Т.А. ТИТОВА, Н.С. БЕСОВА, к.м.н., В.А. ГОРБУНОВА, д.м.н., профессор, Ю.П. КУВШИНОВ, д.м.н., профессор, А.А. ФИЛАТОВ, А.Ф. КЕЦБА, А.А. ФЕДЕНКО, д.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР БЫСТРОГО ДОСТИЖЕНИЯ СТОЙКОЙ И ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ

В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАМУЦИРУМАБА В КОМБИНАЦИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ДИССЕМИНИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМой ЖЕЛУДКА

Рамуцирумаб представляет собой моноклональное антитело, ингибитор рецептора эндотелиального фактора роста второго типа (VEGFR2). В двух крупных рандомизированных исследованиях была продемонстрирована его эффективность и управляемый профиль токсичности как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселем во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Одним из серьезных побочных эффектов, связанных с применением рамуцирумаба, является кровотечение.

В статье представлено клиническое наблюдение эффективного применения комбинации рамуцирумаба с паклитакселем во 2-й линии лечения 56-летнего больного диссеминированным раком желудка с метастазами в печень, правые надключичные лимфатические узлы, забрюшинные лимфатические узлы, легкие, двухсторонним плевритом. На фоне терапии была достигнута частичная регрессия опухолевых проявлений с быстрым распадом опухоли в области кардиоэзофагеального перехода, что привело к развитию массивного кровотечения. Кровотечение было купировано своевременной и адекватной гемостатической терапией. Учитывая достижение стойкой ремиссии, противоопухолевую терапию больному в последующем не проводили. Длительность частичной регрессии составила 10 месяцев, в течение которых пациент вел социально активный образ жизни и даже вернулся к трудовой деятельности. Скончался 28 ноября 2017 г. от осложнений сахарного диабета без признаков прогрессирования болезни. Выживаемость больного без прогрессирования болезни составила 12 мес., продолжительность жизни – 12 мес.

Лекарственная терапия в совокупности с оптимальной симптоматической помощью позволяет не только облегчить симптомы заболевания у пациентов распространенным РЖ, но и сохранить их социальную роль на протяжении длительного времени.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, кардиоэзофагеальный рак, вторая линия химиотерапии, рамуцирумаб, паклитаксел, кровотечение.

T.A. TITOVA, N.S. BESOVA, V.A. GORBUNOVA, Yu.P. KUVSHINOV, A.A. FILATOV, A.F. KETSBA, A.A. FEDENKO

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow
CASE REPORT OF THE RAPID ACHIEVEMENT OF SUSTAINED AND LONG-TERM REMISSION RESULTING FROM THE USE OF RAMUCIRUMAB PLUS PACLITAXEL IN THE SECOND-LINE TREATMENT OF A PATIENT WITH DISSEMINATED GASTRIC ADENOCARCINOMA

Ramucirumab is a monoclonal antibody targeting vascular endothelial growth factor receptor 2. In two randomised clinical trials Ramucirumab either alone or in combination with paclitaxel has been found to be safe and effective for patients with previously treated advanced gastric cancer. One of the serious adverse events associated with ramucirumab is bleeding.

We report the case of a 56-year-old man with advanced gastric cancer located at the gastroesophageal junction with liver, pulmonary and multiple lymph node metastases, plevitis was treated with a paclitaxel plus Ramucirumab regimen. We demonstrate a case of a cardioesophageal junction bleeding due to the high efficiency of treatment. He was successfully treated with by applying only hemostatical therapy, but after stop the bleeding chemotherapy was not reintroduced. The partial response was maintained for approximately 10 months. The patient died on 28 November 2017.

Chemotherapy with best supportive care for metastatic gastric cancer shown the improvement the performance status, help keep the cancer under control and help relieve symptoms during the time.

Keywords: advanced gastric cancer, gastroesophageal cancer, second-line therapy, ramucirumab, paclitaxel, bleeding.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире рак желудка (РЖ) занимает одну из лидирующих позиций. За последние 20 лет наблюдается стойкая тенденция к росту частоты развития аденокарциномы желудка (РЖ) проксимальной локализации и области кардиоэзофагеального перехода [1]. К сожалению, говорить об излечении больных РЖ можно только на ранних стадиях болезни. У 50% пациентов в течение пер-

вых пяти лет после радикальной операции диагностируется диссеминация опухолевого процесса [2]. Несмотря на внедрение новых схем лечения, прогноз у этой группы больных остается крайне неблагоприятным. У большинства пациентов, получивших первую линию терапии, в дальнейшем будет диагностировано прогрессирование болезни [3]. В крупных международных исследованиях показано, что вторую линию лечения сможет получить от 14 до 75% больных [4, 5]. Это связано с высокой агрессивностью данного вида опухоли, с быстрым неконтролируе-

мым прогрессированием заболевания. В качестве терапии второй линии могут быть назначены как двухкомпонентные режимы химиотерапии, так и монотерапия иринотеканом или таксанами. В 2014 г. в крупном многоцентровом исследовании III фазы RAINBOW [6] было показано, что назначение комбинации рамуцирумаба, являющегося блокатором рецепторов VEGFR2 [7], с паклитакселем во второй линии лечения больных диссеминированным РЖ приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни. В статье представлен клинический случай применения комбинации паклитаксела и рамуцирумаба во 2-й линии лечения больного распространенным раком желудка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Z., 56 лет, в сентябре 2016 г. обратился в клинику больницы г. Красноярск с жалобами на затрудненное прохождение твердой и жидкой пищи по пищеводу, рвоту только что съеденной пищей, снижение массы тела на 15 кг за 4 месяца. При обследовании верифицирована умеренно дифференцированная аденокарцинома кардиального отдела желудка с переходом на пищевод. По данным КТ с контрастированием от 05.09.2016 г. во всех сегментах печени определялись множественные, сливающиеся между собой образования размерами до 28 x 24 мм.

На момент постановки диагноза пациент находился в тяжелом состоянии, обусловленном дисфагией 3-й степени (ст.), приведшей к тяжелой белково-энергетической недостаточности. Общее состояние пациента усугубляла декомпенсация инсулинозависимого сахарного диабета второго типа.

Учитывая тяжесть общего состояния, в специфическом противоопухолевом лечении больному было отказано, рекомендована симптоматическая терапия.

Пациент самостоятельно обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Учитывая молодой возраст, для дообследования и попытки стентирования больной был госпитализирован в торакальное отделение.

При поступлении в стационар общее состояние по шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) соответствовало 2, индекс массы тела (ИМТ) был равен 14,8, больной предъявлял жалобы на затрудненное прохождение как твердой, так и жидкой пищи по пищеводу, тошноту, рвоту после еды, гиперсаливацию. Глюкоза плазмы крови при поступлении была повышена до 31 ммоль/л. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) от 20.09.2016 г.: визуализировалась интрамуральная опухолевая инфильтрация с проксимальной границей на уровне 34 см от резцов, дистальнее визуализировался изъязвленный экзофитный компонент; на уровне 40 см просвет пищевода был стенозирован до 0,4 см за счет циркулярной опухолевой инфильтрации, провести эндоскоп (D – 9 мм) за зону стеноза не представлялось возможным. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании диагностирован недифференцированный рак желудка без гипер-

экспрессии Her2/neu. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) от 19.09.2016 г. в шейно-надключичной области справа – множественные измененные лимфоузлы до 1 см, печень увеличена, в обеих долях множественные очаги до 3 см, в забрюшинном пространстве множественные л/узлы до 2,5 x 1,4 см. Опухолевые маркеры РЭА, СА 19-9, СА 72.4 – в пределах нормы.

На основании полученных данных был установлен диагноз: рак проксимального отдела желудка с переходом на ниже-грудной отдел пищевода, множественные метастазы в печень, забрюшинные лимфоузлы, шейно-надключичные лимфоузлы справа, T4aNxM1, IV стадия.

На фоне проводимой комплексной симптоматической терапии с применением нутритивной поддержки, парентерального питания, витаминотерапии общее состояние больного улучшилось. Пациент был консультирован эндокринологом, подобраны адекватные дозы инсулина, проведено обучение принципам базисно-болюсной инсулинотерапии.

28.09.2016 г. пациенту был установлен стент EGIS BIOTECH с антирефлюксным клапаном.

После постановки стента клиника дисфагии регрессировала, пациент смог перорально принимать пищу, прибавка в весе за 2 недели составила 5 кг, ИМТ = 16,3.

Учитывая удовлетворительное общее состояние пациента, ECOG = 1, стойкую компенсацию сахарного диабета, в отделении химиотерапии было проведено 2 курса химиотерапии по схеме XELOX, с редукцией дозы оксалиплатина до 100 мг/м² (оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап в 1 день + капецитабин 2000 мг/м²/сут с 1 по 14 дни, цикл 21 день). Лечение переносил без клинически значимой токсичности. За период терапии пациент прибавил в весе еще 1,5 кг.

При контрольном обследовании после 2 курсов лечения в ноябре 2016 г. было зарегистрировано прогрессирование заболевания. По данным УЗИ от 16.11.2018 г. был отмечен рост забрюшинных л/узлов до 3,2 см, по остальным контрольным очагам – без динамики. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 17.11.2016 г. было отмечено появление лимфангоита в легких (рис. 1) и двухстороннего плеврита: в латеропозиции на выдохе справа слой жидкости до 2,9 см (рис. 2), слева – до 3,1 см (рис. 3). По данным ЭГДС в ретрофлексии в кардиальном отделе визуализируется дистальная граница инфильтративно-язвенной опухоли.

Учитывая удовлетворительное состояние больного, ECOG = 1, отсутствие клинически значимых симптомов болезни, на консилиуме было принято решение о проведении второй линии лечения по схеме: паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15 дни в комбинации с рамуцирумабом (Cyramza® фирмы Eli Lilly) по 8 мг/кг в 1, 15 дни 28-дневного цикла.

С ноября 2016 г. больному было проведено 2 курса лечения.

Первый курс лечения перенес с нейтропенией 2 степени (ст.), анемией 3 ст. (гемоглобин 6,4 г/л). При ЭГДС данных за состоявшееся кровотечение получено не было, для коррекции анемии была выполнена трансфузия 2 доз эритроцитарной взвеси, назначены препараты железа, эритропоэтины. 14.12.2016 г. в связи с жалобами на

Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки от 17.11.2016 г. в прямой проекции

кашель с незначительным количеством мокроты и лихорадкой до 37,5 °С с целью исключения воспалительно-инфильтративных изменений в легких была выполнена рентгенография органов грудной клетки, на которой отмечено нарастание плеврита: в латеропозиции на выдохе слой справа 3,1 см, слева до 7 см. Учитывая, что по критериям RESIST 1.1 опухолевые серозиты, в том числе и плеврит, не являются измеряемыми очагами, а также отсутствие клинических симптомов и проведение только 1 курса терапии, лечение было продолжено.

Второй курс лекарственной терапии больной перенес без клинически значимой токсичности.

При обследовании после 2-го курса была зарегистрирована выраженная положительная динамика. По данным УЗИ от 10.01.2017 г. метастазы в печени уменьшились до

Рисунок 2. Рентгенограмма органов грудной клетки от 17.11.2016 г. в латеропозиции (в положении больного на правом боку)

максимального размера 1,7 см, надключичные и забрюшинные лимфатические узлы не визуализировались. При рентгенографии органов грудной клетки от 10.01.2017 г. (рис. 4) жидкость в плевральных полостях перестала определяться, опухолевый лимфангоит регрессировал.

По данным ЭГДС от 10.01.2017 г. в ретрофлексии в кардиальном отделе продолжала определяться дистальная граница инфильтративно-язвенной опухоли. Эффект лечения расценен как частичная регрессия по критериям RECIST 1.1.

С 19.01.2017 г. по 02.02.2017 г. был проведен 3 курс лечения, клинически значимой токсичности отмечено не было.

16.02.2017 г. пациент поступил в отделение химиотерапии для проведения очередного курса лечения. Однако 20.02.2017 г. состояние пациента резко ухудшилось, появились жалобы на выраженную слабость, рвоту кофейной гущей, темный жидкий стул, в общем анализе крови гемоглобин 7,2 г/дл. В экстренном порядке пациенту выполнена ЭГДС, при которой получены данные за состоявшееся кровотечение из распадающейся опухоли, расположенной под нитиновым покрытым стентом. В связи с тем, что основной массив опухоли был расположен под стентом, остановка кровотечения эндоскопическим путем была невозможна. Проводилась консервативная терапия. 23.02.2017 г. возник эпизод повторного кровотечения из распадающейся опухоли кардиоэзофагеального перехода. На фоне гемостатической терапии, включавшей гемотрансфузии, трансфузии свежезамороженной плазмы, состояние пациента стабилизировалось. Через 7 дней в удовлетворительном состоянии пациент был выписан из стационара. Далее специфической противоопухолевой терапии не получал.

При обследовании в апреле 2017 г. было отмечено нарастание положительной динамики: при ЭГДС от 14.04.2017 г. – слизистая оболочка в субкардии и кардии по окружности стента с умеренной очаговой гиперемией, ямочный рисунок сохранен, визуальных признаков опухоли нет, при УЗИ от 11.04.2017 г. отмечено дальнейшее

Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки от 17.11.2016 г. в латеропозиции (в положении больного на левом боку)

Рисунок 4. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции

уменьшение размеров метастатических очагов в печени (максимальный диаметр до 1,4 см), в забрюшинном пространстве увеличенные лимфатические узлы не определялись. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 11.04.2017 г. жидкости в плевральных полостях нет, лимфангоит не определяется.

Дальнейшая тактика лечения была обсуждена на внутриотделенческом консилиуме. Учитывая отсутствие прогрессирования процесса, длительный период без лечения и хорошее качество жизни пациента, от возобновления терапии решено было воздержаться.

В июне 2017 г. пациент вновь обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для прохождения контрольного обследования, которое подтвердило стойкую ремиссию заболевания.

Необходимо отметить, что после прекращения лечения в феврале 2017 г. пациент вернулся к трудовой деятельности, вел социально активный образ жизни.

В октябре 2017 г. пациенту была выполнена ампутация левой нижней конечности по поводу диабетической гангрены. При этом данных за прогрессирование процесса при обследовании получено не было. Послеоперационный период протекал без особенностей.

27.11.2017 г. у больного отмечено резкое ухудшение общего состояния, выраженная слабость, потеря сознания. Не приходя в сознание, пациент умер 28.11.2017 г.

С целью определения причины смерти больного Z. 57 лет тело было направлено на судебно-медицинскую экспертизу.

Согласно протоколу судебно-медицинского исследования трупа, «... жидкости в плевральных полостях нет, париетальная и висцеральная плевра розовато-сероватого цвета, блестящая... в брюшной полости жидкости нет, брюшина гладкая, блестящая, лимфатические узлы брыжейки не увеличены... слизистая оболочка пищевода сероватобурого цвета, продольно складчатая, без кровоизлияний и наложений... слизистая оболочка желудка серо-зелено-розового цвета, складки сглажены... размеры печени 42 x 34 x 20 x 17 см, с белесоватыми серо-желтыми очагами до 4 x 3 см, местами с размягчениями (зоны некроза)».

Таким образом, данные, полученные при аутопсии, свидетельствуют о полной патоморфологической регрессии первичной опухоли пищевода-желудочного перехода и ее метастазов в легкие, плевру с обеих сторон, по брюшине, в забрюшинные и надключичные лимфатические узлы в результате терапии рамучирумабом в комбинации с паклитакселом. Длительность частичной регрессии составила 10 месяцев. Продолжительность жизни больного до прогрессирования болезни и общая продолжительность жизни – 12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссеминированный РЖ – заведомо неизлечимое заболевание, 5-летняя общая выживаемость больных при котором составляет 4%. Описывая данный клинический случай, мы хотели продемонстрировать не только высокую эффективность комбинации паклитаксела и рамучирумаба во второй линии лечения, но и важность проведения адекватного объема паллиативной помощи больным метастатическим РЖ. Достижение приемлемого уровня качества жизни – важная задача в онкологической практике. Химиотерапия при диссеминированном РЖ, даже заведомо паллиативная, позволяет не только купировать симптомы заболевания, но и обеспечить больным высокое качество жизни с сохранением их социальной активности в течение многих месяцев, а иногда и лет.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thor*, 2001, Surg 71: 1803.
2. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol*, American Society of Clinical Oncology, 2017, 35: 4004.
3. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2903-9.
4. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36-46.
5. Oizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215-21.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1224-35.
7. Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer*, 2012, 38: 1133-40.