

Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA

Н.С. Бесова^{1✉},
e-mail: besovans@mail.ru
Т.А. Титова¹
Е.В. Артамонова^{1,12}
А.А. Трякин¹
Д.Л. Строяковский²

Е.В. Перминова²
Д.Ю. Юкальчук³
Д.М. Пономаренко³
Н.П. Беляк⁴
Р.В. Орлова^{4,13}
Г.М. Телетаева⁵

Е.Ю. Ратнер⁶
А.С. Мочалова⁷
О.О. Гордеева¹
А.С. Жабина⁵
С.В. Гамаюнов⁸
А.В. Смолин⁹

А.Ю. Повышев¹⁰
М.И. Андриевских¹¹
И.С. Стилиди^{1,12,14}

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23
- ² Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26.
- ³ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32
- ⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5
- ⁵ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
- ⁶ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29
- ⁷ Группа компаний «Медси»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71, Серебряный бор
- ⁸ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба; 249036, Россия, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, д. 4
- ⁹ Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3
- ¹⁰ Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40
- ¹¹ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42
- ¹² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
- ¹³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
- ¹⁴ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Рамуцирумаб – моноклональное антитело, ингибирующее рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2). Целью исследования является анализ факторов прогноза выживаемости больных диссеминированным раком желудка (ДРЖ), получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения в реальной клинической практике России (RAMSELGA).

Методы. В анализ включены ретроспективные данные о 163 больных от 20 до 78 лет из 11 онкологических центров России. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплан – Майера, регрессионный анализ – модели Сох.

Результаты. При однофакторном анализе общей выживаемости в качестве независимых факторов неблагоприятного прогноза были выделены 5 факторов: 1) возраст < 65 лет (ОР 0,542; 95% ДИ 0,302–0,971; p = 0,039); 2) время до прогрессирования процесса на первой линии лечения не более 4 мес. (ОР 0,161; 95% ДИ 0,105–0,246; p = 0,0000); 3) низкая степень дифференцировки опухоли или перстневидноклеточный рак (ОР 1,868; 95% ДИ 1,063–3,284; p = 0,030); 4) наличие метастазов по брюшине (ОР 1,549; 95% ДИ 1,026–2,339; p = 0,037); 5) наличие асцита или плеврита (ОР 0,624; 95% ДИ 0,424–0,920; p = 0,017). При многофакторном анализе факторами благоприятного прогноза общей выживаемости больных оказался возраст 65 лет и старше (ОШ 2,288; 95% ДИ 1,240–4,220; p = 0,008) и время до прогрессирования болезни на терапии 1-й линии более 4 месяцев (ОШ 6,650; 95% ДИ 4,221–10,477; p = 0,000).

Заключение. Несмотря на активный поиск, универсальные для ДРЖ факторы прогноза выживаемости пациентов пока еще не найдены. Для построения универсальной прогностической модели необходим более глубокий анализ с учетом не только клинических и лабораторных, но и патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик.

Ключевые слова: рак желудка, вторая линия, рамуцирумаб, факторы прогноза, паклитаксел, иринотекан

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Трякин А.А., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Беляк Н.П., Орлова Р.В., Телетаева Г.М., Ратнер Е.Ю., Мочалова А.С., Гордеева О.О., Жабина А.С., Гамаюнов С.В., Смолин А.В., Повышев А.Ю., Андриевских М.И., Стилиди И.С. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. *Медицинский совет.* 2020;(9):165–174. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of prognostic factors for survival in the Russian population of patients with disseminated gastric cancer, who received ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA trial

N.S. Besova¹,
e-mail: besovans@mail.ru
T.A. Titova¹
E.V. Artamonova^{1,12}
A.A. Tryakin¹
D.L. Stroyakovskiy²

E.V. Perminova²
D.Yu. Yukalchuk³
D.M. Ponomarenko³
N.P. Belyak⁴
R.V. Orlova^{4,13}
G.M. Teletaeva⁵

E.Yu. Ratner⁶
A.S. Mochalova⁷
O.O. Gordeeva¹
A.S. Zhabina⁵
S.V. Gamayunov⁸
A.V. Smolin⁹

A.Yu. Povyshev¹⁰
M.I. Andrievskikh¹¹
I.S. Stilidi^{1,12,14}

- ¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
- ² Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1-26, Istra Town, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia
- ³ Irkutsk Regional Cancer Centre; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia
- ⁴ City Clinical Oncology Centre; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia
- ⁵ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
- ⁶ Republican Oncological Clinical Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia
- ⁷ Medsi Group; 71, Tamanskaya St., Serebryanny Bor, Moscow, 123103, Russia
- ⁸ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre; 4, Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia
- ⁹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia
- ¹⁰ Regional Clinical Hospital; 40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia
- ¹¹ Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia
- ¹² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
- ¹³ St Petersburg University; 7/9, Universitetskaya Nab., St Petersburg, 199034, Russia
- ¹⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Background. Ramucirumab is a monoclonal antibody that inhibits the vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2). The study is aimed to analyse prognostic factors for survival in patients with disseminated gastric cancer who received ramucirumab in the second-line therapy in 'real-life' clinical setting of Russia (RAMSELGA).

Methods. We retrospectively analysed the outcome of 163 patients aged 20–78 years from 11 oncological centres in Russia. Survival analysis was performed using the Kaplan – Meier model, and regression analysis was performed using the Cox model.

Results. In a univariate analysis of overall survival, 5 factors were identified as independent factors of an unfavourable prognosis: 1) age <65 years (RR 0.542; 95% CI 0.302–0.971; $p = 0.039$); 2) time to tumour progression on the first-line therapy is not more than four months (RR 0.161; 95% CI 0.105–0.246; $p = 0.0000$); 3) a low grade tumour or colloid cancer (RR 1,868; 95% CI 1,063–3,284; $p = 0,030$); 4) peritoneal metastasis (RR 1.549; 95% CI 1.026–2.339; $p = 0.037$); 5) ascites or pleurisy (RR 0.624; 95% CI 0.424–0.920; $p = 0.017$). In a multivariate analysis, favourable prognostic factors of overall survival of patients included age – 65 years or older (OS 2.288; 95% CI 1.240–4.220; $p = 0.008$) and time to tumour progression on the first-line therapy – more than 4 months (OS 6.650; 95% CI 4.221–10.477; $p = 0.000$).

Conclusion. Despite an active search, prognostic factors for survival in patients that are universal for dGC have not yet been found. To build a universal prognostic model, a very thoughtful analysis considering not only clinical and laboratory, but also pathomorphological and molecular genetic characteristics is required.

Keywords: gastric cancer, second line, ramucirumab, prognostic factors, paclitaxel, irinotecan

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Tryakin A.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukal'chuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Belyak N.P., Orlova R.V., Teletaeva G.M., Ratner E.Yu., Mochalova A.S., Gordeeva O.O., Zhabina A.S., Gamayunov S.V., Smolin A.V., Povyshev A.Yu., Andrievskikh M.I., Stilidi I.S. Analysis of prognostic factors for survival in the Russian population of patients with disseminated gastric cancer, who received ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA trial. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):165–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, среди онкологических заболеваний РЖ занимает 5-е место по заболеваемости (4-е – у мужчин, 7-е – у женщин) и 3-е место по смертности (3-е – у мужчин, 5-е – у женщин) [1].

В России в 2017 г. РЖ занял 6-е место – 6,0% в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости и 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2, с. 131].

По среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.) в 2018 г. рак желудка занял второе место (39,9%), уступив только раку поджелудочной железы (58,9%). Летальность больных раком желудка в течение года с момента установления диагноза составила 47,4% [3, с. 28].

Основным методом лечения больных диссеминированным раком желудка является комбинированная лекарственная терапия на основе фторпиримидинов в сочетании с производными платины [4–7] или иринотекана [8, 9]. Стандартом являются двухкомпонентные режимы (дуплеты). Добавление доцетаксела к комбинации цисплатина и 5-фторурацила (5-ФУ) привело к повышению эффективности лечения [10]. Однако высокая токсичность режима породила поиск его модификаций, обладающих меньшей токсичностью [11]. Наиболее распространенным стал режим FLOT (24-часовая инфузия 5-фторурацила + оксалиплатин + доцетаксел) [12].

Современная лекарственная терапия первой линии позволяет контролировать как развитие опухолевого процесса, так и симптомы заболевания, обеспечивая больным хороший функциональный статус даже при прогрессировании процесса и делая возможным проведение последующих линий лечения.

В клинических исследованиях доля пациентов, которым назначается химиотерапия второй линии, колеблется от 14 [13] до 75% [14], составляя в повседневной практике около 45% [15].

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение общей выживаемости больных. Стандартом является монотерапия препаратами, не вошедшими в состав первой линии лечения: иринотекан, доцетаксел, паклитаксел, эффективность которых одинакова [16–19]. Единственным таргетным препаратом с доказанной эффективностью во второй линии лечения больных ДРЖ стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2): рамуцирумаб [20]. Его комбинация с паклитакселом по эффективности превзошла паклитаксел в монорежиме [21]. Рамуцирумаб с успехом применяется в рутинной практике различных стран мира [22, 23].

Для улучшения прогнозирования течения болезни и с целью повышения качества клинических исследований проведен анализ факторов прогноза выживаемости больных, получивших рамуцирумаб в рамках рандомизированных клинических исследований REGARD и

RAINBOW. При многофакторном анализе было выделено 12 факторов неблагоприятного прогноза выживаемости: 1) наличие перитонеальной диссеминации; 2) функциональный статус пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1; 3) неудаленная первичная опухоль; 4) время до прогрессирования болезни с момента предшествующей химиотерапии менее 6 месяцев; 5) низкая дифференцировка опухоли; 6) низкий уровень альбумина в крови; 7) низкий уровень натрия в крови; 8) низкий уровень лимфоцитов в крови; 9) ненормально высокий уровень нейтрофилов в крови; 10) ненормально высокий уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови; 11) ненормально высокий уровень щелочной фосфатазы в крови; 12) ненормально высокий уровень лагтатдегидрогеназы (LDH). На основании этих факторов были сформированы четыре группы риска, выживаемость пациентов в которых статистически значимо различалась. Медианы выживаемости пациентов высокого, умеренного, среднего и низкого риска составили соответственно 3,4, 6,4, 9,9 и 14,5 месяца [24].

Целью настоящей работы является анализ клинических прогностических факторов выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости российской популяции больных ДРЖ, получивших рамуцирумаб в составе второй линии лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данный анализ включено 163 больных ДРЖ (табл. 1), получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во второй линии лечения в составе одной из схем:

- 1) рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней;
- 2) рамуцирумаб + иринотекан с фторпиримидинами в двух вариантах: рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м² в дни 1 и 15 каждые 28 дней (n = 36, т.е. 85,7% больных) или рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1-й и 8-й дни цикла + XELIRI (иринотекан 200 мг/м² 90 мин в 1-й день + капецитабин по 1500 мг/м² в сутки в два приема в дни 1–14) с повторяемостью каждые 21 день (n = 4, т.е. 9,5%);
- 3) рамуцирумаб в монорежиме вводили внутривенно в виде 1-часовой инфузии в дозе 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней (n = 17).

Лечение продолжали до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

У всех больных была диагностирована HER2 негативная аденокарцинома желудка или кардиоэзофагального перехода (КЭП) и зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне лекарственной терапии 1-й линии или в течение первых 4 месяцев после ее завершения.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандар-

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплан – Майера, регрессионный анализ – модели Сох.

Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

Учитывая недоступность полных сведений о лабораторных показателях, был проведен анализ только клинических характеристик пациентов.

Следует отметить широкий возрастной диапазон включенных больных (от 20 до 78 лет), преобладание в характеристике пациентов неблагоприятных прогностических факторов, таких как ECOG = 2 (17,2%), ECOG = 1 (66,2%), наличие первичной опухоли (57,0%), преобладание низкодифференцированного (40,4%) или перстневидноклеточного (38,6%) рака у 79,1% больных, обширное распространение опухолевого процесса у 33,8% больных, поражение брюшины – в 62,6% случаев, наличие асцита у 46% пациентов.

Почти половине больных (44,8%) в 1-й линии лечения была проведена трехкомпонентная ХТ, монокимиотерапия в первой линии была назначена только в 4% случаев.

У трети больных (31,9%) в состав ХТ первой линии были включены таксаны, максимальное число больных, получивших таксаны в 1-й линии ХТ (64,1%), выявлено в группе лечения рамучирумабом с режимами, содержащими иринотекан.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При однофакторном анализе в качестве независимых факторов прогноза выживаемости без прогрессирования болезни, т.е. продолжительности контроля заболевания (табл. 2) были выделены ECOG (0–1 против 2), время до прогрессирования процесса на первой линии лечения (4 мес. или более), степень дифференцировки опухоли (G1 + G2 против G3 + перстневидноклеточный рак), число зон метастазирования (1 + 2 и более 2), наличие или отсутствие метастазов по брюшине или асцита.

Что касается общей выживаемости, то при однофакторном анализе в качестве независимых факторов прогноза (табл. 3) были выделены возраст, время до прогрессирования процесса на первой линии лечения

● **Таблица 2.** Выживаемость без прогрессирования. Результаты однофакторного анализа (n = 163)

● **Table 2.** Progression free survival. Results of single-factor analysis (n = 163)

Фактор	Значение фактора	Число больных	МВБП, мес. (95% ДИ)	ОР	p
Возраст	<65	135	6,242 (5,138–7,347)	0,766 (0,480–1,223)	0,264
	≥65	28	8,249 (3,535–12,958)		
ECOG	0–1	135	6,965 (5,899–8,031)	2,269 (1,462–3,522)	0,0000
	2	28	2,398 (1,736–3,061)		
Метастазы в печени	нет	118	6,669 (5,731–7,608)	0,966 (0,652–1,431)	0,863
	есть	45	6,045 (3,782–8,308)		
Время до прогрессирования на 1-й линии	≤4	64	2,300 (1,970–2,630)	0,001 (0,000–0,024)	0,0001
	>4	99	8,969 (7,348–10,519)		
Гистологическое строение	G1 + G2	34	8,246 (1,809–14,484)	1,704 (1,068–2,721)	0,025
	перстневидноклеточный рак + G3	129	5,979 (4,715–7,244)		
Локализация первичной опухоли	КЭП	30	6,669 (5,687–7,652)	0,913 (0,566–1,473)	0,709
	желудок	133	6,669 (4,677–8,662)		
Пол	мужской	97	6,932 (4,833–9,031)	1,341 (0,852–2,111)	0,205
	женский	66	5,979 (4,509–7,449)		
Первичная опухоль	удалена	70	5,979 (5,703–7,767)	0,879 (0,614–1,273)	0,441
	не удалена	93	6,735 (5,703–7,767)		
Число зон метастазирования	≤2	108	6,932 (5,714–8,150)	1,648 (1,153–2,357)	0,006
	>2	55	5,125 (3,313–6,938)		
Метастазы по брюшине	нет	61	7,655 (5,433–9,877)	1,487 (1,033–2,140)	0,033
	есть	102	5,979 (4,261–7,698)		
Асцит/плеврит	есть	75	5,125 (3,414–6,837)	0,555 (0,392–0,785)	0,018
	нет	88	7,031 (5,682–8,380)		

(4 мес. или более 4), степень дифференцировки опухоли (G1 + G2 против G3 + перстневидноклеточный рак), число зон метастазирования (1 или 2 и более двух), наличие или отсутствие метастазов по брюшине или асцита.

При многофакторном анализе факторами прогноза общей выживаемости больных оказался возраст 65 лет и старше и время до прогрессирования болезни на терапии 1-й линии более 4-х месяцев (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение лекарственной терапии 2-й линии при раннем прогрессировании дРЖ на фоне или сразу после завершения 1-й линии лечения является актуальной и сложной задачей. Спектр препаратов, эффективных при данной локализации злокачественной опухоли, достаточно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения.

● **Таблица 3.** Общая выживаемость. Результаты однофакторного анализа (n = 163)

● **Table 3.** Overall survival. Results of single-factor analysis (n = 163)

Фактор	Значение фактора	Число больных	МОВ, мес. (95% ДИ)	ОР	р
Возраст	<65	135	9,593 (5,696–13,491)	0,542 (0,302–0,971)	0,039
	≥65	28	19,351 (12,095–26,608)		
ECOG	0–1	135	13,897 (10,514–17,280)	1,492 (0,892–2,496)	0,127
	2	28	7,688 (3,179–12,197)		
Метастазы в печень	нет	118	11,335 (7,059–15,610)	0,965 (0,614–1,519)	0,879
	есть	45	13,799 (4,870–22,727)		
Время до прогрессирования на 1-й линии	≤4	64	3,548 (2,961–4,136)	0,161 (0,105–0,246)	0,0000
	>4	99	16,460 (14,053–18,866)		
Гистологическое строение	G1 + G2	34	15,540 (9,871–21,209)	1,868 (1,063–3,284)	0,030
	перстневидноклеточный рак + G3	129	9,856 (6,701–13,012)		
Локализация первичной опухоли	КЭП	30	8,674 (7,494–9,853)	1,183 (0,718–1,950)	0,509
	желудок	133	13,273 (9,094–17,452)		
Пол	мужской	97	14,029 (10,138–17,920)	1,084 (0,726–1,618)	0,694
	женский	66	9,856 (7,501–12,212)		
Первичная опухоль	удалена	72	14,029 (7,725–20,332)	0,793 (0,533–1,179)	0,252
	не удалена	91	10,612 (5,617–15,607)		
Число зон метастазирования	≤2	108	13,273 (8,133–18,414)	1,261 (0,837–1,901)	0,268
	>2	55	11,335 (5,506–17,163)		
Метастазы по брюшине	нет	61	15,179 (12,668–17,690)	1,549 (1,026–2,339)	0,037
	есть	102	8,739 (7,011–10,467)		
Асцит/плеврит	нет	75	15,179 (11,130–19,293)	0,624 (0,424–0,920)	0,017
	есть	88	8,739 (4,834–9,950)		

● **Таблица 4.** Результаты многофакторного анализа влияния различных характеристик пациентов и опухоли на общую выживаемость больных при лечении рамуцирумабом во 2-й линии (n = 163)

● **Table 4.** Results of multi-factor analysis of the effect of different characteristics of patients and tumours on overall survival of patients treated with ramucirumab in the second-line therapy (n = 163)

Фактор	В	Стд. ошибка	Вальд	Ст. св.	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
							нижняя	верхняя
Возраст старше 65 лет	0,828	0,312	7,020	1	0,008	2,288	1,240	4,220
Время до прогрессирования на 1-й линии терапии	1,895	0,232	66,748	1	0,000	6,650	4,221	10,477

В международных исследованиях REGARD и RAINBOW рамудирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом позволил добиться МВБП в 2,1 и 5,4 мес., МОВ – 4,4 и 9,6 мес. соответственно.

В рутинной практике, в отличие от клинических исследований, для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии, и популяция пациентов, представленная в данном анализе, отличается по ряду параметров от когорты больных, включенных в международные клинические исследования. Если в международных исследованиях включали больных с функциональным статусом по шкале ECOG 0 или 1, то на практике лечение проводили пациентам с ECOG 2, доля которых в российской популяции составила 17,2%. В исследовании RAINBOW высоко и умеренно дифференцированные опухоли составили 37%, в российской популяции больных – только 19,2%, преобладающими являлись опухоли низкодифференцированные и перстневидноклеточный рак (79%), что является неблагоприятным фактором прогноза.

Первая линия лечения больных в рутинной практике России отличалась большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы были назначены в 44,8% случаев, монотерапия – только для 4,3% больных, доцетаксел в составе первой линии получили 18,3, 64,3, 35,3% в группах лечения рамудирумабом с паклитакселом, рамудирумабом с FOLFIRI и рамудирумабом в монорежиме соответственно. В международных исследованиях основными режимами терапии 1-й линии являлись двухкомпонентные режимы производных платины с фторпиримидинами: 84% в исследовании REGARD и 77% в исследовании RAINBOW, трехкомпонентные режимы в исследовании RAINBOW (23%) в качестве третьего компонента включали эпирубицин.

Однако, согласно результатам эксплоративного анализа данных исследования RAINBOW, интенсивность режима 1-й линии лечения не оказывает влияния на эффективность 2-й линии лечения с рамудирумабом [26].

Метастатическое поражение брюшины в российской популяции встречалось в 66,2% случаев, что также было выделено в качестве неблагоприятного прогностического фактора в прогностической модели.

Возможно, преобладание факторов неблагоприятного прогноза в российской популяции больных сделало ее более однородной по тяжести и распространенности заболевания, что не позволило при многофакторном анализе выделить большое число прогностических факторов.

При анализе итальянского опыта применения рамудирумаба в качестве 2-й линии лечения при ДРЖ при многофакторном анализе были выделены два фактора прогноза выживаемости больных: ECOG 0 или 1 и выше, наличие или отсутствие метастазов по брюшине [22], что отчасти совпадает с предложенной прогностической моделью [24] и отличается от полученных нами данных.

Проведенный нами многофакторный анализ в качестве неблагоприятных факторов прогноза выживаемости больных так же, как в анализе данных REGARD и RAINBOW, выделил время до прогрессирования процесса на 1-й линии лечения, которое, однако, составило не 6, а 4 мес., и возраст моложе 65 лет. Выделение пожилого возраста в

качестве благоприятного прогностического фактора было неожиданным и может быть обусловлено малочисленностью выборки, в связи с чем учитывать фактор возраста в качестве прогностического вряд ли целесообразно, можно лишь сделать вывод о целесообразности применения комбинации рамудирумаба с паклитакселом у данного контингента больных.


При однофакторном анализе в качестве неблагоприятных факторов прогноза выживаемости больных были дополнительно выделены такие факторы, как низкая степень дифференцировки опухоли или перстневидноклеточный рак, число зон метастазирования более двух, наличие метастазов по брюшине или асцита.

V. Catalano et al. [27], исследуя факторы прогноза выживаемости больных ДРЖ на 2-й линии лечения, в качестве неблагоприятных выделили функциональный статус пациента по шкале ECOG 2, уровень гемоглобина менее 11,5 г/дл, уровень РЭА более 50 г/мл, наличие трех и более зон метастазирования, время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения не более 6 мес. D. Kanagavel et al. [28], анализируя выживаемость пациентов ДРЖ, в качестве неблагоприятных прогностических факторов отметили функциональный статус пациента по шкале ECOG 1 против 0, уровень гемоглобина менее 10,0 г/дл и время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения менее 5 мес.

Таким образом, разные авторы в качестве прогностических выделяют различные клинические факторы. Очевидно, что для построения универсальной прогностической модели одних только клинических факторов недостаточно.

Что касается выживаемости без прогрессирования процесса, то при однофакторном анализе неблагоприятными прогностическими факторами явились ECOG 2, время без прогрессирования на 1-й линии лечения менее 4 мес., наличие метастазов по брюшине, наличие асцита или плеврита, более двух зон метастазирования, низкая дифференцировка опухоли или перстневидноклеточный рак. При многофакторном анализе ни один из перечисленных факторов не был выделен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лекарственной терапии 1-й линии при ДРЖ чрезвычайно вариабельна у различных больных. Не всем пациентам удастся провести вторую линию лечения. Прогностические факторы, обладающие высокой степенью достоверности вне зависимости от географического региона, могут стать важным средством, помогающим в выборе лечебной тактики. Идентификации факторов прогноза выживаемости больных ДРЖ посвящено не одно исследование [29–31], однако достоверных и универсальных для ДРЖ факторов прогноза пока еще не найдено. Необходим более глубокий анализ с учетом не только клинических и лабораторных, но и патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик. 

Поступила / Received 07.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020

Принята в печать / Accepted 08.06.2020

Список литературы / References

- 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;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 263 с. Режим доступа: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *State of Cancer Care in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 263 p. (In Russ.) Available at: <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>.
- Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H., Ducreux M.P., Lacave A.J., Van Cutsem E. et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2648–2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.
- Kang Y., Kang W.K., Shin D.B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology*. 2009;20(4):666–673. doi: 10.1093/annonc/mdn717.
- Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., Schmalenberg H., Hollerbach S., Hofheinz R. et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
- Park Y.H., Kim B.S., Ryoo B.Y., Yang S.H. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(7):959–963. doi: 10.1038/sj.bjc.6603046.
- Dank M., Zaluski J., Barone C., Valvere V., Yalcin S., Peschel C. et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008;19(8):1450–1457. doi: 10.1093/annonc/mdn166.
- Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T. et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
- Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2016;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
- Shah M.A., Ranjigani Y.Y., Stoller R., Shibata S., Kemeny M., Krishnamurthi S. et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874–3879. doi: 10.1200/JCO.2015.60.7465.
- Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., Pauligk C., Atmaka A., Jäger E. et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology*. 2008;19(11):1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn405.
- Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149.
- Koizumi W., Narahara H., Hara T., Takagane A., Akiya T., Takagi M. 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(3):215–221. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4.
- Iacovelli R., Pietrantonio F., Farcomeni A., Maggi C., Palazzo A., Ricchini F. et al. Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108940. doi: 10.1371/journal.pone.0108940.
- Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K. et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.
- Ford H., Marshall A., Bridgewater J.A., Janowitz T., Coxon F.Y., Wadsley J. et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
- Kang J.H., Lee S.I., Lim do H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C. 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):1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
- Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T. et al. Randomized, open-label phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., Petrillo A., Berenato R., Laterza M.M. et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology*. 2018;13(2):227–234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5.
- Klempner S.J., Maron S.B., Chase K., Lomnicki S., Wainberg Z.A., Catenacci D.V.T. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist*. 2018;23:1–8. Available at: <https://sci-hub.st/10.1634/theoncologist.2018-0602>.
- Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., Van Cutsem E., Cho J.Y., Oh S.-C. et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*. 2017;17(2):132–144. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e16.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
- Klempner S.J., Wainberg Z.A., Muro K., Chao J., Catenacci D.V.T., Ajani J.A. et al. Impact of frontline doublet versus triplet therapy on clinical outcomes: Exploratory analysis from the RAINBOW study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4543. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4543.
- Catalano V., Graziano F., Santini D., D'Emidio S., Baldelli A.M., Rossi D. et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer*. 2008;99(9):1402–1407. doi: 10.1038/sj.bjc.6604732.
- Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Bazin I.S., Narimanov M.N. et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1779–1785. doi: 10.1093/annonc/mdq032.
- Chau I., Norman A.R., Cunningham D., Waters J.S., Oates J., Ross P.J. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer – pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2395–2403. doi: 10.1200/jco.2004.08.154.
- Koo D.H., Ryoo B.Y., Kim H.J., Ryu M.H., Lee S.S., Moon J.H. et al. A prognostic model in patients who receive chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer: validation and comparison with previous models. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:913–921. doi: 10.1007/s00280-011-1561-8.
- Takahari D., Boku N., Mizusawa J., Takashima A., Yamada Y., Yoshino T. et al. Determination of prognostic factors in Japanese patients with advanced gastric cancer using the data from a randomized controlled trial, Japan clinical oncology group 9912. *The Oncologist*. 2014;19(4):358–366. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0306.

Информация об авторах:

Бесова Наталия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-1693-0523; e-mail: besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovados@gmail.com

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-7728-9533; Scopus Author ID: 6603662138; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 26027590600; e-mail: atryakin@mail.ru

Стряковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; e-mail: sdaniel@mail.ru

Перминова Евгения Викторовна, врач-онколог отделения химиотерапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; ORCID: 0000-0001-5043-0859; e-mail: eperminova@gmail.com

Юкальчук Денис Юрьевич, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ORCID: 0000-0002-8929-4978; e-mail: dyuyu558@mail.ru

Пonomarenko Дмитрий Михайлович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ORCID: 0000-0003-0422-6755; e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; e-mail: drnpb@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; руководитель Специализированного Центра онкологии, главный онколог КБ №22, научный консультант по вопросам противоопухолевой лекарственной терапии, Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; ORCID: 0000-0002-9368-5517; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Телетаева Гульфия Мидхатовна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: drteletaeva@yandex.ru

Ратнер Екатерина Юрьевна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; e-mail: katyratner@gmail.com

Мочалова Анастасия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии; АО «Группа компаний „Медси“»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71, Серебряный бор; e-mail: denisovaas@mail.ru

Гордеева Ольга Олеговна, врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, научно-исследовательский институт клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирантка третьего года обучения; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

Жабина Альбина Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения биотерапии клинического научно-практического центра специализированной медицинской помощи (онкологического), научный сотрудник отделения инновационных технологий и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: albina_zhabina@inbox.ru

Гамаюнов Сергей Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевых повреждений, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; ORCID: 0000-0002-0223-0753; Scopus Author ID: 55562003600; Researcher ID: E-4857-2014; e-mail: gamajnovs@mail.ru

Смолин Алексей Владимирович, к.м.н., врач-онколог, начальник радиологического центра, главный радиолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; e-mail: smolingvk@gmail.com

Повышев Антон Юрьевич, врач-онколог отделения химиотерапии и онкогематологии, Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница»; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 4; e-mail: hospital@okbhmao.ru

Андреевский Мария Игоревна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; e-mail: onco74@chelonco.ru

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины хирургического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; РИНЦ: SPIN: 9622-7106, Author ID: 443520; e-mail: stylidi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia S. Besova, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Tatyana A. Titova, Oncologist, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7728-9533; Scopus Author ID: 6603662138; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Alexey A. Tryakin, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 26027590600; e-mail: atryaikin@mail.ru

Daniil L. Stroyakovskii, Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department"; 27, Bldg. 1-26, Istra Town, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia; e-mail: sdaniel@mail.ru

Evgeniya V. Perminova, Oncologist, Chemotherapeutic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department"; 27, Bldg. 1-26, Istra Town, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia; ORCID: 0000-0001-5043-0859; e-mail: eperminova@gmail.com

Denis Yu. Iukalchuk, Cand. of Sci. (Med.), Chemotherapeutic Department, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Cancer Centre"; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID: 0000-0002-8929-4978; e-mail: dyuyu558@mail.ru

Dmitriy M. Ponomarenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Department, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Cancer Centre"; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID: 0000-0003-0422-6755; e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

Natalya P. Beliak, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department, St Petersburg State Healthcare Institution "City Clinical Oncology Centre"; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: drnpb@mail.ru

Rashida V. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Oncology, Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "St Petersburg University"; 7/9, Universitetskaya Nab., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Specialized Oncology Centre, Chief Oncologist of Clinical Hospital No. 22, Scientific Advisor on Antitumor Drug Therapy, St Petersburg State Healthcare Institution "City Clinical Oncology Centre"; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-9368-5517, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Gulfiya M. Teletaeva, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Researcher, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: drteletaeva@yandex.ru

Ekaterina Yu. Ratner, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, State Autonomous Healthcare Institution "Republican Clinical Oncological Dispensary" of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; e-mail: katyratner@gmail.com

Anastasiia S. Mochalova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Cancer Drug Therapy Department, Medsi Group JSC; 71, Tamanskaya St., Serebryanyy Bor, Moscow, 123103, Russia; e-mail: denisoaas@mail.ru

Olga O. Gordeeva, Physician, Department of Chemotherapy and Multimodal Treatment of Malignant Tumours, third-year postgraduate student, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

Albina S. Zhabina, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Biotherapy, Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Medical Care (Oncology), Researcher, Department of Innovative Technology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: albina_zhabina@inbox.ru

Sergey V. Gamayunov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation Injuries, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of Federal State Budgetary Establishment of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia; ORCID: 0000-0002-0223-0753; Scopus Author ID: 55562003600; Researcher ID: E-4857-2014; e-mail: gamajnovs@mail.ru

Alexey V. Smolin, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Radiological Centre, Chief Radiologist, Federal State Budget Institution "Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko" 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; e-mail: smolinkvg@gmail.com

Anton Yu. Povyshev, Oncologist, Department of Chemotherapy and Oncohematology, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra "Okrug Clinical Hospital"; 4 Kalinina St., Khanty-Mansyisk, 628012, Russia; e-mail: hospital@okbhmao.ru

Maria I. Andrievskikh, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine"; 42, Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia; e-mail: onco74@chelconco.ru

Ivan S. Stilidi, member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Chair for Oncology and Palliative Medicine, Department of Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; e-mail: stylidi@yandex.ru