

Пример эффективного назначения рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больного диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике

Т.А. Титова¹, ORCID: 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Н.С. Бесова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Е.В. Артамонова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovaE@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рамуцирумаб – антиангиогенный препарат, являющийся антителом к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2). Его применение в монотерапии и в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI является стандартом второй линии лечения пациентов ДРЖ. Внедрение в рутинную клиническую практику режимов на основе рамуцирумаба позволило увеличить МОВ во второй линии лечения до 9,6 мес. Чем больше времени мы работаем с препаратом, тем шире становится спектр нежелательных явлений, выявленных при его применении. Побочными эффектами, наблюдающимися на фоне терапии рамуцирумабом, являются нарушение заживляемости ран, артериальная гипертензия, кровотечения и перфорации. В некоторых работах описано также развитие мукозитов и кожной токсичности на фоне лечения, проявляющейся в виде сыпи, крайне редким осложнением является поражение голосовых связок.

В статье представлен клинический случай высокой эффективности комбинации FOLFIRI и рамуцирумаба у пациента ДРЖ и опыт лечения такого нежелательного явления, как мукозит голосовых связок, развившейся на фоне терапии. Явления дисфонии регрессировали на фоне адекватной и своевременной симптоматической терапии.

Ключевые слова: рак желудка, рамуцирумаб, вторая линия лечения, FOLFIRI, отек связок гортани

Для цитирования: Титова Т.А., Бесова Н.С., Артамонова Е.В. Пример эффективного назначения рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больного диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике. *Медицинский совет.* 2020;(20):201–206. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-201-206.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of effective disease control of advanced gastric cancer following ramucirumab plus FOLFIRI in second line treatment in clinical practice

Tatyana A. Titova¹, ORCID: 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Natalia S. Besova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Elena V. Artamonova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovaE@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Ramucirumab is a human anti-vascular endothelial growth factor receptor 2(VEGFR-2) monoclonal antibody that acts on vascular endothelial cells to inhibit angiogenesis. Ramucirumab in monotherapy or in combination with paclitaxel or FOLFIRI has proven to prolong overall survival in patients with pretreated metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. In clinical practice combination with ramucirumab showed promising efficacy with median overall survival in 9,6 months and manageable toxicities. Most common specific adverse events in ramucirumab were impaired wound healing, hypertension, bleeding and perforation. In several articles describe dysphonia induced by anti-angiogenic compounds.

Herein, we report on a case a high activity ramucirumab in combination with FOLFIRI. This report aims to present a long-term survivor of recurrent gastric cancer and describe dysphonia induced by ramucirumab.

Keywords: gastric cancer, ramucirumab, second line treatment, FOLFIRI, edema on vocal folds

For citation: Titova T.A., Besova N.S., Artamonova E.V. A case of effective disease control of advanced gastric cancer following ramucirumab plus FOLFIRI in second line treatment in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):201–206. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-201-206.

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 злокачественных новообразований РЖ занимает 5-е место по заболеваемости и 3-е место по смертности [1]. Несмотря на активное внедрение скрининговых программ, расширение показаний к периоперационной и адьювантной химиотерапии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных локализованным РЖ составляет 36–45%, при диссеминированном РЖ (ДРЖ) – 5% [2].

Исследования, посвященные изучению молекулярной биологии РЖ, показали, что неоангиогенез является одним из ключевых факторов прогрессирования и метастазирования болезни¹. Клетки РЖ продуцируют и секретируют различные факторы неоангиогенеза, основным из которых является сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF [3]. Высокий уровень VEGF в плазме крови наблюдается у 43% больных ДРЖ и ассоциирован с массивным опухолевым процессом, низкой чувствительностью к химиотерапии и короткой ОВ [4, 5]. Назначение рамуцирумаба, ингибитора рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2 (VEGFR2), во второй линии лечения как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом приводит к значимому увеличению МОВ [6, 7]. В настоящее время «золотым стандартом» второй линии терапии является комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, позволяющая достигать медианы ОВ (МОВ) в 9,6 мес. [6].

В рутинной клинической практике противопоказания к рамуцирумабу наблюдаются редко, в отличие от полинейропатии, которая развивается у 43–72,7% больных после первой линии, что делает назначение паклитаксела затруднительным [8–10]. Кроме того, в первой линии терапии ДРЖ в комбинации с фторпиримидинами и производными платины все чаще применяется доцетаксел, что ставит под сомнение эффективность и целесообразность назначения паклитаксела в случае прогрессирования процесса на фоне или в течение 4 мес. после завершения первой линии лечения [11, 12].

Альтернативой паклитакселу во второй линии терапии в таких случаях является иринотекан в монорежиме (МВБП – 4,0 мес.) или в комбинации с 5-фторурацилом в режиме 48-часовой инфузии (FOLFIRI) (МВБП – 4,3 мес.) [13–15].

Результаты исследований рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка отражены в *таблице*.

В представленных работах добавление рамуцирумаба к FOLFIRI позволило увеличить МВБП до 5,9–7,6 мес., что может косвенно указывать на их синергизм [16–19].

Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдающимися на фоне терапии рамуцирумабом, являются нарушение заживляемости ран, артериальная гипертен-

● **Таблица.** Результаты исследований рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

● **Table.** Results of the studies of ramucirumab in combination with FOLFIRI in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer

| Исследование | Режим | Фаза | n | ЧОО, % | МВБП, мес. | МОВ, мес. |
|----------------------------|--------------------|------|----|--------|------------|-----------|
| S.J. Klemperer et al. [16] | FOLFIRI + R | - | 29 | 20,7 | 6,0 | 13,4 |
| RAMIRIS [17] | FOLFIRI + R | 2 | 72 | 21 | 3,9 | 6,8 |
| | паклитаксел + R | | 38 | 11 | 3,6 | 7,6 |
| | | | | | p=0,89 | p=0,14 |
| M.U. Vogl [18] | FOLFIRI + R | - | 18 | 23,1 | 4,4 | 8,3 |
| | паклитаксел + R | | 38 | 9,4 | 2,9 | 5,9 |
| | | | | | p=0,05 | НД |
| Бесова Н.С. [19] | FOLFIRI/XELIRI + R | | 38 | 17,9 | 7,6 | НД |

R – рамуцирумаб, FOLFIRI – иринотекан + 5-ФУ, НД – нет данных.

зия, кровотечения и перфорации. В некоторых работах описано также развитие мукозитов и кожной тошкочности на фоне лечения, проявляющейся в виде сыпи, крайне редким осложнением является поражение голосовых связок [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2017 г. находится больной Д. 42 лет. В 2017 г. пациент с жалобами на боли в эпигастральной области, изжогу, слабость, потерю веса (20 кг) обратился в поликлинику по месту жительства, где при эзофагогастроуденоскопии верифицирована низкодифференцированная аденокарцинома тела желудка. Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В онкологическом отделении абдоминальной хирургии торакоабдоминального отдела НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 10.02.2017 пациенту выполнена гастрэктомия, спленэктомия, лимфодиссекция D2.

При гистологическом исследовании операционного материала выявлена низкодифференцированная аденокарцинома желудка, прорастающая в субсерозный слой. В краях резекции элементов опухолевого роста не обнаружено, в 19 лимфатических узлах малого сальника и в 6 лимфатических узлах большого сальника элементов опухолевого роста не выявлено.

Таким образом, у пациента в соответствии с 8-й редакцией TNM от 2017 г. была установлена IIA-стадия рака желудка, pT3N0M0. В соответствии с рекомендациями 2017 г. адьювантная химиотерапия больному назначена не была.

Через 22 мес., в январе 2019 г., у пациента зарегистрировано прогрессирование болезни, при МРТ брюшной полости в проекции левого латерального канала на

¹ Зорькин В.Т. Исследование биомолекулярных маркеров и активности неоангиогенеза при раке желудка: автореф. канд. мед. наук. Томск; 2010. 21 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/issledovanie-biomolekulyarnykh-markero-v-i-ativnosti-neoangiogeneza-pri-rake-zheludka>.

расстоянии 5,0 см от крыла подвздошной кости выявлен опухолевый конгломерат 5,5 x 3,6 x 4,2 см. Значения опухолевых маркеров РЭА, СА 19-9, СА 72-4 находились в пределах референсных значений.

Под контролем УЗИ 26.02.2019 больному выполнена соге-биопсия забрюшинного новообразования. При гистологическом исследовании биоптата подтвержден метастаз рака желудка (гистологическое исследование – фрагмент ткани с разрастаниями умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномой желудка, HER2/neu – отрицательный, MSS, PD-L1 CPS = 0).

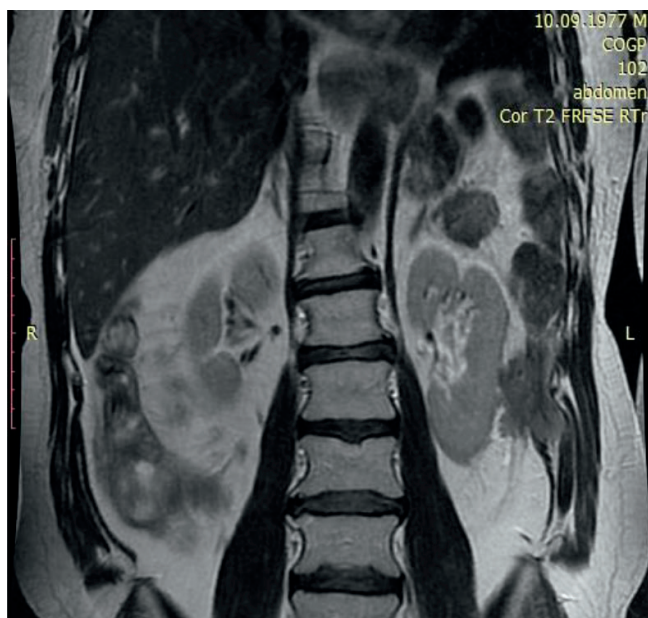
Решением междисциплинарного консилиума с учетом молодого возраста больного, функционального статуса по шкале ECOG = 0, отсутствия клинически значимых сопутствующих заболеваний рекомендована 1-я линия терапии по схеме FLOT.

С 26.03.2019 по 22.08.2019 проведено 9 курсов химиотерапии 1-й линии в режиме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 200 мг/м² + 5-ФУ 2600 мг/м² в/в инфузия 24 ч). В результате лечения была достигнута стабилизация болезни. Лечение осложнилось ладонно-подошвенным синдромом 2–3-й ст., полинейропатией 3-й ст.

Через 4 нед. после завершения 9-го курса терапии пациенту выполнено МРТ брюшной полости.

Данные МРТ от 21.09.2019: в проекции левого латерального канала, на расстоянии около 5,0 см от крыла подвздошной кости, на брюшине определяется конгломерат суммарными размерами 9,0 x 6,3 x 7,0 см (ранее 7,0 x 2,9 x 6,3 см). По ходу брюшины слева от уровня хвоста поджелудочной железы визуализируются образования от 0,3 см до 1,7 см. Аналогичные зоны определяются паравертебрально в виде участков слабого ограничения диффузии и накопление контрастного препарата (рис. 1).

- Рисунок 1. МРТ брюшной полости от 21.09.2019
- Figure 1. Abdominal MRI scan of September 21, 2019



Таким образом, у больного выявлено прогрессирующее течение болезни через 4 нед. после окончания химиотерапии первой линии.

Учитывая нестойкость ремиссии, нейротоксичность 2-й степени тяжести, сохраняющуюся токсичность после 1-й линии лечения, на междисциплинарном консилиуме рекомендовано проведение химиотерапии 2-й линии по схеме FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 400 мг/м² в/в стр + 5-ФУ 2400 мг/м² в/в инфузия 48 ч) в комбинации с рамуцирумабом по 8 мг/кг – в 1 и 15 дни, цикл 28 дней.

С 01.10.2019 пациенту было начато лечение по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб.

При обследовании после 2 циклов лечения на МРТ от 15.12.2020 определяемый в проекции левого латерального канала конгломерат уменьшился с 9,0 x 6,3 x 7,0 см до 8,3 x 7,9 x 5,6 см, ранее описанные по ходу брюшины слева от уровня хвоста поджелудочной железы образования уменьшились до 0,3–1,4 см (ранее до 1,7 см) (рис. 2).

- Рисунок 2. МРТ брюшной полости от 15.12.2019
- Figure 2. Abdominal MRI scan of December 15, 2019



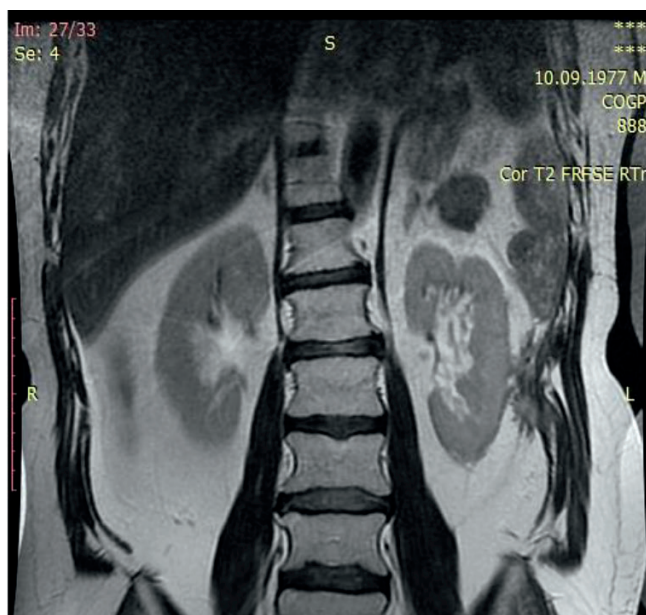
При обследовании после 5 циклов терапии достигнут частичный ответ.

МРТ от 15.05.2020: в проекции левого латерального канала определяется конгломерат суммарными размерами 5,8 x 4,8 x 3,6 см. По ходу брюшины слева от уровня хвоста поджелудочной железы определяются образования от 0,3 см до 0,7 см (рис. 3).

С 01.10.2019 по октябрь 2020 г. пациенту проведено 13 циклов терапии (12 мес.). На фоне терапии достигнут частичный ответ, нарастание которого отмечается в процессе лечения.

На 10-м цикле лекарственной терапии у пациента появилась осиплость голоса. При ларингоскопии выявлена отечность голосовых связок. Пациенту проводились щелочные ингаляции, ингаляции с дексаметазоном, на

● **Рисунок 3.** МРТ брюшной полости от 15.05.2020
 ● **Figure 3.** Abdominal MRI scan of May 15, 2020



фоне адекватной симптоматической терапии явления мукозита регрессировали.

Пациент переносит лечение с гипертензией 2-й ст., успешно контролирующейся на фоне адекватной антигипертензивной терапии, гепатотоксичностью 1–2-й ст., диареей 1-й ст. и нейтропенией 1–3-й ст. в межкурсовом интервале. Профиль токсичности был предсказуем и успешно поддается коррекции стандартной симптоматической терапии.

Таким образом, продолжительность жизни больного РЖ с момента диссеминации болезни составляет 20+ мес., выживаемость на 1-й линии 8 мес. при выживаемости на 2-й линии лечения 12+ мес. Длительность частичной ремиссии на 2-й линии достигла 4 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

РЖ у молодых больных, как правило, ассоциирован с агрессивным течением, быстрым развитием химиорезистентности и крайне неблагоприятным прогнозом. Проведение интенсивной химиотерапии этой группе пациентов позволяет достигнуть контроля над болезнью и сохранить качество жизни.

Представленный клинический случай затрагивает ряд сложных клинических вопросов, таких как применение двухкомпонентных режимов химиотерапии во второй линии лечения, повторное назначение фторпиримидинов и, конечно, назначение рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI.

В нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях использование режима FOLFIRI во второй линии терапии у пациентов ДРЖ позволило достигнуть ОО в 10,0–29,0% случаях и МОВ в 6,2 мес. – 10,9 мес. [14–22]. Необходимо отдельно упомянуть о рандомизированном исследовании 2-й фазы (n = 59) по сравнению

иринотекан 150 мг/м² в/в кап. 1 раз в 14 дней и mFOLFIRI (иринотекан 150 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 2000 мг/м² 24 ч) во второй линии лечения, на которое ссылаются противники комбинированного режима. В работе назначение режима FOLFIRI не привело к значимому увеличению ни МВБП (2,3 мес. и 2,0 мес.), ни МОВ (5,8 мес. и 6,7 мес.). Однако дизайн исследования был разработан для сравнения ЧОО в указанных группах и при достижении ОО в 20% в группе mFOLFIRI, первичная конечная точка должна была считаться достигнутой, а режим mFOLFIRI – перспективным и требующим дальнейшего изучения. В исследовании ЧОО ответ в группе mFOLFIRI составил 20,0%, что позволяет говорить о том, что задача работы была выполнена, но объективно сравнивать МВБП и МОВ в исследуемых группах преждевременно [23].

Режим FOLFIRI обладает активностью у пациентов ДРЖ, рефрактерным к режимам первой линии с использованием доцетаксела. В ретроспективном исследовании назначение FOLFIRI этой группе больных позволило достичь ЧОО в 22,8%, МВБП – 3,8 мес. и МОВ в 6,2 мес. [20, 21].

В клинической практике, по данным международного ретроспективного исследования GENERATE, опубликованного в 2020 г., частота назначения двухкомпонентных режимов химиотерапии во второй линии лечения больных ДРЖ достигает 75,6%, схема FOLFIRI используется в 33,3% случаев, а реиндукция фторпиримидинов в различных комбинациях составляет 51,1%. При использовании во второй линии различных режимов монотерапии МОВ составляет 4,5 мес. (95% ДИ 3,81–5,52), назначение двухкомпонентных схем позволяет увеличить МОВ до 7,53 мес. (95% ДИ 6,41–8,74), однако статистической значимости различия не достигают [24].

В настоящий момент комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI является официальной зарегистрированной опцией терапии второй линии [25, 26]. Целесообразность ее назначения в качестве альтернативы режиму «паклитаксел + рамуцирумаб» после режимов первой линии на основе доцетаксела обоснована в рандомизированном исследовании 2-й фазы RAMIRIS. В исследование было рандомизировано 110 пациентов в соотношении 2:1, первая группа больных получала FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом, вторая – классический режим «паклитаксел + рамуцирумаб». В общей группе пациентов исследуемые режимы продемонстрировали сопоставимую эффективность, в группе FOLFIRI + рамуцирумаб МВБП составила 3,9 мес. при МОВ в 6,8 мес., в группе «паклитаксел + рамуцирумаб» – 3,6 мес. и 7,6 мес. соответственно.

При анализе эффективности терапии у пациентов, получавших в первой линии лечения режимы на основе доцетаксела, ЧОО режима FOLFIRI с рамуцирумабом составила 25% против 8% для комбинации паклитаксела с рамуцирумабом, МВБП в группах статистически значительно различались и достигли 4,6 мес. и 2,1 мес. (p = 0,007), однако МОВ были сопоставимы, составив 7,5 мес. и 6,6 мес. для режимов FOLFIRI + рамуцирумаб и паклитаксел + рамуцирумаб соответственно [17].

Комплаентность лечения во многом зависит от спектра нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии. В представленном клиническом случае продемонстрировано развитие такого редкого нежелательного явления, как повреждение голосовых связок. Ранее это явления описывалось при применении различных ингибиторов ангиогенеза, таких как бевацизумаб, афлибирцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб и регорафениб [27]. Причиной такой клинической картины является регрессия капилляров слизистой оболочки верхних дыхательных путей на фоне терапии антиангиогенными препаратами [28]. Кажущаяся клиническая незначимость дисфонии может существенно ухудшать качество жизни пациента, снижая его повседневную активность и социальную адаптацию. В представленном примере явления дисфонии регрессировали на фоне адекватной и своевременной симптоматической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов ДРЖ остается сложной клинической задачей. Внедрение рамуцирумаба в монотерапию и в различных комбинациях с химиотерапией в рутинную клиническую практику позволило увеличить продолжительность жизни пациентов и сохранить ее качество. Чем больше времени мы работаем с препаратом, тем шире становится спектр нежелательных явлений, выявленных при его применении. В представленном клиническом случае продемонстрирована высокая эффективность комбинации FOLFIF1 с рамуцирумабом у пациента ДРЖ и представлен опыт лечения такого редкого нежелательного явления, как мукозит голосовых связок.



Поступила / Received 16.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.11.2020

Принята в печать / Accepted 03.11.2020

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 Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M., Grothe W., Yong W.P., Tai B.C. et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
- Kitadai Y. Cancer-Stromal Cell Interaction and Tumor Angiogenesis in Gastric Cancer. *Cancer Microenviron.* 2010;3(1):109–116. doi: 10.1007/s12307-009-0032-9.
- Park D.J., Seo A.N., Yoon C., Ku G.Y., Coit D.G., Strong V.E. et al. Serum VEGF-A and Tumor Vessel VEGFR-2 Levels Predict Survival in Caucasian but Not Asian Patients Undergoing Resection for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3 Suppl.):S1508–S1515. doi: 10.1245/s10434-015-4790-y.
- Maeda K., Chung Y.S., Ogawa Y., Takatsuka S., Kang S.M., Ogawa M. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer.* 1996;77(5):858–863. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<858::AID-CNCR8>3.0.CO;2-A.
- Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucicromab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucicromab 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.
- 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. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
- Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandini S.A., Moiseyenko V.M., Chao Y., Cabral Filho S. et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5660–5667. doi: 10.1200/JCO.2005.17376.
- Lorenzen S., Pauligk C., Homann N., Schmalenberg H., Jäger E., Al-Batran S.E. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(3):519–526. doi: 10.1038/bjc.2012.588.
- Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J., Massuti B., Middleton G., Dane F. et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol.* 2015;26(1):149–156. doi: 10.1093/annonc/mdu496.
- Shah M.A., Janjigian 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.
- 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 (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
- Sym S.J., Ryu M.H., Lee J.L., Chang H.M., Kim T.W., Lee S.S. et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(2):151–156. doi: 10.1097/JCO.0b013e31815878a2.
- Thuss-Patience P.C., Kretschmar 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.
- Klemperer S.J., Maron S.B., Chase L., Lomnicki S., Wainberg Z.A., Catenacci D.V.T. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucicromab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2019;24(4):475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
- Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekurt E., Etrich T.J., Lordick F. et al. FOLFIRI plus ramucicromab versus paclitaxel plus ramucicromab for patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction as second-line therapy: the RAMIRIS Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15S):4023. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4132.
- Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucicromab plus paclitaxel or FOLFIRI in platinum-refractory advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma – experience at two centres. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(2):366–375. doi: 10.21037/jgo.2020.03.10.
- Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Юкальчук Д.Ю. и др. Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России. *Медицинский совет.* 2019;(19):104–113. Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukalchuk D.Yu. et al. Tolerance of ramucicromab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):104–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.
- Maugeri-Saccà M., Pizzuti L., Sergi D., Barba M., Belli F., Fattoruso S. et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(1):67. doi: 10.1186/1756-9966-32-67.
- Kim S.G., Oh S.Y., Kwon H.C., Lee S., Kim J.H., Kim H.J. A phase II study of irinotecan with bi-weekly, low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(10):744–749. doi: 10.1093/jcco/hym103.
- Assersohn L., Brown G., Cunningham D., Ward C., Oates J., Waters J.S. et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):64–69. doi: 10.1093/annonc/mdh007.

23. Sym S.J., Hong J., Park J., Cho E.K., Lee J.H., Park Y.H. et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(2):481–488. doi: 10.1007/s00280-012-2027-3.
24. Gómez-Ulloa D., Amonkar M., Kothari S., Cheung W.Y., Chau I., Zalberg J.R. et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):133. doi: 10.1186/s12876-020-01232-z.
25. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А. и др. Рак желудка: клинические рекомендации. 2020 г. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_zheludka.pdf. Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N., Tryakin A.A., Gamayunov S.V., Kozlov N.A. et al. *Stomach cancer: Clinical recommendations.* 2020. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_zheludka.pdf.
26. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., Chao J., Covern C., Das P. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Gastric Cancer.* 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
27. Saavedra E., Hollebecque A., Soria J.C., Hartl D.M. Dysphonia induced by anti-angiogenic compounds. *Invest New Drugs.* 2014;32(4):774–782. doi: 10.1007/s10637-013-0049-2.
28. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788–1795. doi: 10.1038/sj.bjcr.6603813.

Информация об авторах:

Титова Татьяна Александровна, врач онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: besovans@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Titova, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Centre; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Natalia S. Besova, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Centre; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: besovans@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Centre; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: artamonovaE@mail.ru