

# Результаты применения трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии

## В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ HER2-ПОЗИТИВНЫМ ДИСSEМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

**Н.С. БЕСОВА, Т.А. ТИТОВА, С.Г. БАГРОВА, Е.С. ОБАРЕВИЧ, В.А. ГОРБУНОВА, Е.В. АРТАМОНОВА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

### Информация об авторах:

**Бесова Наталия Сергеевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

**Титова Татьяна Александровна** – врач отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант третьего года обучения; тел.: +7 (915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Багрова Светлана Геннадьевна** – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

**Обаревич Екатерина Сергеевна** – врач отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

**Горбунова Вера Андреевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Артамонова Елена Владимировна** – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Среди злокачественных новообразований одним из самых распространенных в мире является рак желудка (РЖ), занимающий 5-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е – в структуре смертности от злокачественных заболеваний. В Российской Федерации у 39,9% пациентов рак желудка выявляется уже на IV стадии, 46,6% больных умирает в течение 1-го года после постановки диагноза. При HER2-позитивном диссеминованном раке желудка стандартом является комбинация трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами (трастузумаб + дуплет). Мы изучили эффективность и токсичность комбинации трастузумаба с трехкомпонентными (триплетами) режимами химиотерапии (доцетаксел или иринотекан + производные платины и фторпиримидины). При комбинации трастузумаба с триплетами объективный эффект был достигнут в 76,7% случаев, с дуплетами – в 60% ( $p = 0,228$ ), из них в 10% наблюдалась полная регрессия опухоли, контроль болезни отмечен у 96,7% и 95,0% ( $p = 1,0$ ) больных соответственно.

Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни, получавших трастузумаб в комбинации с триплетами, составила 9,66 мес., с дуплетами – 11,07 мес., различие статистически незначимо ( $p = 0,800$ ; OR = 0,908; 95% ДИ: 0,430–1,918). Медианы выживаемости больных не достигнуты.

Согласно полученным результатам, добавление третьего цитостатика к стандартному химиотерапевтическому дуплету в комбинации с трастузумабом не приводит к улучшению результатов первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминованным раком желудка.

**Ключевые слова:** HER2-позитивный рак желудка, диссеминованный рак желудка, трастузумаб, химиотерапия

**Для цитирования:** Бесова Н.С., Титова Т.А., Багрова С.Г., Обаревич Е.С., Горбунова В.А., Артамонова Е.В. Результаты применения трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминованным раком желудка. *Медицинский совет*. 2019; 10: 120-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-120-127>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Results of the use of trastuzumab combined with different chemotherapy regimens

## IN FIRST-LINE TREATMENT OF HER2-POSITIVE DISSEMINATED GASTRIC CANCER

**Natalia S. BESOVA, Tatiana A. TITOVA, Svetlana G. BAGROVA, Ekaterina S. OBAREVICH, Vera A. GORBUNOVA, Elena V. ARTAMONOVA**  
Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

**Author credentials:**

**Besova Natalia Sergeevna** – Cand. of Sci. (Med.); Senior Researcher, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

**Titova Tatiana Aleksandrovna** – Physician, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titova-doc@gmail.com

**Bagrova Svetlana Gennadievna** – Cand. of Sci. (Med.); Researcher, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(903) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

**Obarevich Ekaterina Sergeevna** – Physician, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

**Gorbusova Vera Andreevna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Artamonova Elena Vladimirovna** – Dr. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

**ABSTRACT**

Gastric cancer (GC) is one of the most common types of malignant tumour worldwide and is ranked fifth in the cancer incidence pattern and third in the cancer mortality pattern. In the Russian Federation, 39.9% of patients are diagnosed with stage IV gastric cancer, 46.6% of patients die within the first year after diagnosis. The combinations of trastuzumab with platinum derivatives and fluoropyrimidines (trastuzumab + doublet) are regarded as the standard therapy against HER2 positive disseminated gastric cancer. We studied the efficacy and toxicity of the combination of trastuzumab with three-component (triple) chemotherapy regimens (docetaxel or irinotecan + platinum derivatives and fluoropyrimidines). In combination of trastuzumab with triplet chemotherapy, an objective response was achieved in 76.7% of cases, with doublet chemotherapy it was achieved in 60% ( $p = 0.228$ ), of which complete tumour regression was observed in 10%, control of the disease was reported in 96.7% and 95.0 % ( $p = 1.0$ ) patients, respectively.

The median progression-free survival in patients, who received trastuzumab in combination with triplet chemotherapy, was 9.66 months, in combination with doublet chemotherapy was 11.07 months, the difference was not statistically significant ( $p = 0.800$ ; OR = 0.908; 95% CI: 0.430–1.918). Median survival of patients is not achieved.

The obtained results showed that adding a third cytostatic agent to the standard duplet chemotherapy in combination with trastuzumab does not lead to improvement in the treatment outcomes of first-line therapy in patients with HER2-positive disseminated gastric cancer.

**Keywords:** HER2 positive gastric cancer, disseminated gastric cancer, trastuzumab, chemotherapy

**For citing:** Besova N.S., Titova T.A., Bagrova S.G., Obarevich E.S., Gorbusova V.A., Artamonova E.V. Results of the use of trastuzumab combined with different chemotherapy regimens in first-line treatment of HER2-positive disseminated gastric cancer. *Meditinsky Sovet*. 2019; 10: 120-127. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-120-127>

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Среди злокачественных новообразований одним из самых распространенных в мире является рак желудка (РЖ), занимающий 5-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е – в структуре смертности от злокачественных заболеваний. В 2018 г. в мире выявлено около 1 млн новых случаев РЖ и 783 000 умерших от этого злокачественного заболевания. У мужчин РЖ встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [1].

В Российской Федерации РЖ входит в число злокачественных новообразований с максимальным показателем запущенности: у 39,9% РЖ выявляется уже на IV стадии, в 63,7% случаев – на поздних (III+IV) стадиях, при этом 46,6% больных умирает в течение 1-го года после постановки диагноза [2].

Основным методом лечения диссеминированной аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода (т. е. РЖ) является лекарственный.

Позитивное влияние химиотерапии (ХТ) на продолжительность и качество жизни больных доказано в рандомизированных исследованиях и подтверждено результатами современного статистического метаанализа [3].

В 1-й линии лечения рекомендуется применение комбинированной ХТ, при этом трехкомпонентные комбинированные режимы (триплеты) обладают несомненным преимуществом [3]. Несмотря на расширение спектра эффективных препаратов и их комбинаций, медиана продолжительности жизни больных по-прежнему не превышает 12 мес. Максимальные значения выживаемости были достигнуты в исследовании TOGA при лечении больных диссеминированным раком желудка (дРЖ) с гипер-

экспрессией HER2 при использовании ингибитора HER2 рецепторов трастузумаба в комбинации с химиотерапевтическим дуэтом: цисплатин + фторпиримидин (капецитабин или суточные инфузии 5-фторурацила (5-ФУ) [4].

Включение трастузумаба в режим лечения 1-й линии привело к статистически достоверному улучшению медианы общей выживаемости пациентов (МОВ) с 11,1 до 13,5 мес. ( $p = 0,0048$ ; HR = 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91). Максимальное увеличение медианы продолжительности жизни: с 11,8 до 16 мес. (HR = 0,65, 95% ДИ 0,51–0,83) было достигнуто при характеристике статуса HER2 ИГХ3+ или ИГХ2+ / FISH+. Медиана выживаемости больных без прогрессирования процесса (МВБП) при лечении трастузумабом в комбинации с ХТ составила 6,7 мес. и была достоверно ( $p = 0,0002$ ) больше, чем при лечении только цисплатином с фторпиримидинами. Объективный эффект (ОЭ) также был достоверно выше у больных, получавших трехкомпонентный режим: 47,3% в сравнении с 34,5% ( $p = 0,0017$ ) [4].

Учитывая эффективность трастузумаба при HER2-позитивном дРЖ и проспективно изучая эффективность трехкомпонентных режимов ХТ в 1-й линии лечения, мы представляли перспективными оценку эффективности и токсичности комбинации трастузумаба с химиотерапевтическими триплетами, а также сравнительный анализ их эффективности и эффективности стандартного режима, включающего трастузумаб и химиотерапевтический дуэтом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** проспективное нерандомизированное исследование II фазы.

### Цели исследования:

- основной задачей исследования является увеличение частоты ОЭ до 75% у больных HER2-позитивным дРЖ, при назначении в 1-й линии лечения трехкомпонентных режимов ХТ в комбинации с трастузумабом;
- дополнительными задачами исследования являются сравнение ВБП в исследуемых группах, оценка токсичности режимов лечения.

Статистическая гипотеза: при времени набора в исследование 24 мес. и сроке наблюдения за пациентами 12 мес. для увеличения частоты ОЭ с 50,0% до 75,0% при  $\alpha = 0,1$  (одностороннее значение) и  $\beta = 0,7$  в лечебную группу необходимо включить 30 больных. При расчете группы контроля соотношения больных в лечебной и контрольной группах закладывалось как 2:1. Таким образом, в качестве группы контроля подобрано 20 пациентов с HER2+ дРЖ, получавших в 1-й линии двухкомпонентные режимы лечения в комбинации с трастузумабом.

В исследование было включено 50 пациентов с HER2-позитивным РЖ: в группу лечения трастузумабом в комбинации с ХТ триплетом (1-я группа) – 30 больных, в группу лечения трастузумабом + ХТ дуэтом (2-я группа) – 20 пациентов. Медиана возраста в 1-й группе составила 57 лет, во 2-й группе – 60 лет ( $p = 0,595$ ). У всех включенных в исследование больных был HER2-позитивный статус опухоли, который в общей группе пациентов подтвержден ИГХ методом в 31 случае (62%) и FISH реакцией в 19 случаях (38%).

## Характеристика режимов лечения

Трастузумаб вводили по 4 мг/кг внутривенно 1 раз в 14 дней (нагрузочная доза составляла 6 мг/кг в 1-й день 1 цикла) или 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 21-й день (нагрузочная доза – 8 мг/кг в 1-й день 1-го цикла).

В комбинации с трастузумабом изучались следующие режимы ХТ:

- FOLFOX6 ( $n = 12$ ): оксалиплатин – 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + лейковорин – в дозе 400 мг в 1-й день; 5-ФУ – в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-й день и далее в виде 48-часовой инфузии в дозе 2400 мг/м<sup>2</sup>, повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число циклов ХТ – 9–12;
- XELOX ( $n = 8$ ): оксалиплатин – 100–130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + далее капецитабин – по 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 2 приема с вечера 1-го дня по утро 15-го дня, повторяемость – каждые 21 день. Максимальное число циклов ХТ – 6;
- mDCF ( $n = 2$ ): доцетаксел 40 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup> во 2-й или 3-й день, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в день 1 с последующей 48-часовой инфузией в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup>, повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число курсов ХТ – 9.
- mFLOT ( $n = 19$ ): доцетаксел – 50 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + оксалиплатин – 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + лейковорин – 400 мг внутривенно в день 1 + 5-ФУ – 2600 мг/м<sup>2</sup> в день 1 в виде 48-часовой инфузии, повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число курсов ХТ – 9;
- FOLFIRINOX ( $n = 9$ ): иринотекан – 180 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + оксалиплатин – 85 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + лейковорин – 400 мг в день 1 + 5-ФУ в день 1 – 250 мг/м<sup>2</sup> струйно с последующей 48-часовой инфузией в дозе 2200 мг/м<sup>2</sup>, повторяемость – каждые 14 дней. Максимальное число курсов ХТ – 9.

При отсутствии прогрессирования болезни после завершения полного курса ХТ пациентам была предложена поддерживающая терапия трастузумабом в прежнем режиме до прогрессирования болезни или появления непереносимой токсичности.

## Характеристика больных

Все больные находились в удовлетворительном общем состоянии, оцененном по шкале ECOG в 1-й группе как 0 у 8 (26,7%) и 1 у 22 (73,3%), во 2-й группе – как 0 у 5 (25,0%), 1 у 13 (65,0%) и 2 у 2 (10,0%) пациентов соответственно. Несмотря на присутствие в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, больных с ECOG статусом 2, различия в группах статистически недостоверны ( $p = 0,209$ ).

Первичная опухоль присутствовала у 20 пациентов (66,7%) в 1-й группе и у 14 больных (70,0%) во 2-й группе ( $p = 0,804$ ).

В группе комбинированной трехкомпонентной химиотерапии с трастузумабом опухоль желудка статистически значимо чаще была представлена низкодифференцированной аденокарциномой: в 14 случаях (46,7%) против 5 (25,0%) ( $p = 0,045$ ).

Характеристики больных (табл. 1) были сопоставимы по распространенности метастатического процесса, за исключением частоты диссеминации опухолевого процесса по брюшине, которая достоверно чаще встречалась

у пациентов 2-й группы: у 14 человек (70,0%) по сравнению с 12 (40,0%) в 1-й ( $p = 0,048$ ).

Медиана времени наблюдения за больными 1-й группы составила 14,0 мес. (1,31–50,46), 2-й группы – 8,4 мес. (0,76–80,36) ( $p = 0,876$ ).

Всего 50 больным было проведено 395 циклов лечения.

### Характеристика лечения

#### Трастузумаб + FOLFIRINOX

Режим был назначен 9 больным, которым было проведено 75 циклов ХТ. Медиана числа циклов, проведенных 1 больному, – 9 (от 3 до 12), в среднем – 8,3. Причины прекращения терапии: токсичность лечения у 2 человек (22,2%), выполнение плана ХТ – у 6 больных. 1 пациент (11,1%) находится в процессе активной ХТ. Всем 8 больным, завершившим ХТ, была продолжена поддерживающая терапия трастузумабом: в 7 случаях – до прогрессирования болезни, в 1 случае пациент отказался от введения трастузумаба через 2 года поддерживающей терапии.

Интенсивность дозы иринотекана варьировала в пределах 73,8–100%, в среднем составила 171 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней, что соответствует 95% от запланированного объема лечения. Дозовая интенсивность оксалиплатина колебалась от 69% до 100%, в среднем равнялась 83,2 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней, что эквивалентно 94,3% от планируемой. Интенсивность дозы струйного 5-ФУ составила 75–100%, в среднем – 233,8 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней, что равняется 89% от запланированного объема терапии. Интенсивность дозы 48-часовой инфузии 5-ФУ 1 раз в 14 дней колебалась в пределах 70–100%, составляя 2129 мг/м<sup>2</sup>, т.е. 95% от запланированного объема. Интенсивность дозы трастузумаба во всех наблюдениях равна 100%.

Редукция доз химиопрепаратов была выполнена у 5 больных (55,6%): 1 больному – перед началом терапии в связи с ECOG = 2, в 4 случаях – в процессе ХТ в связи с токсичностью.

Из 8 пациентов, завершивших 1-ю линию ХТ, прогрессирование болезни выявлено в 7 случаях (77,8 %) через 4,9–16,4 мес. после окончания ХТ, всем 7 больным была

● **Таблица 1.** Характеристика больных HER2-позитивным ДРЖ

● **Table 1.** Characteristics of patients with HER2 positive dGC

Режим лечения		1-я группа Трастузумаб + mDCF/ FLOT/FOLFIRINOX	2-я группа Трастузумаб + FOLFOX/ XELOX	P
Число больных		30	20	
Возраст, лет	медиана	57	60	0,595
	среднее	56,9	58,5	
	диапазон	26–74	37–72	
Пол	мужчины	25	13	0,182
	женщины	5	7	
ECOG	0	8 (26,7)	5 (25,0)	0,209
	1	22 (73,3)	13 (65,0)	
	2	0	2 (10,0)	
Первичная опухоль	есть	20 (66,7)	14 (70,0)	0,804
	нет	10 (33,3)	6 (30,0)	
Локализация опухоли	КЭП	13 (43,3)	5 (25,0)	0,153
	желудок	17 (56,7)	15 (75,0)	
Гистологический тип опухоли	высоко и умеренно-дифференцированная	16 (53,3)	12 (60,0)	0,773
	низкодифференцированная	14 (46,7)	5 (25,0)	0,045
	перстневидноклеточный рак	0 (0)	3 (15,0)	0,058
HER-2/neu	3+	20 (66,7)	11 (55,0)	0,553
	2+FISH+	10 (33,3)	9 (45,0)	
Число зон метастазирования	1–2	20 (66,7)	10 (50,0)	0,258
	3 и более	10 (33,3)	10 (50,0)	
Зоны отдаленного метастазирования	асцит	8 (26,7)	8 (40,0)	0,366
	лимфатические узлы	17 (56,7)	14 (70,0)	0,387
	печень	16 (53,0)	7 (35,0)	0,254
	брюшина	12 (40,0)	14 (70,0)	0,048
	легкие	4 (13,3)	5 (25,0)	0,545
	плеврит	2 (10,0)	2 (10,0)	1,0
	яичники	1 (3,3)	1 (5,0)	1,0
трастузумаб после прогрессирования на 1-й линии ХТ	да	13 (26,0)	4 (20,0)	0,194
	нет	4 (8,0)	5 (10,0)	
2 линия терапии	да	17 (56,6)	9 (45,0)	0,611
	нет	2 (6,6)	2 (10,0)	
Медиана наблюдения за больными, мес. (минимум – максимум)		14 (1,31–50,46)	8,4 (0,76–80,36)	0,867

проведена ХТ 2-й линии, 1 пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирующего заболевания более 44 мес.

#### Трастузумаб + FLOT/mDCF

Всего 21 пациенту проведено 174 цикла терапии: 156 курсов по схеме FLOT и 18 курсов – mDCF. Медиана числа курсов ХТ, проведенных 1 больному, – 9 (от 1 до 9 курсов). Причинами прекращения терапии 1-й линии были: у 14 (66,6%) пациентов – плановое решение (в связи с завершением полного курса лечения), отечный синдром – у 1 (4,8%), инфекционные осложнения – у 2 (9,5%), фебрильная нейтропения – у 1 (4,8%), прогрессирование на фоне лечения зарегистрировано в 1 случае (4,8%), 2 больных (9,5%) отказались от продолжения терапии.

Интенсивность дозы доцетаксела варьировала в пределах 33–100% и в среднем составила 47 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней, что соответствует 92,4% от запланированной дозы. Интенсивность дозы оксалиплатина находилась в диапазоне от 66% до 100%, составляя в среднем 83,6 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней, что равняется 92,7% от планируемой. Интенсивность дозы цисплатина была 100%, что эквивалентно 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 14 дней. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ колебалась от 66% до 100%, что равняется 2387 мг/м<sup>2</sup> в 2 нед. и соответствует 94,3% от планируемой.

#### Трастузумаб + FOLFOX/XELOX

Всего 20 больным проведено 146 циклов терапии. Медиана числа циклов лечения, проведенных 1 больному, – 7,5 (от 1 до 12 циклов). Причинами завершения терапии были: прогрессирование болезни – у 3 больных (15,0%), плановое решение (в связи с завершением полного курса лечения) – у 14 (70,0%) пациентов, 3 больным (15,0%) на момент обработки данных продолжается активное лечение.

12 пациентов (60%) получили терапию в режиме FOLFOX, 8 больных (40%) – в режиме XELOX. Интенсивность дозы оксалиплатина колебалась в пределах 88–100%, в среднем составила 94 мг/м<sup>2</sup>, что соответствует 98% от запланированной дозы. Интенсивность дозы струйного 5-ФУ варьировала от 0 до 100%, что эквивалентно 378 мг/м<sup>2</sup> и соответствует 98,1% от планируемой. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ находилась в диапазоне от 83,3 до 100%, в среднем равнялась 2378 мг/м<sup>2</sup>, что соответствует 99,0% от планируемой. Дозовая интенсивность капецитабина была от 80 до 100% и 90,7% от планируемой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Оценка эффективности лечения

Непосредственная эффективность терапии оценена у 49 больных: у 30 больных 1-й группы и у 20 пациентов 2-й группы (табл. 2).

Объективный эффект был достигнут в 1-й группе – в 76,7% случаев, во 2-й группе – в 60% (p = 0,228), из них в 10% – полная регрессия опухоли. Стабилизация болезни составила 20,0% и 35,0% (p = 0,327) в 1-й и 2-й группах соот-

ветственно. Таким образом, контроль заболевания отмечен у 96,7% пациентов 1-й группы и у 95,0% (p = 1,0) – 2-й.

Медиана длительности частичной регрессии у пациентов 1-й группы составила 7,29 мес. [ДИ 95% 5,92–8,67] и 5,68 мес. [ДИ 95% 0,28–11,09] во 2-й группе (p = 0,761). Медиана длительности стабилизации болезни у больных 1-й группы была 8,87 мес. [ДИ 95% 0,88–16,86], 2-й – 11,06 мес. [ДИ 95% 4,19–17,82] (p = 0,194), без статистически значимых различий.

МВБП больных, получавших трастузумаб в комбинации с триплетами, составила 9,66 мес. [ДИ 95% с 7,80 мес. по 11,52 мес., n = 30], с дуплетами – 11,07 мес. [ДИ 95% с 7,46 мес. по 14,69 мес., n = 20] и статистически значимо не различались (p = 0,800; ОР = 0,908; 95% ДИ: 0,430–1,918) (рис. 1).

ВБП, как 6-, так и 12-месячная, в группах также статистически значимых различий не достигла и составила 63,6% и 23% для комбинации трастузумаба с триплетами и 60,0% и 20% для комбинации трастузумаба с дуплетами соответственно.

МОВ в обеих лечебных группах не достигнуты.

В 1-й группе 6-месячная общая выживаемость составила 76%, 12-месячная – 53,3%. В группе FOLFOX / XELOX + трастузумаб 6-месячная общая выживаемость составила 70%, 12-месячная – 40,0%. Статистически значимых различий не обнаружено.

При сравнительной оценке медиан ВБП при лечении трастузумабом в комбинации с различными режимами ХТ (табл. 3) статистически значимых различий также не выявлено (p = 0,921).

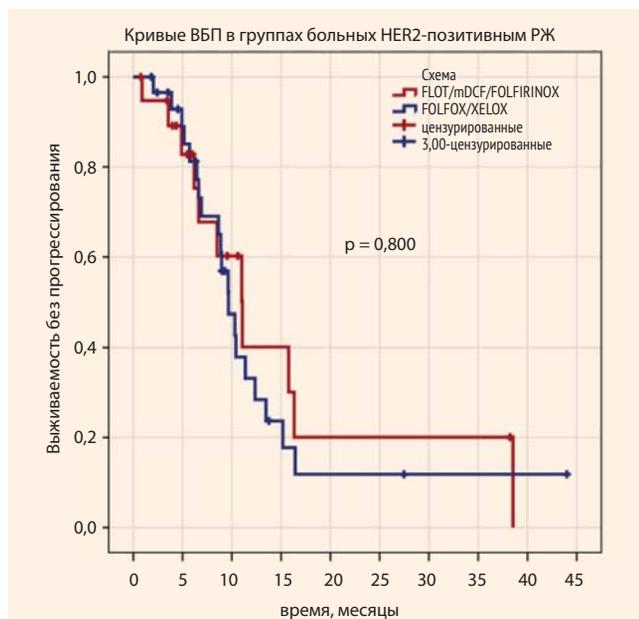
● **Таблица 2.** Эффективность лечения больных HER2-позитивным дРЖ

● **Table 2.** Efficacy of the treatment of patients with HER2-positive dGC

Параметр эффективности	1-я группа mDCF/ FLOT/ FOLFIRINOX + трастузумаб (n = 30)	2-я группа FOLFOX / XELO + трастузумаб (n = 20)	p
Полная регрессия, n (%)	0 (0)	2 (10,0)	0,155
Частичная регрессия, n (%)	23 (76,7)	10 (50,0)	0,071
Объективный эффект, n (%)	23 (76,7)	12 (60,0)	0,228
Стабилизация болезни, n (%)	6 (20,0)	7 (35,0)	0,327
Контроль заболевания, n (%)	29 (96,7)	19 (95,0)	1,0
Прогрессирование, n (%)	1 (3,3)	1 (5,0)	1,0
Медиана длительности частичной регрессии, мес.	7,29 (5,92–8,67)	5,68 (0,28–11,09)	0,761
Медиана длительности стабилизации болезни, мес.	8,87 (0,88–16,86)	11,06 (4,19–17,82)	0,194
МВБП, мес. [95% ДИ]	9,66 [7,8–11,52]	11,07 [7,46–14,69]	0,8
6-месячная ВБП, %	63,6	60	0,548
12-месячная ВБП, %	23	20	1,0
МОВ, мес., 95% ДИ	не достигнута	не достигнута	
6-месячная ОВ, %	76	70	0,744
12-месячная ОВ, %	53,3	40	0,399

● **Рисунок 1.** Трастузумаб + триплет (красная линия) или трастузумаб + дуплет (синяя линия). Кривые выживаемости больных дРЖ без прогрессирования болезни

● **Figure 1.** Trastuzumab + triplet (red line) or trastuzumab + doublet (blue line). Kaplan–Meier curves for patients with progression-free dGC



Следует отметить малочисленность исследуемых групп, что не позволяет нам сделать окончательные выводы (рис. 2).

Мы оценили пороговую прогностическую значимость длительности ВБП на 1-й линии терапии в отношении МОВ, пороговый уровень был рассчитан на основании данных, полученных при ROC-анализе, и оказался равен 7 мес. При ВБП менее 7 мес. МОВ больных составила 14,1 мес. (ДИ 95% 5,91–22,50), при ВБП на 1-й линии лечения более 7 мес. МОВ не достигнута (рис. 3).

### Оценка токсичности лечения

*Токсичность комбинации FOLFIRINOX + трастузумаб*

Оценена токсичность терапии у 9 больных (табл. 4) на 75 курсах.

Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией 1 степени у 4 больных (44,4%) и 2 степени – у 1 пациента (11,1%). Нейтропения 1–2 степени наблюда-

● **Таблица 3.** МВБП больных HER2-положительным дРЖ при комбинации трастузумаба с различными режимами ХТ

● **Table 3.** Median progression free survival for patients with HER2 positive dGC, who received trastuzumab combined with different chemotherapy regimens

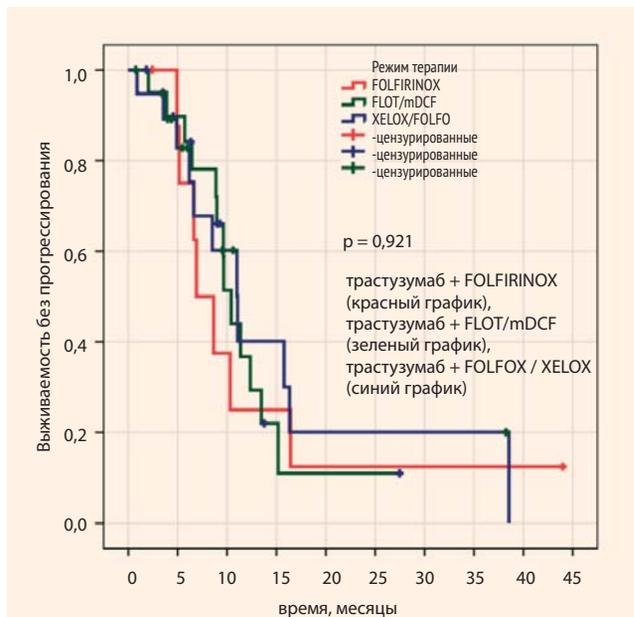
	FOLFIRINOX + трастузумаб (n = 9)	FLOT/mDCF + трастузумаб (n = 21)	XELOX/FOLFOX + трастузумаб (n = 20)
МВБП, мес. 95% ДИ	6,90 (4,122–9,677)	10,42 (9,062–11,767)	11,07 (7,487–14,687)

p = 0,663 (FOLFIRINOX и FLOT/mDCF)  
p = 0,767 (FOLFIRINOX и XELOX/FOLFOX)  
p = 0,613 (FLOT/mDCF и XELOX/FOLFOX)

лась у 3 больных (33,2%), 3 степени – у 2 (22,2%) и 4 степени – у 4 пациентов (44,4%). У 2 пациентов (25%) зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении (у одного больного на 1 курсе, у второго пациента – на 8 курсе лечения), потребовавшие reductions доз иринотекана и 5-ФУ и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) на последующих курсах ХТ.

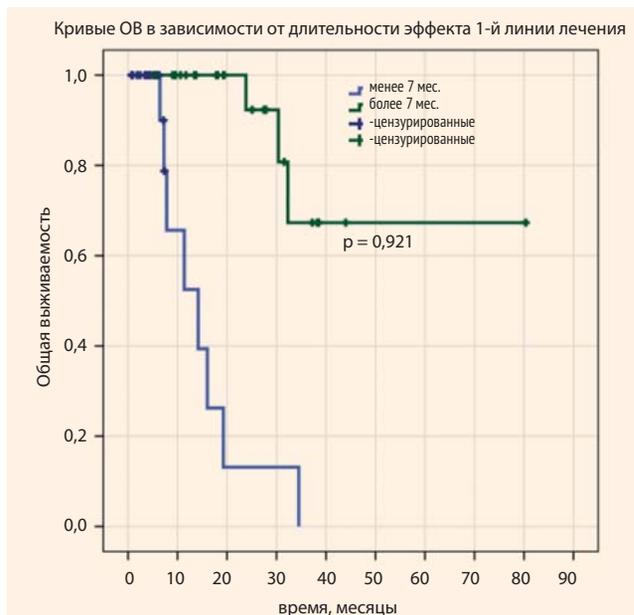
● **Рисунок 2.** Кривые ВБП больных HER2-положительным дРЖ при различных комбинациях трастузумаба с ХТ

● **Figure 2.** PFS curves for patients with HER2-positive dGC, who received various combinations of trastuzumab and CT



● **Рисунок 3.** Общая выживаемость больных HER2-положительным дРЖ в зависимости от длительности ВБП на 1-й линии лечения

● **Figure 3.** Overall survival of patients with HER2 positive dGC depending on the duration of PFS during first-line treatment



У больных дРЖ анемия зачастую является первым клиническим симптомом болезни и может быть связана как с хронической кровопотерей из опухолевой язвы, так и с токсико-анемическим синдромом. Анемия 1 степени перед началом лечения была зафиксирована у 1 больного (11,1%), 2 степени – у 2-х (22,2%), у 1 из них после 1 курса терапии было отмечено снижение уровня гемоглобина до 3 степени, потребовавшей гемотрансфузии 2 доз эритроцитарной взвеси. Тромбоцитопения 1 степени на фоне лечения была выявлена у 2 пациентов (22,2%) и 2 степени – в 1 случае (11,1%).

Негематологическая токсичность редко превышала 2 степень. Диарея 1–2 степени тяжести встречалась у 5 больных (55,5%), стоматит 1–2 степени – у 5 (55,6%), тошнота 1–2 степени – у 8 (88,8%), гепатотоксичность 1–2 степени – у 5 (55,6%), астения 1–2 степени отмечена у 8 пациентов (88,8%). Зафиксирован 1 случай (11,1%) диареи 4 степени, развившейся после 1 цикла терапии и потребовавшей редукции дозы иринотекана. У 2 пациентов (22,2%) после 8 цикла лечения выявлена гепатотоксичность 3 степени, в связи с чем 1 больному лечение было завершено досрочно, другому – очередной цикл был отложен на 7 дней. Значимого снижения фракции выброса левого желудочка (более 10%), как и симптомов сердечной недостаточности, не было выявлено ни у одного больного. Смертельных исходов, связанных с лечением, не было.

*Токсичность комбинации FLOT/mDCF + трастузумаб*  
Токсичность лечения оценена у 19 больных (табл. 4) на 174 циклах ХТ.

Наиболее частым видом токсичности была гематологическая. Так, нейтропения 1–2 степени тяжести осложнила лечение у 5 больных (26,4%), нейтропения 3–4 степени наблюдалась в 12 случаях (63,1%). У 4 пациентов (21,1%) зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, которые потребовали удлинения интервалов между курсами ХТ, редукции доз препаратов и назначения вторичной профилактики Г-КСФ. На момент включения в исследование нормальный уровень гемоглобина был у 12 (63,1%) человек, анемия 1 степени диагностирована у 6 больных (31,6%). Анемия 1–2 степени во время лечения наблюдалась у 12 больных (63,1%). Тромбоцитопения 1 степени была отмечена у 7 пациентов (36,0%).

Негематологическая токсичность в большинстве наблюдений не превышала 2 степени. Наиболее часто наблюдались следующие виды токсичности 1–2 степени: гепатотоксичность – у 6 больных (31,6%), тошнота – у 13 (68,4%), астения – у 12 (66,6%) и полинейропатия – у 10 (52,6%) пациентов.

Нежелательные явления 3 степени тяжести встречались в единичных случаях и были представлены отечным синдромом – у 1 пациента (5,3%), онихолизисом – у 1 больного (5,3%) и полинейропатией – у 2 больных (10,5%). Полинейропатия имела прогрессирующее течение, нарастала после окончания ХТ и трудно поддавалась коррекции.

● **Таблица 4.** Токсичность комбинации трастузумаба с химиотерапией в 1-й линии лечения больных HER2-положительным дРЖ  
● **Table 4.** Toxicity of trastuzumab combined with chemotherapy during first-line treatment of patients with HER2 positive dGC

	FOLFIRINOX + траст (n = 9)		FLOT/mDCF + траст (n = 19)		FOLFOX/XELOX + траст (n = 20)	
	Степень тяжести, n (% больных)		Степень тяжести, n (% больных)		Степень тяжести, n (% больных)	
	Любая	III + IV	Любая	III + IV	Любая	III + IV
<b>Гематологическая токсичность</b>						
Анемия	5 (55,6)	1 (11,1)	12 (63,2)	0	10 (50,0)	0
Лейкопения	7 (77,7)	0	6 (31,6)	1 (5,3)	4 (20)	
Нейтропения	9 (100)	6 (66,6)	17 (89,5)	12 (63,2)	10 (50,0)	1 (5,0)
Фебрильная нейтропения	2 (22,2)	2 (22,2)	16 (88,9)	4 (21,1)		1 (5,0)
Тромбоцитопения	7 (77,8)	0	7 (36,7)	0	7 (35,0)	0
<b>Негематологическая токсичность</b>						
Стоматит	5 (55,6)	0	5 (26,3)	1 (5,3)	2 (10,0)	0
Диарея	6 (66,6)	1 (11,1)	7 (36,8)	0	5 (25,0)	0
Тошнота	6 (66,6%)	0	13 (68,2)	2 (10,5)	11 (55)	0
Рвота	5 (55,5)	0	6 (31,6)	0	1 (5,0)	0
Гепатотоксичность	6 (66,6)	2 (22,2)	6 (31,6)	0	7 (35)	0
Астения	8 (88,9)	0	13 (68,2)	0	9 (45)	0
Синдром задержки жидкости	0	0	6 (31,6)	1 (5,3)		
Полинейропатия	7 (77,8)	0	14 (73,7)	2 (10,5)	11 (55)	0
Кардиотоксичность	0	0	1 (5,6)	0	0	0
Онихолизис	0	0	3 (26,3)	1 (5,3)	0	0
Аллергическая реакция	1 (11,1)	0	0	0	1 (5,0)	0

### Токсичность комбинации FOLFOX/XELOX + трастузумаб

Токсичность комбинации оценена у 20 больных (табл. 4) на 146 циклах ХТ. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая. Так, лейкопения 1–2 степени была зафиксирована у 4 пациентов (20,0%), нейтропения 1–2 степени отмечена у 9 пациентов (45,0%), 3 степени – у 1 (5,0%) больного. Зарегистрирован 1 эпизод фебрильной нейтропении (5,0%), послуживший причиной редукции доз.

Анемия 1–2 степени во время лечения наблюдалась у 10 больных (50,0%), у 2 пациентов (10,0%) с исходной анемией 2 степени тяжести во время лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до анемии 1 степени, у 2 (10,0%) отмечено разрешение анемии. Анемия не требовала редукции доз или увеличения интервалов между курсами ХТ ни у одного больного.

Тромбоцитопения 1 степени выявлена у 7 больных (35,0%), но была обратимой и не требовала удлинения межкурсовых интервалов.

Негематологическая токсичность не превышала 2 степени. Тошнота 1–2 степени встречалась у 11 больных (55,0%). Гепатотоксичность 1–2 степени наблюдалась у 7 пациентов (35,0%). В единичных случаях отмечена рвота 1 степени (5,0%) и аллергические реакции на первую инфузию трастузумаба (5,0%). Астения 1–2 степени была выявлена в 9 случаях (45,0%), полинейропатия 1–2 степени – у 11 больных (55,0%). Значимого (более 10% от исходного) снижения фракции выброса левого желудочка или признаков сердечной недостаточности не было выявлено ни у одного больного.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

При HER2-позитивном ДРЖ трастузумаб с интенсивностью дозы 2 мг/кг остается стандартным и обязательным компонентом 1-й линии лечения. Попытка применить лапатиниб – тирозинкиназный ингибитор рецепторов HER2, равно как и попытки повысить эффективность трастузумаба путем эскалации дозы или комбинации его с пертузумабом, успехом не увенчались [5–7].

Комбинация трастузумаба с ХТ триплетами является эффективной и хорошо переносимой, обеспечивая больным МВБП в 9,7 мес., при стандартном сочетании трастузумаба с оксалиплатином и фторпиримидинами была достигнута МВБП в 11 мес., разница не является статистически значимой. В исследовании TOGA МВБП для комбинации трастузумаба с цисплатином и фторпиримидинами в численном выражении была меньше, составляя 6,7 мес., что может быть связано с большим объемом выборки, нельзя исключить также различие в производных платины: в TOGA – цисплатин, в нашем случае – оксалиплатин.

При сравнении результатов применения комбинации трастузумаба с триплетами или дуплетами обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в эффективности: ОЭ – 76,7 и 60,0%, контроль заболевания – 06,7 и 95%, одинаковая ВБП, как медиана, так и 6- и 12-месячная: 63,6 и 60%, 23% и 20% соответственно, одинаковая продолжительность частичной регрессии (7,3 и 5,3 мес.) и стабилизации болезни (8,9 и 11 мес.), 6-месячная выживаемость – 76 и 70% соответственно.

При равной эффективности применение триплетов сопровождается увеличением частоты тяжелых побочных эффектов ХТ (табл. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным результатам, отсутствие статистически значимых различий в эффективности свидетельствует о нецелесообразности эскалации режима ХТ в комбинации с трастузумабом в первой линии лечения больных HER2-позитивным ДРЖ. Нам также не удалось выявить различий в эффективности комбинации трастузумаба с различными трехкомпонентными режимами ХТ. Для окончательного заключения необходимо рандомизированное исследование с увеличением объема выборки.

Возможным путем повышения эффективности первой линии лечения может быть поиск новых комбинаций трастузумаба с другими таргетными препаратами, ингибиторами контрольных точек, создание новых ингибиторов HER2-рецепторов.



Поступила/Received 05.06.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;0:1-31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at [cancerjournal.com](http://cancerjournal.com).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2018. [State of cancer care in Russia, 2017. Under the editorship of A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute - Branch of National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018.] (In Russ).
3. Wagner A.D., Syn N.L.X., Moehler M., Grothe W. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;8:CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
4. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687–97.
5. Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S., Chung H.C. et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGIC Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl): Abstract LBA4001
6. Shah M.A., Xu R.H., Bang Y.J. et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2558-2567.
7. Taberner J., Hoff P.M., Shen L. et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1372-1384.