ЛВ становится заметной во второй половине 6-месячного курса лечения. Среди пациентов, распределенных в группу ФУ/ЛВ возраст, практически, не вносил различий в LCD фторурацила (рис. 3D).

Исходя из данных выше, становится ясно, что при проведении адъювантной ХТ важно не столько проведение химиотерапии точно в срок и с максимальной дозоинтенсивностью, сколько в целом проведения химиотерапии максимально полными дозировками в объеме двенадцати курсов, даже если приходится откладывать плановое введение препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurihara T, Kogo M, Ishii M, Shimada K, Yoneyama K, Kitamura K, Shimizu S, Yoshida H, Kiuchi Y. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015 Dec; 76 (6) : 1217–24. doi: 10.1007/s00280-015-2887-4. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26560484.
2. Shitara K, Matsuo K, Takahari D, Yokota T, Shibata T, Ura T, Ito S, Sawaki A, Tajika M, Kawai H, Muro K. Neutropenia as a prognostic factor in advanced gastric cancer patients undergoing second-line chemotherapy with weekly paclitaxel. *Ann Oncol.* 2010 Dec; 21 (12) : 2403–2409. doi: 10.1093/annonc/mdq248. Epub 2010 May 21. PMID: 20494962.
3. Miyagi T, Tsuji D, Kawasakai Y, Ishikawa H, Tanaka R, Nakao M, Nakagaki S, Hayashi T, Ayuhara H, Harada T, Tamaki S, Maeda A, Ohashi Y, Arakawa Y, Fujita Y, Yamamoto K, Miyamoto Y, Yano T, Itoh K. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in patients with extensive-stage small cell lung

- cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Mar ; 79 (3) : 407–414. doi: 10.1007/s00228-023-03451-1. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36645467.
4. Chen Y, Wang Y, Shi Y, Dai G. Timing of chemotherapy-induced neutropenia predicts prognosis in metastatic colon cancer patients : a retrospective study in mFOLFOX6 -treated patients. *BMC Cancer*. 2017 Apr 4 ; 17 (1) : 242. doi: 10.1186/s12885-017-3240-6. PMID: 28376763 ; PMCID: PMC5379656.
 5. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice : a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014 Apr ; 3 (2) : 434–44. doi: 10.1002/cam4.200. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24706592 ; PMCID: PMC3987093.
 6. Breadner D, Loree JM, Cheung WY, Gipson M, Lakkunarajah S, Mulder KE, Spartlin JL, Kong S, Ding PQ, Gill S, Welch SA. The influence of adjuvant chemotherapy dose intensity on overall survival in resected colon cancer : a multicentered retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2022 Nov 1 ; 22 (1) : 1119. doi: 10.1186/s12885-022-10198-y. PMID: 36319973 ; PMCID: PMC9628061.
 7. Webster-Clark M, Keil AP, Sanoff HK, Stürmer T, Westreich D, Lund JL. Introducing longitudinal cumulative dose to describe chemotherapy patterns over time : Case study of a colon cancer trial. *Int J Cancer*. 2021 Jul 15 ; 149 (2) : 394–402. doi: 10.1002/ijc.33565. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33729546.
 8. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A ; Multicenter International Study of Oxaliplatin / 5-Fluorouracil / Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3 ; 350 (23) : 2343–51. doi: 10.1056/NEJMoa032709. PMID: 15175436.

и дыхательной системы (ДС) за счет применения метода внутрисветовой фотодинамической терапии [1] с использованием персонально рассчитанных режимов импульсно-периодического облучения (ВФДТ ИМП), обладающих более высоким противоопухолевым эффектом по сравнению со стандартными непрерывными режимами облучения за счет снижения фотоиндуцированной гипоксии опухолевой ткани [2,3].

Материалы и методы: За период с августа 2019 года по август 2023 года ВФДТ ИМП была выполнена 2 группам пациентов: I группа — 27 пациентов с опухолью ЖКТ, II группа — 3 пациента с опухолью бронхов. В I группу вошли: 18 пациентов со стенозирующей неоперабельной опухолью ЖКТ, которые имели жалобы на дисфагию 2–3 степени (подгруппа I (а)); 3 пациента с неоперабельной опухолью ЖКТ без признаков стеноза (подгруппа I (б)); 6 пациентов с опухолью ЖКТ I стадии (подгруппа I (в)). Во II группу включены: 1 пациент со стенозирующим неоперабельным раком легкого, имеющий признаки дыхательной недостаточности 2–3 степени; 1 пациент после нерадикальной резекции опухоли легкого; 1 пациент с опухолью бронхов I степени.

Результаты: В I группе в подгруппе I (а) у 15 из 18 пациентов (83%) со стенозирующей опухолью ЖКТ на 2–3 сутки после ВФДТ ИМП отмечали купирование симптомов дисфагии и возможность питания твердой пищей. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии наблюдали частичный регресс опухоли и расширение просвета на 3–9 мм. Рецидив дисфагии возникал через 3–7 месяцев. У оставшихся 3 пациентов в подгруппе I (а) (17%) была стабилизация процесса. Осложнения в виде рубцовой стриктуры в зоне опухоли возникло в 2 случаях (11%). При ВФДТ ИМП в подгруппе I (б) во всех 3 случаях (100%) эндоскопически наблюдали частичный регресс в виде краевой эпителизации, по данным рентгенологических исследований — стабилизация. В подгруппе I (в) у 1 пациента с опухолью пищевода I стадии после 1 сеанса ВФДТ ИМП в комбинации с химиолучевой терапией была стабилизация процесса. У 1 пациента с рецидивом опухоли желудка в постоперационном рубце на фоне 2 сеансов ВФДТ ИМП наблюдали гистологически верифицированный полный регресс. У 1 пациента с превентивными 2 сеансами ВФДТ ИМП после нерадикального удаления опухоли желудка I стадии в объеме эндоскопической диссекции в подслизистом слое в период 48 месяцев с момента операции рецидива опухоли диагностировано не было. У 2 пациентов с опухолью желудка I стадии отмечался полный регресс опухоли после 1 сеанса ВФДТ ИМП. 1 пациенту после нерадикальной резекции опухоли I стадии после 1 сеанса ВФДТ ИМП в виду низкодифференцированной аденокарциномы желудка, была выполнена гастрэктомия, опухолевые клетки присутствовали в постоперационном материале. Во II группе пациентов получены следующие результаты: В 1 случае при опухоли бронха I стадии полный регресс наступил после 3 сеансов ВФДТ ИМП. 1 пациенту с дыхательной недостаточностью 2–3 степени, выполнен 1 се-

анс ВФДТ ИМП после которого наблюдали клинический значимый частичный эффект, при рентгенологическом исследовании на 2 сутки после операции легкое было полностью расправлено. У 1 пациента после нерадикальной резекции опухоли легкого провели 1 сеанс ВФДТ ИМП на область культы бронха и рецидива опухоли за 7 месяцев не наблюдали.

Заключение: ВФДТ ИМП позволяет в короткие сроки восстановить проходимость полого органа при стенозирующем раке органов ЖКТ и бронха и обеспечить улучшение качества жизни. У больных с опухолями I стадии возможен радикальный эффект и длительная ремиссия.

TNF КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

П. А. Подлесная, О. В. Ковалева, А. Н. Грачев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эл. почта: polina.pod@yandex.ru

Цель: Изучить вклад фактора некроза опухоли (TNF) в формирование устойчивости опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов.

Материалы и методы: Разработанная авторами ранее клеточная модель, позволяющая в условиях *in vitro* изучать механизмы цитотоксической активности макрофагов и получать клоны опухолевых клеток, устойчивые к данному воздействию. Для получения макрофагоподобных клеток классического типа активации использовались миелоидные клетки линии THP-1, фактор дифференцировки PMA, цитокин IFN γ и компоненты клеточной стенки бактерий (LPS и MDP). В качестве таргетных опухолевых клеток были использованы клетки линии рака легкого H1299. Устойчивые клоны опухолевых клеток были получены посредством сокультивирования макрофагоподобных и опухолевых клеток. Уровень продукции TNF количественно определяли при помощи ИФА-набора (Вектор-Бест, Россия) согласно инструкции производителя. В качестве ингибитора TNF использовали этанерцепт (Энбрел).

Результаты: В результате проведенного исследования показано, что в условиях ингибирования TNF устойчивость опухолевых клеток к цитотоксическому действию макрофагов не развивается. Вместе с тем сокультивирование опухолевых и цитотоксических макрофагоподобных клеток без ингибитора TNF в системе позволяет получить производные опухолевых клеток различных нозологий, устойчивые к цитотоксической активности макрофагов.

Заключение: TNF является одним из ключевых факторов цитотоксичности макрофагов, способствующих развитию иммунологической толерантности опухолевых клеток. По-