

# ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ РАМУЦИРУМАБА С ПАКЛИТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛОГО БОЛЬНОГО ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Рак желудка занимает 3-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире. Несмотря на достижения химиотерапии последних десятилетий, прогноз при диссеминированном процессе остается неблагоприятным. Несколько исследований III фазы продемонстрировали, что назначение второй линии терапии при метастатическом раке желудка приводит к увеличению общей выживаемости. К сожалению, большинство таргетных препаратов не показали своей эффективности при РЖ, в настоящее время лишь 2 из них рекомендованы для практического применения: трастузумаб при HER2-позитивном раке желудка в 1-й линии лечения и рамуцирумаб в монотерапии или в комбинации с паклитакселем во 2-й линии лечения больных HER2-негативным раком желудка. В статье представлен клинический случай успешного лечения пожилого больного HER2-негативным диссеминированным раком желудка. У 76-летнего мужчины была диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка с синхронными множественными метастазами в печень. В качестве второй линии лечения пациенту был назначен рамуцирумаб в комбинации с паклитакселем. На фоне проводимой терапии была достигнута частичная регрессия, которая сохранялась в течение 1 года. Приведенный клинический случай свидетельствует о том, что новые опции в лечении диссеминированного рака желудка позволяют больным жить дольше, сохраняя качество жизни.

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

T.A. TITOVA, N.S. BESOVA, PhD in medicine, V.A. GORBUNOVA, MD, Prof., R.N. NASYROVA, PhD in medicine, A.A. FEDENKO, MD  
N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia, Moscow  
RAMUCIRUMAB COMBINED WITH PACLITAXEL AS THE SECOND-LINE CHEMOTHERAPY FOR ELDERLY PATIENTS WITH  
DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Gastric cancer is the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. The prognosis of advanced gastric cancer remains poor despite therapeutic advances in recent decades. Several recent positive phase III trials established the efficacy of second-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in prolonging overall survival. Many targeted-therapies failed to show a significant survival benefit in GC, only 2 of them are approved FDA: trastuzumab in the 1-st line treatment of HER2-positive gastric cancer and ramucirumab with or without paclitaxel as second line chemotherapy. The article presents the case of effective treatment of patient with Her2-negative advanced gastric cancer. A 76-year-old man had a moderately differentiated adenocarcinoma of gastric with synchronous multiple liver metastases. He received ramucirumab with paclitaxel as second -line chemotherapy. The size of the liver metastases was reduced and he maintained a partial response for one year. This clinical case report demonstrates that new option in the treatment of advanced gastric cancer can to allow our patients to live longer without losing the quality of life.

**Keywords:** advanced gastric cancer, second line chemotherapy, ramucirumab, paclitaxel.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и 3-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. В 2016 г. в России зарегистрировано 37135 новых случаев РЖ. При первичном обращении диссеминированный РЖ в США выявляется в 33% случаев, в России – в 40,9% случаев [2]. Несмотря на применение современных методов лечения, лишь один из пяти пациентов с диагнозом РЖ живет более 5 лет, а пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных при метастатическом РЖ составляет 5% [3]. Единственным методом лечения больных диссеминированной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) является лекарственная терапия.

В качестве первой линии лечения применяются двух- и трехкомпонентные режимы на основе производных платины и фторпиримидинов. Показано, что в случае прогрессирования болезни на фоне или по окончании первой линии химиотерапии проведение 2-й линии химиотерапии ассоциировано с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [4]. Вариантом выбора является монотерапия иринотеканом или таксанами. Изучение биологии РЖ показало, что опухолевые клетки синтезируют различные факторы, стимулирующие ангиогенез, ключевым из которых является фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). В нескольких исследованиях продемонстрирована корреляция между концентрацией VEGF-A и плотностью сосудистой сети в аденокарциноме желудка [5]. В 2014 г.

были опубликованы результаты исследования III фазы RAINBOW, которые показали, что применение комбинации паклитаксела и рамуцирумаба по сравнению с паклитакселом в монорежиме приводит к достоверному увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) больных с 7,4 мес. [95% ДИ 6,3–8,4] до 9,6 мес. [95% ДИ 8,5–10,8] (ОР 0,807 [95% ДИ 0,678–0,962];  $p = 0,017$ ) и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,9 мес. до 4,4 мес. (ОР 0,635, 95% ДИ: 0,536–0,752;  $p < 0,0001$ ) [6].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М, 76 лет, в мае 2015 г. впервые обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на слабость, одышку при физической нагрузке, боли в верхних отделах живота, снижение массы тела на 5 кг за 4 месяца. При обследовании была выявлена анемия (уровень гемоглобина 80 г/л), по поводу чего проводилось лечение препаратами железа без эффекта, в связи с чем больному выполнена эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), диагностировано состоявшееся кровотечение из язвы пилорического отдела желудка, назначена противоязвенная терапия. Через 3 недели приема противоязвенной терапии была выполнена контрольная ЭГДС, взята биопсия из язвенного дефекта слизистой оболочки желудка. При гистологическом исследовании биоптата у больного была выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка. С целью уточнения распространенности процесса выполнена компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастированием, выявлены множественные метастазы в обеих долях печени. Больной выписан под наблюдение онколога по месту жительства с рекомендациями симптоматической терапии.

***Единственным методом лечения больших диссеминированной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода является лекарственная терапия***

В августе 2015 г. пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на умеренную слабость, боли в эпигастрии, изжогу. Общее состояние по шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) соответствовало 2. При ЭГДС от 02.09.2015 была выявлена циркулярная инфильтрация слизистой оболочки препилорического отдела, по задней стенке пилорического канала визуализировался язвенный дефект 0,5 x 0,6 см. Выполнена повторная биопсия опухоли желудка, при патоморфологическом исследовании диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома без ИГХ гиперэкспрессии HER2/neu. При УЗИ от 02.09.2015: в печени визуализировались множественные очаги: в S2 – 1,9 x 1,8 см, S7-8 – группа очагов от 1,2 до 5,5 см. Опухолевые маркеры

РЭА и СА-19-9 были в норме. На основании полученных данных установлен диагноз «Рак выходного отдела желудка, метастазы в печень. TхNxM1, IV стадия».

***Изучение биологии РЖ показало, что опухолевые клетки синтезируют различные факторы, стимулирующие ангиогенез, ключевым из которых является фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A)***

С учетом возраста, общего состояния, гистологических данных больному с сентября 2015 г. по январь 2016 г. было проведено 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1-й день в комбинации с капецитабином по 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут per os с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день). Лечение переносил с нейтропенией 3 степени (ст.), диареей 3 ст., полинейропатией 1 ст., ладонно-подошвенным синдромом 2 ст., что послужило причиной редукции доз препаратов после 2 курсов терапии (оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в кап в 1-й день в комбинации с капецитабином 1600 мг/м<sup>2</sup>/сут per os с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день). При обследовании после 2-го курса зарегистрирована стабилизация процесса с последующим нарастанием эффекта лечения к 4 и 6 курсам. Эффект проведенной терапии после 6 курсов – частичная регрессия. При УЗИ от 11.01.2016 в печени сохранялись множественные очаги: в S2 – 2,3 x 2,0 см, S7-8 – группа очагов от 1,1 до 3,6 x 2,6 x 3,9 см, по данным ЭГДС от 11.01.2016: по задней стенке препилорического отдела желудка определялся участок локальной гиперплазии 0,6 x 0,3 см, взята биопсия, при гистологическом исследовании которой опухолевых клеток не найдено.

Из побочных эффектов была отмечена нейротоксичность 2 ст. тяжести.

С января 2016 г. по январь 2017 г. по инициативе лечащего врача проводилась поддерживающая терапия капецитабином в лечебных дозах: по 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день. Следует заметить, что назначение поддерживающей терапии фторпиримидинами после окончания 6–8 курсов комбинированной химиотерапии при диссеминированном раке желудка стандартом не является, целесообразность ее не доказана. Зачастую при ее назначении у врача срабатывает аналогия с лечебной тактикой, принятой для лечения больных диссеминированным колоректальным раком.

***Следует заметить, что назначение поддерживающей терапии фторпиримидинами после окончания 6–8 курсов комбинированной химиотерапии при диссеминированном раке желудка стандартом не является, целесообразность ее не доказана***

В январе 2017 г. при УЗИ от 20.01.2016: зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастазов в печени: в S1 – 4,2 x 3,5 см, S4-5 –

4,3 x 3,3 см, S8 – 2,6 x 1,4 см. При ЭГДС от 20.01.2016: определялась деформация кольца пилоруса за счет рубца, слизистая оболочка препилорического отдела с рубцами, очаговой гиперемией и единичными эрозиями. Больной направлен на консультацию к химиотерапевтам отделения химиотерапии злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения составило 16 месяцев.

Необходимо отметить, что явления полинейропатии к январю 2017 г. регрессировали до 1 ст., что позволило рассмотреть вопрос о возможности назначения таксанов.

На консилиуме было принято решение о проведении второй линии лечения по схеме: паклитаксел по 80 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1, 8, 15 дни в комбинации с рамуцирумабом (Сугамза® фирмы Eli Lilly) по 8 мг/кг в 1, 15 дни, цикл 28 дней.

С января 2017 г. по январь 2018 г. было проведено 12 курсов лечения. В связи с фебрильной нейтропенией 4 ст., стоматитом 3 ст., полинейропатией 2 ст., развившимися после 2-го курса лечения, разовые дозы препаратов были редуцированы: паклитаксел до 60 мг/м<sup>2</sup>, рамуцирумаб до 6 мг/кг, далее клинически значимой токсичности отмечено не было.

**В 2014 г. были опубликованы результаты исследования III фазы RAINBOW, которые показали, что применение комбинации паклитаксела и рамуцирумаба, по сравнению с паклитакселом в монорежиме приводит к достоверному увеличению медианы общей выживаемости больных с 7,4 мес. до 9,6 мес. и медианы выживаемости без прогрессирования с 2,9 мес. до 4,4 мес.**

При обследовании после 4 курсов терапии в мае 2017 г. зарегистрирована частичная регрессия: уменьшение суммы максимальных диаметров контрольных очагов в печени на 31,5%. Эффект лечения был подтвержден данными обследования после 6-го курса лечения и сохранялся до января 2018 г., когда было зарегистрировано прогрессирование болезни.

В этот же период появились жалобы на дискомфорт в правой подреберной области, снижение массы тела на 5 кг в течение 1 месяца.

Время до прогрессирования болезни на 2-й линии лечения составило 12 мес.

Учитывая удовлетворительное состояние больного, ECOG = 1, отсутствие клинически значимых симптомов болезни, было принято решение о проведении пациенту третьей линии лечения по схеме FOLFIRI (ириротекан 150 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1 день + лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1 день + 5-фторурацил 250 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1 день + 5-фторурацил в виде 48-часовой инфузии в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup>) с коррекцией доз препаратов, учитывая возраст больного и предшествующие линии терапии.

С января 2018 г. по март 2018 г. было проведено 5 курсов без клинически значимой токсичности. На фоне проводимого лечения уже после 1-го курса регрессировали боли в правой подреберной области. При контрольном УЗИ в феврале 2018 г. отмечена стабилизация болезни (уменьшение суммы максимальных диаметров контрольных очагов в печени на 21%).

В настоящее время лечение продолжено.

Общая продолжительность жизни больного диссеминированной аденокарциномой желудка составляет 30+ месяцев. Из них 12 месяцев пациент получал 2-ю линию лечения рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диссеминированный рак желудка является неизлечимым заболеванием с узким спектром эффективных противоопухолевых препаратов. Появление новых препаратов, активных при данном виде злокачественных опухолей, расширяет возможности лечения, способствуя увеличению продолжительности жизни больных.

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что лечение рамуцирумабом пациентов пожилого возраста является безопасным и успешным.



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

## ЛИТЕРАТУРА

- Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of surgical oncology*, 2013, 107(3): 230-236.
- Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: РИИС ФИАИ, 2016. 249 с./ Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Edited by Caprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: RIIS FIAN, 2016. 249 p.
- Global Cancer Facts & Figures. 3rd ed. American Cancer Society. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>.
- Kang JH, Lee SJ, Lim do H et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*, 2012, 30(13): 1513-8.
- Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, Vita FD, Galizia G. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is an Independent Prognostic Indicator of Worse Outcome in Gastric Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*, 2007, 15: 69-79.
- 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(11): 1224-35.