

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике

Н.С. Бесова¹✉, besovans@mail.ru, Т.А. Титова¹, А.А. Трякин¹, Е.В. Артамонова^{1,2}, Е.С. Обаревич¹, Д.Л. Строяковский³, А.Е. Калинин¹, И.С. Стилиди^{1,2,4}

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

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

³ Московская городская онкологическая больница № 62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, д. 27, стр. 1–26

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Комбинация рамуцирумаба (Р) с паклитакселом (Пакли) – стандарт второй линии терапии при диссеминированной аденокарциноме желудка или кардиоэзофагеального перехода (дРЖ). В последние годы растет число пациентов, получающих доцетаксел в периоперационной терапии или терапии первой линии. Эффективность Пакли + Р у таких пациентов изучена недостаточно. Нами предпринят ретроспективный анализ результатов применения комбинаций Пакли + Р или FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI + Р) в терапии второй линии после доцетаксела в первой линии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Задачей исследования было сравнение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получивших доцетаксел в терапии первой линии в наблюдательном мультицентровом исследовании RAMSELGA.

Результаты и обсуждение. Из 163 пациентов 46 (28,2%) ранее получали доцетаксел. Вторая линия терапии включала в себя Пакли + Р (n = 19) и FOLFIRI + Р (n = 27). Медианы ВБП и ОВ в группе Пакли + Р составили 7,9 (95% ДИ: 6,2–9,7) и 18,1 (95% ДИ: 15,1–21,2) мес., в группе FOLFIRI + Р – 7,1 (95% ДИ: 4,3–9,9) и 15,8 (95% ДИ: 12,1–19,5) мес. Статистически значимых различий не было выявлено. Среди специфических побочных явлений наиболее частыми были гипертензия 1–2-й степени (ст.), носовые кровотечения 1–2-й ст.: 78,9 и 21,1% в группе Пакли + Р и 29,6 и 22,2% в группе FOLFIRI + Р. В группе FOLFIRI + Р отмечены: гипертензия 4-й ст. (1 больной), смерть от геморрагического инсульта (1 больной), желудочное кровотечение (2 больных, 1 с летальным исходом), перфорация желудка 3-й ст. (1 больной).

Заключение. Комбинация FOLFIRI + Р может стать альтернативой существующему стандарту после изучения в рамках сравнительного рандомизированного исследования.

Ключевые слова: рамуцирумаб, диссеминированный рак желудка, вторая линия терапии, паклитаксел, иринотекан, FOLFIRI, доцетаксел

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Обаревич Е.С., Строяковский Д.Л., Калинин А.Е., Стилиди И.С. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(45):64–78. doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-64-78.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting

Natalia S. Besova¹✉, Tatiana A. Titova¹, Aleksey A. Tryakin¹, Elena V. Artamonova^{1,2}, Ekaterina S. Obarevich¹, Daniil L. Stroyakovskiy³, Olesiy E. Kalinin¹, Ivan S. Stilidi^{1,2,4}

- 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
³ Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia
⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Ramucirumab (R) with paclitaxel (PTX) is a global standard for second-line (2L) therapy in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEA). More and more patients (pts) get treated with taxanes in the perioperative or 1st line metastatic setting. For those pts the benefit of a combination of R+P is unclear, and many physicians would choose an irinotecan based regimen as 2L. We present data of retrospective analysis from pts with GEA with docetaxel-containing 1st line treated with ramucirumab and paclitaxel (R+PTX) or FOLFIRI (R+FOLFIRI) as 2L in a «real-life» setting.

Materials and methods. We identified 46 docetaxel pre-treated pts from RAMSELGA data-base who received R+PTX (n = 19) or R+FOLFIRI (n = 27) as 2L.

Results and discussion. The median progression-free survival (MPFS) and median overall survival (MOS) for pts treated with R+PTX were 7.9 (95% ДИ: 6.2–9.7) and 18.1 (15.1–21.2) months, and those for pts treated with R+FOLFIRI – 7.1 (95% ДИ: 4.3–9.9) and 15,8 (12.1–19.5) months, respectively. There are no significant differences. Main adverse events of special interest were hypertension grade (gr) 1-2, epistaxis gr 1-2: 78.9% и 21.1% in R+PTX group and 29.6% и 22.2% in R+FOLFIRI group, there were serious adverse events in R+FOLFIRI: hypertension gr4 (1 pt), gastrointestinal haemorrhage (1pt), gastrointestinal perforation gr 3 (1pt), death of stroke (1 pt) and gastrointestinal haemorrhage (1pt).

Conclusion: docetaxel pre-treated pts seemed to derive pronounced benefit from FOLFIRI-Ram, providing a rationale for a phase III trial

Keywords: ramucirumab, disseminated gastric cancer, irinotecan, FOLFIRI, paclitaxel, docetaxel, second line therapy

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Tryakin A.A., Artamonova E.V., Obarevich E.S., Stroyakovskiy D.L., Kalinin O.E., Stilidi I.S. Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(45):64–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-64-78.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) входит в число наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, среди онкологических пациентов 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 2019 г. в России РЖ занял 7-е ранговое место: 5,7% в общей структуре онкологической заболеваемости (оба пола), но 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2]. По среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.) в 2019 г. РЖ занял 3-е место (38,9%), уступив раку поджелудочной железы (59,5%), трахеи, бронхов, легкого (42,0%). Летальность больных РЖ в течение года с момента установления диагноза составила 45,8% [3].

Основным методом лечения больных диссеминированным РЖ (дРЖ) является комбинированная лекарственная терапия, включающая сочетание фторпиримидинов с производными платины [4–7] или иринотеканом [8, 9] (дуплеты). В рандомизированном исследовании III фазы V-325 было показано, что добавление доцетаксела к комбинации фторпиримидинов с платиновыми производными (режим DCF) ненамного, но значительно повышает эффективность лечения [10].

В связи с высокой токсичностью предложенный режим DCF не нашел широкого применения, однако стали разрабатываться его модификации, обладающие такой же эффективностью, но при этом меньшей токсичностью. Наиболее распространенным является режим FLOT (24-часовая инфузия 5-фторурацила + оксалиплатин + доцетаксел) [11]. Режим FLOT в комбинации с хирургическим лечением при операбельных стадиях РЖ был успешно исследован [12] и включен в качестве наиболее эффективного стандарта периоперационной терапии в европейские рекомендации¹ [13] и рекомендации NCCN².

При наличии гиперэкспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста человека 2-го типа (HER2) в опухоли стандартом первой линии лечения стал трастузумаб в комбинации с цисплатином и капецитабином или 5-фторурацилом (5-ФУ), добавление которого к комбинации производных платины с фторпиримидинами значительно увеличило медиану общей выживаемости (ОВ) с 11,1 до 13,8 мес., медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 5,5 до 6,7 мес. и частоту объективного ответа (ЧОО) с 35 до 47% (p = 0,0017), по данным исследования TOGA [14].

¹ ESMO Guidelines Committee. *eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations.* 2019. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2#page>.

² National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type.* Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

Повышение эффективности лекарственной терапии первой линии позволяет больным в течение длительного времени сохранять хороший функциональный статус и переносить последующие линии лечения.

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение общей выживаемости больных. Стандартом является монотерапия препаратами, не вошедшими в состав первой линии лечения: иринотеканом, доцетакселом, паклитакселом, эффективность которых одинакова [15–18].

Единственным таргетным препаратом с доказанной эффективностью во второй линии лечения больных дРЖ стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2) рамуцирумаб. По данным исследования REGARD, по сравнению с оптимальной симптоматической терапией (ОСТ) назначение рамуцирумаба в монорежиме привело к статистически значимому увеличению медианы ВБП с 1,3 до 3,8 мес. ($p = 0,0001$) и медианы ОВ с 2,1 до 5,2 мес. ($p = 0,047$) [19]. Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом по эффективности превзошла паклитаксел в монорежиме, медианы ВБП и ОВ составили 2,9 и 4,4 мес. ($p < 0,0001$) и 7,4 и 9,6 мес. ($p = 0,017$) при 12-месячной общей выживаемости 30 и 40% для паклитаксела и комбинации рамуцирумаба с паклитакселом соответственно [20].

В апреле 2014 г. рамуцирумаб был рекомендован FDA для лечения больных дРЖ в монорежиме или в комбинации с паклитакселом в качестве терапии второй линии с предпочтительным применением комбинации.

Рамуцирумаб внедрен в клиническую практику различных стран. Опубликованы результаты практического применения рамуцирумаба в Италии [21] и США [22]. Данные по применению рамуцирумаба в рутинной клинической практике России были опубликованы нами ранее [23].

Однако назначение рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью, а также возможной резистентностью к таксанам после их использования в режимах первой линии. В связи с этим закономерно возникает интерес к изучению альтернативных комбинаций и в первую очередь к комбинации рамуцирумаба с химиотерапией на основе иринотекана.

Появились первые публикации по изучению рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом [24] или с режимом FOLFIRI [25], а также результаты исследования RAMIRIS [26] по сравнению эффективности рамуцирумаба с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения.

В России из 163 больных дРЖ, включенных в наблюдательное мультицентровое исследование RAMSELGA и получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во второй линии лечения, рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом был назначен 104 пациентам, а в комбинации с режимами на основе ирино-

текана – 42. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 6,1 мес. в группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом и 7,5 мес. в группе лечения рамуцирумабом с химиотерапией на основе иринотекана, медианы общей выживаемости достигли 10,6 и 13,5 мес. соответственно [23, 27, 28].

Целью данной работы является ретроспективный анализ результатов лечения больных, получивших в первой линии таксаны, в зависимости от лекарственной комбинации второй линии на основе рамуцирумаба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У всех больных была диагностирована диссеминированная HER2-негативная аденокарцинома желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП). У 84,2% пациентов, получивших паклитаксел с рамуцирумабом (Пакли + Р), и у 81,5%, получивших FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI + Р), прогрессирование болезни было зарегистрировано на фоне химиотерапии первой линии или в течение первых четырех мес. после ее окончания, т. е. в соответствии с критериями включения в исследования REGARD и RAINBOW у 1 пациента (5,2%) из группы Пакли + Р и у 1 (3,7%) из группы FOLFIRI + Р в первые 6 мес. после окончания периоперационной терапии с доцетакселом, 4 больным (14,8%) комбинация FOLFIRI + Р была назначена в связи с персистирующей полинейропатией.

Оценка токсичности лечения осуществлялась в каждом цикле в соответствии с СТС АЕ v.4.03³, для анализа были собраны сведения о специфической токсичности рамуцирумаба как наиболее значимой для клинической работы с антиангиогенными препаратами, как было представлено ранее [23].

Оценка эффективности лечения выполнялась каждые два 28-дневных цикла, согласно критериям RECIST v.1.1 [29], у больных, получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба. Распространенность и динамика опухолевого процесса оценивались по результатам эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки, по возможности компьютерной или магнитно-резонансной томографии брюшной полости, малого таза.

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала химиотерапии второй линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше. Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала химиотерапии второй линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

³ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплана – Майера, регрессионный анализ – модели Кокса (Cox Regression). Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS Statistics V21.0. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Рамуцирумаб назначали по 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI. Паклитаксел вводили по 80 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 28 дней. Режим FOLFIRI применяли в стандартных дозах (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 1-й день с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2 400 мг/м² в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней аналогично исследованию RAISE [30].

Лечение продолжали до прогрессирования болезни, неприемлемой токсичности или по усмотрению лечащего врача.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для наблюдательного мультицентрового исследования RAMSELGA были собраны данные о пациентах, получавших рамуцирумаб, в онкологических институтах и диспансерах Москвы, Санкт-Петербурга, Иркутска, Казани, Ханты-Мансийска, Челябинска. Из 163 пациентов во второй линии лечения 104 больных получали паклитаксел с рамуцирумабом (Пакли + Р) и 42 – FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI + Р). Доцетаксел входил в режим первой линии лечения у 46 больных: 19 из 104 – в группе Пакли + Р и 27

из 42 – в группе FOLFIRI + Р. Большинству пациентов (69,6%) в первой линии лечения был назначен режим FLOT, 17,4% получали химиотерапию в режиме DCF (табл. 1).

Медиана возраста пациентов во всей группе составила 48,5 года – от 21 до 71 года: 45 лет в группе лечения Пакли + Р (от 21 до 62 лет) и 54 года в группе FOLFIRI + Р (от 29 до 71 года). Около половины всех больных (54,3%) были лицами мужского пола: 47,4% в группе лечения Пакли + Р и 59,3% в группе лечения FOLFIRI + Р. Пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG (статус ECOG), равным 0, были в меньшинстве: 21,7% во всей группе, при этом в группе лечения Пакли + Р – 31,6%, в группе FOLFIRI + Р – только 14,8%. Статус ECOG был оценен как 2 у 17,4% больных всей группы, в группе лечения Пакли + Р – у 10,5% чел., в группе лечения FOLFIRI + Р вдвое чаще – у

● **Таблица 1.** Режимы первой линии на основе доцетаксела
● **Table 1.** Docetaxel-based first-line regimens

Схема	n (%)
DCF	8 (17,4)
FLOT	32 (69,6)
TOFL	1 (2,2)
Доцетаксел + иринотекан	1(2,2)
Доцетаксел + оксалиплатин	1(2,2)
Доцетаксел + цисплатин	3 (6,5)

● **Таблица 2.** Характеристика больных, получивших доцетаксел в первой линии лечения
● **Table 2.** Characteristics of patients who received docetaxel as first-line therapy

Характеристики		Пакли + Р, n = 19 (%)	FOLFIRI + Р, n = 27 (%)	p
Возраст, лет	медиана; среднее; диапазон	45 43 21–62	54 53 29–71	
Пол	мужчины; женщины	9 (47,4) 10 (52,6)	16 (59,3) 11 (40,7)	0,550
Статус ECOG	0; 1; 2	6 (31,6) 11 (57,9) 2 (10,5)	4 (14,8) 17 (63,0) 6 (22,2)	0,306
Первичная опухоль	есть; удалена	11 (57,9) 8 (42,1)	20 (74,1) 7 (25,7)	0,341
Локализация опухоли	кардиоэзофагеальный переход; желудок	1 (5,3) 18 (94,7)	9 (33,3) 18 (66,7)	0,031
Гистологический тип опухоли	высоко/умеренно дифференцированная; низкодифференцированная; перстневидноклеточный рак	2 (10,5) 10 (52,6) 7 (36,8)	4 (14,8) 7 (25,9) 16 (59,3)	0,180
Число зон метастазирования	1–2; 3 и более	14 (73,7) 5 (26,3)	13 (48,1) 14 (51,9)	0,129
Зоны отдаленного метастазирования	асцит/плеврит; периферические лимфатические узлы; забрюшинные лимфатические узлы; печень; брюшина; легкие; яичники; кости	6 (31,6) 0 7 (36,8) 5 (26,3) 11 (57,9) 2 (10,5) 3 (15,8) 4 (21,1)	17 (63,0) 3 (11,1) 11 (40,7) 6 (22,2) 22 (81,5) 6 (22,2) 3(11,1) 1 (3,7)	0,144

22,2%. Первичная опухоль не была удалена у 57,9% пациентов из группы лечения Пакли + Р и у 74,1% – из группы лечения FOLFIRI + Р. При этом у больных в группе Пакли + Р первичная опухоль чаще локализовывалась в желудке (94,7%), что предопределяет менее агрессивное течение болезни, чем при исходной локализации в КЭП. Обращает на себя внимание преобладание агрессивных морфологических форм РЖ: высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома встречалась только в 10,5 и 14,8% случаев в группах Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно, в то время как перстневидноклеточный рак – соответственно в 36,8 и 59,3% случаев. Преобладающей зоной отдаленного метастазирования была брюшина – соответственно у 57,9 и у 81,5% больных в группе лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р, следующей по частоте локализацией отдаленных метастазов были забрюшинные лимфатические узлы и печень, составившие соответственно 36,8 и 40,7%, 26,3 и 22,2% в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р. Более двух зон метастазирования было отмечено у 26,3 и 51,9% больных в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно. Несмотря на отсутствие значимых различий, более двух зон метастазирования было у больных в группе FOLFIRI + Р (51,9%), что больше чем в группе Пакли + Р (26,3%) (табл. 2).

Объективный ответ был оценен у 19 пациентов в группе лечения Пакли + Р, из которых 4 больных выбыли из-под наблюдения до первого контрольного обследования, и у всех 27 больных в группе лечения FOLFIRI + Р (табл. 3).

В результате сравнительного анализа статистически значимых различий в эффективности двух комбинаций получено не было. При отсутствии полных ответов частичный ответ был зарегистрирован у 21,6% больных из группы лечения

Пакли + Р и у 18,5% – из группы лечения FOLFIRI + Р, прогрессирование болезни – у 5,3 и 14,8% пациентов соответственно (табл. 3). ВБП и ОВ также не различались (рис. 1, 2). Медианы ВБП для групп Пакли + Р и FOLFIRI + Р составили 7,9 и 7,1 мес., медианы ОВ – 18,1 и 15,8 мес. соответственно.

При однофакторном анализе ВБП прогностических факторов выявлено не было (табл. 4).

● **Таблица 3.** Эффективность второй линии лечения на основе рамудирумаба у больных, получивших доцетаксел в первой линии лечения

● **Table 3.** Efficacy of second-line ramucirumab-based treatment in patients who received docetaxel as first-line therapy

Параметр оценки эффективности	Пакли + Р, n = 19 (%)	FOLFIRI + Р, n = 27 (%)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	4 (21,6)	5 (18,5)
Стабилизация болезни	10 (52,6)	18 (66,7)
Прогрессирование болезни	1 (5,3)	4 (14,8)
Не оценен	4 (21,6)	0
Медина ВБП (95% ДИ), мес.	7,9 (6,2–9,7)	7,1 (4,3–9,9)
HR (95% ДИ)	0,97 (0,49–1,91), p = 0,94	
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	18,1 (15,1–21,2)	15,8 (12,1–19,5)
HR (95% ДИ)	0,646 (0,284–1,472), p = 0,299	

Примечание. HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

● **Таблица 4.** Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность выживаемости без прогрессирования у пациентов с диссеминированным раком желудка, получавших режимы с рамудирумабом во второй линии после применения доцетаксела в первой линии лечения

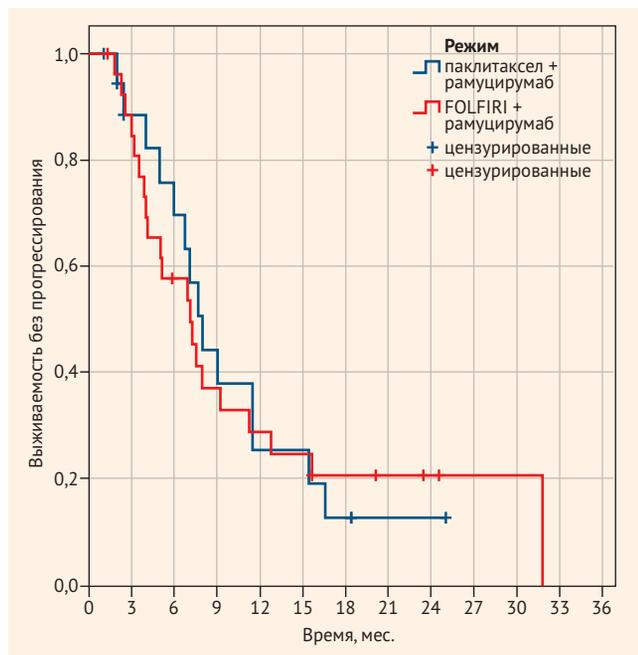
● **Table 4.** Results of a single-factor analysis evaluating the effect of clinical factors on progression-free survival duration in patients with disseminated gastric cancer who received regimens with ramucirumab as second-line therapy after using docetaxel as first-line therapy

Факторы	Категория	МВБП (ДИ 95%)	HR (95% ДИ)	p
Статус ECOG	0	7,9 (2,3–13,5)	0,841 (0,118–6,017)	0,863
	1–2	7,0 (4,3–9,8)		
Локализация первичной опухоли	желудок	7,5 (6,5–8,5)	0,722 (0,733–7,098)	0,780
	кардиоэзофагеальный переход	4,1 (1,4–6,8)		
Гистологическое строение	G1 + G2	6,9 (2,1–11,8)	7,475 (0,664–84,204)	0,104
	перстневидноклеточный + G3	7,2 (6,1–8,3)		
Число зон метастазирования	≤ 2	7,0 (5,6–8,5)	3,499 (0,485–25,272)	0,214
	> 2	7,2 (5,3–9,1)		
Первичная опухоль	удалена	7,7 (2,2–13,1)	0,005 (0,000–246,865)	0,322
	присутствует	7,1 (6,8–7,5)		
Метастазы по брюшине	нет	7,9 (2,7–13,2)	0,407 (0,037–4,525)	0,465
	есть	6,9 (5,4–8,4)		
Асцит/плеврит	есть	7,2 (6,1–8,3)	0,763 (0,127–4,597)	0,768
	нет	7,0 (5,5–8,6)		

Примечание. МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

● **Рисунок 1.** Кривые выживаемости без прогрессирования пациентов, получивших доцетаксел в первой линии, в соответствии с режимом терапии второй линии

● **Figure 1.** Progression-free survival curves for patients who received docetaxel as first-line therapy according to second-line regimen



Среди больных, получивших доцетаксел в первой линии лечения, было выделено 34 пациента с резистентностью к режиму первой линии в соответствии с критериями A.F. Okines et al. [31], т. е. прогрессирование процесса у которых было зарегистрировано на фоне первой линии химиотерапии или в первые 3 мес. после ее окончания, или же в первые 6 мес. после окончания адъювантной химиотерапии. Во второй линии из 34 больных 14 получили Пакли + Р и 20 – FOLFIRI + Р (табл. 5). При сравнении исходных характеристик пациентов были получены значимые различия в возрастной категории и локализации первичного очага: медиана возраста в группе Пакли + Р составила 40,5 года против 53,0 лет в группе FOLFIRI + Р ($p = 0,03$), пациенты группы Пакли + Р чаще (92,9%) имели локализацию первичной опухоли в желудке, чем в группе FOLFIRI + Р (70,0%, $p = 0,031$).

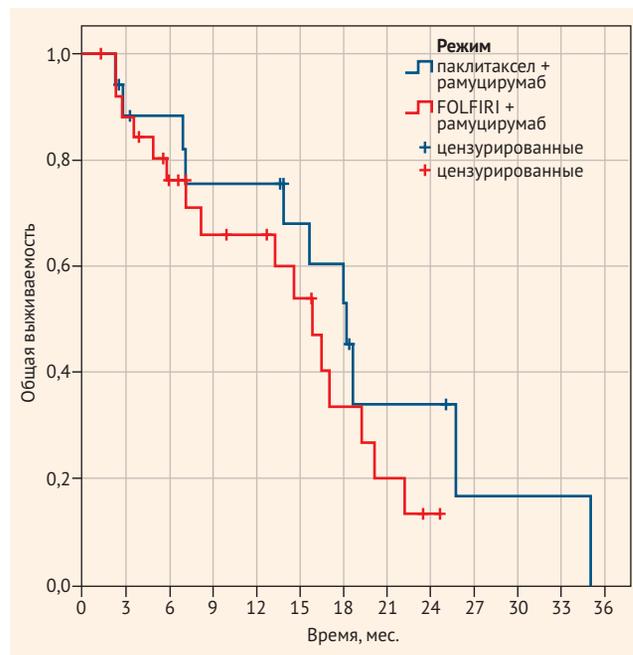
Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в характеристиках пациентов, контингент больных, получивших FOLFIRI + Р, в целом отличался большей тяжестью и распространенностью болезни: статус ECOG 2 – у 25% пациентов, неудаленная первичная опухоль – у 80%, перстневидноклеточный рак – у 65%, более двух зон метастазирования – у 60%, метастатическое поражение брюшины – у 90%.

Значимых различий в эффективности лечения найдено не было (табл. 6, рис. 3, 4).

При однофакторном анализе ВБП значимых факторов прогноза в этой группе пациентов выделить не удалось (табл. 7).

● **Рисунок 2.** Кривые общей выживаемости пациентов, получивших доцетаксел в первой линии, в соответствии с режимом терапии второй линии

● **Figure 2.** Overall survival curves for patients who received docetaxel as first-line therapy according to second-line therapy regimen



ТОКСИЧНОСТЬ

Из специфических видов токсичности рамуцирумаба, зарегистрированных в медицинской документации, наиболее часто встречалась гипертензия 1–2-й степени: у 79% больных в группе Пакли + Р и почти у 30% – в группе FOLFIRI + Р (табл. 8), при этом в группе FOLFIRI + Р в 1 случае была зарегистрирована гипертензия 4-й степени и 1 пациент скончался от геморрагического инсульта, в обоих случаях был доцетаксел-резистентный дРЖ. Носовые кровотечения 1–2-й степени, кровоточивость десен (табл. 8) наблюдались у 21 и 5,2% больных в группе Пакли + Р и у 22 и 18,5% – в группе FOLFIRI + Р. Желудочно-кишечные кровотечения 3–5-й степени были зарегистрированы только в группе FOLFIRI + Р, при этом 1 из них (кровотечение из распадающейся опухоли желудка) – с летальным исходом при доцетаксел-резистентном дРЖ. В этой же группе были зафиксированы перфорация желудка и острая язва пищевода.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие терапии второй линии при дРЖ имеет важное практическое значение для достижения контроля симптомов заболевания и увеличения выживаемости больных. Наиболее эффективным сочетанием в настоящее время является комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, назначение которой может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью и применением таксанов в первой линии лечения, что требует разработ-

● **Таблица 5.** Характеристика больных доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка
 ● **Table 5.** Characteristics of patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Характеристики		Пакли + P, n (%)	FOLFIRI + P, n (%)	p
Число больных		14	20	
Возраст, лет	медиана; среднее; диапазон	40,5 41 21–51	53,0 54 29–71	0,03
Пол	мужчины; женщины	5 (35,7) 9 (64,3)	10 (50,0) 10 (50,0)	0,495
Статус ECOG	0; 1; 2	4 (28,6) 9 (64,3) 1 (7,1)	3 (15,0) 12 (60,0) 5 (25,0)	0,325
Первичная опухоль	присутствует; удалена	9 (64,3) 5 (35,7)	16 (80,0) 4 (20,0)	0,435
Локализация опухоли	кардиоэзофагеальный переход; желудок	1 (7,1) 13 (92,9)	6 (30,0) 14 (70,0)	0,031
Гистологический тип опухоли	высоко- и умеренно дифференцированная; низкодифференцированная; перстневидноклеточный рак	2 (14,3) 7 (50,0) 5 (35,7)	1 (5,0) 6 (30,0) 13 (65,0)	0,375
Число зон метастазирования	1–2; 3 и более	9 (64,3) 5 (35,7)	8 (40,0) 12 (60,0)	0,296
Зоны отдаленного метастазирования	асцит/плеврит; периферические лимфатические узлы; забрюшинные лимфатические узлы; печень; брюшина; легкие; яичники; кости	5 (35,7) 0 6 (42,9) 3 (21,4) 8 (57,1) 2 (14,3) 3 (21,4) 4 (28,6)	13 (65,0) 3 (15,0) 9 (45,0) 3 (15,0) 18 (90,0) 5 (20,0) 2 (10,0) 1 (5,0)	

● **Таблица 6.** Результаты применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI при доцетаксел-резистентном диссеминированном раке желудка
 ● **Table 6.** Results of ramucirumab in combination with paclitaxel or FOLFIRI in docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Параметр оценки эффективности	Пакли + P, n = 14 (%)	FOLFIRI + P, n = 20 (%)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	2 (14,3)	4 (20,0)
Стабилизация болезни	9 (64,3)	13 (65,0)
Прогрессирование болезни	1 (7,1)	3 (15,0)
Не оценен	2 (14,3)	0
Медина ВБП (95% ДИ), мес.	7,7 (6,2–9,1)	7,2 (6,4–7,9)
HR (95% ДИ), p	0,990 (0,449–2,185), p = 0,980	
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	17,9 (13,7–22,1)	17,0 (13,7–20,4)
HR (95% ДИ), p	0,698 (0,268–1,815), p = 0,461	

Примечание. HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

ки альтернативных режимов. Комбинацией, не обладающей нейротоксичностью, является режим FOLFIRI, который достаточно активно изучается в качестве терапии второй линии при дРЖ, в т. ч. и при таксан-резистентных формах.

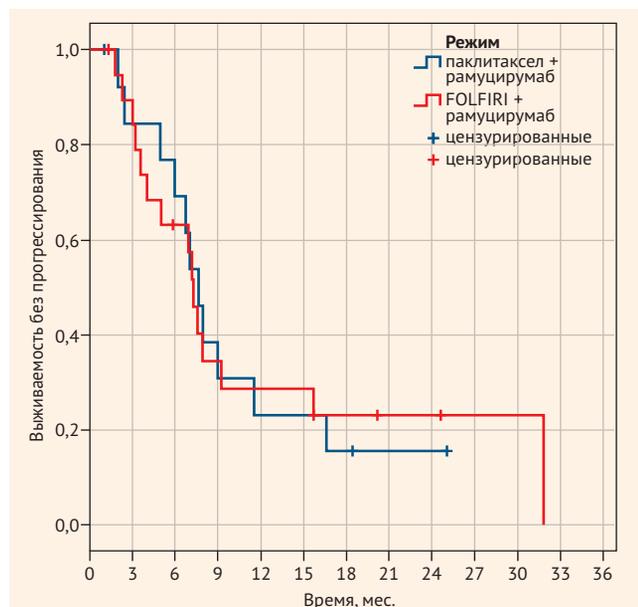
По данным различных авторов [32–36], при назначении режима FOLFIRI во второй линии лечения больных дРЖ медиана ВБП колеблется от 2,2 до 3,9 мес., медиана ОВ – от 6,2 до 7,7 мес. При таксан-резистентных формах, по данным ретроспективных анализов [33–35], медиана ВБП составляет 2,2–3,8 мес., медиана ОВ – 6,2–7,6 мес.

Комбинация рамуцирумаба (в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед.) с иринотеканом (по 150 мг/м² каждые 2 нед.) во второй линии лечения при дРЖ была апробирована в нерандомизированном клиническом исследовании II фазы в Японии [24] на 35 больных с медианой возраста 70 лет) в удовлетворительном общем состоянии по шкале ECOG 0 и 1 (статус ECOG). Заявленная главная цель не была достигнута: 6-месячная ВБП составила 26,5% (95% ДИ: 13,2–41,8%) при целевом значении 39%, медианы ВБП и ОВ – 4,2 (95% ДИ: 2,5–5,4) и 9,6 мес. (95% ДИ: 6,5–16,6) соответственно, частота объективного ответа (ЧОО) и частота контроля заболевания (ЧКЗ) – 26 и 85%.

U.M. Vogl et al. [25] опубликовали результаты ретроспективного анализа эффективности и токсичности вто-

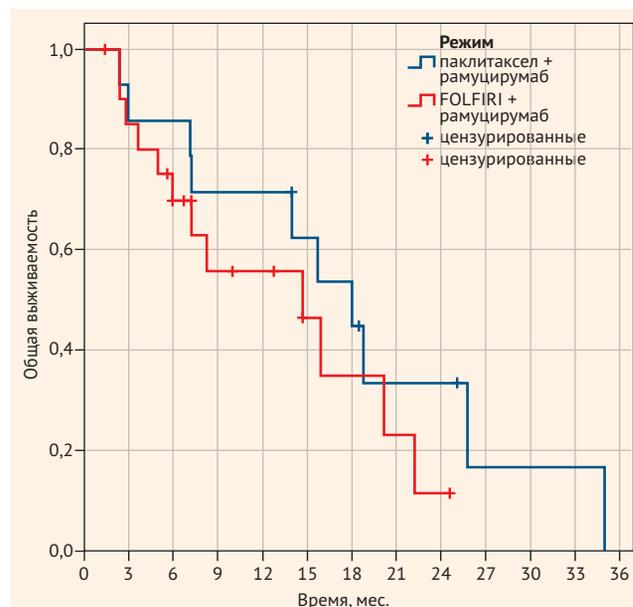
● **Рисунок 3.** Кривые выживаемости без прогрессирования у пациентов с доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка в соответствии с режимом второй линии

● **Figure 3.** Progression-free survival curves in patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer according to second-line therapy regimen



● **Рисунок 4.** Кривые общей выживаемости у пациентов с доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка в соответствии с режимом второй линии

● **Figure 4.** Overall survival curves in patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer according to second-line therapy regimen



● **Таблица 7.** Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность выживаемости без прогрессирования у пациентов с доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка

● **Table 7.** Results of a single-factor analysis evaluating the effect of clinical factors on progression-free survival duration in patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Факторы	Категория	МВБП (95% ДИ)	HR (95% ДИ)	p
ECOG	0	7,9 (7,2–8,7)	0,434 (0,148–1,271)	0,128
	1–2	7,1 (5,2–8,9)		
Локализация первичной опухоли	желудок	7,2 (6,4–8,0)	–	–
	кардиоэзофагеальный переход	нет данных		
Гистологическое строение	G1 + G2	6,9 (1,4–12,4)	0,930 (0,278–3,115)	0,907
	перстневидноклеточный + G3	7,2 (6,4–8,0)		
Число зон метастазирования	≤ 2	7,7 (6,3–8,9)	0,693 (0,315–1,525)	0,362
	> 2	7,2 (5,1–9,3)		
Первичная опухоль	удалена	7,7 (2,8–12,5)	0,946 (0,394–2,270)	0,901
	присутствует	7,2 (6,4–7,9)		
Метастазы по брюшине	нет	7,0 (3,3–10,7)	0,957 (0,381–2,400)	0,925
	есть	7,2 (6,3–8,1)		
Асцит/плеврит	есть	7,2 (6,2–8,2)	0,719 (0,323–1,602)	0,420
	нет	7,0 (5,6–8,4)		

Примечание. МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

рой линии лечения рамудирумабом у 56 пациентов с метастатической аденокарциномой желудка (47%) или КЭП (53%), получавших лечение в двух онкологических центрах Австрии. У 30 больных исходно была установлена IV стадия заболевания, 26 получали периоперационную химиотерапию в режиме FLOT в комбинации с хирургическим лечением по поводу II–III стадии с регис-

трацией прогрессирования болезни в первые 6 мес. после окончания послеоперационного этапа химиотерапии, что на основании исследования A.F. Okines et al. [31] позволяет считать режим периоперационной химиотерапии режимом первой линии лечения. В группе пациентов, получивших лечение паклитакселом с рамудирумабом во второй линии, медианы ВБП и ОВ были 2,9 (95% ДИ:

- **Таблица 8.** Специфическая токсичность рамуцирумаба у пациентов с диссеминированным раком желудка, получивших доцетаксел в первой линии, и при доцетаксел-резистентном диссеминированном раке желудка
- **Table 8.** Specific toxicity of ramucirumab in patients with disseminated gastric cancer who received docetaxel as first-line therapy and in docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Побочное явление	Пациенты, получившие доцетаксел в первой линии		Пациенты с доцетаксел-резистентным дРЖ	
	Пакли + P, n = 19 (%)	FOLFIRI + P, n = 27 (%)	Пакли + P, n = 14 (%)	FOLFIRI + P, n = 20 (%)
Кровоточивость десен	1 (5,2)	5 (18,5)	0	4 (20,0)
Носовые кровотечения 1–2-й степени	4 (21,1)	6 (22,2)	3 (21,4)	4 (20,0)
Желудочно-кишечное кровотечение 3–5-й степени	0	2 (7,4)	0	2 (10,0)
Протеинурия 3–4-й степени	1 (5,2)	0	0	0
Гипертензия 1-й + 2-й степени	15 (78,9)	8 (29,6)	11 (78,6)	6 (30,0)
Гипертензия 3-й степени	0	0	0	0
Гипертензия 4-й степени	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)
Гипертензия 5-й степени	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)
Тромбоэмболия легочной артерии 1-й + 2-й степени	0	2 (7,4)	0	1 (5,0)
Перфорация стенки желудка 3-й степени	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)
Тромбоз вен нижних конечностей 1–2-й степени	1 (5,2)	2 (7,4)	1 (7,1)	1 (5,0)
Острая язва пищевода	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)

2,3–3,6) и 4,4 мес. (95% ДИ: 4,1–4,7) соответственно; у пациентов, получивших FOLFIRI с рамуцирумабом – 5,9 (95% ДИ: 0,35–11,4) и 8,3 мес. (95% ДИ: 6,6–10) соответственно, различие в медианах ВБП было статистически значимым ($p = 0,05$) в пользу режима FOLFIRI + P. Из 12 пациентов, получивших периоперационную терапию в режиме FLOT, 5 был назначен Пакли + P, 7 – FOLFIRI + P. Медианы ВБП для этой небольшой популяции пациентов составили 2,9 (95% ДИ: 1,6–4,3) мес. для паклитаксела с рамуцирумабом и 5,6 (95% ДИ: 4–7,8) мес. – для FOLFIRI с рамуцирумабом, различие имело тенденцию к статистической значимости ($p = 0,1$).

В Германии в мультицентровом рандомизированном исследовании II фазы RAMIRIS [27] пациентам дРЖ в соотношении 2 : 1 назначали лекарственную терапию второй линии рамуцирумабом в комбинации с FOLFIRI (группа А), либо рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом (группа В). В исследование включали пациентов со статусом ECOG 0–1, у которых было выявлено прогрессирование болезни в первые 6 мес. после последней дозы химиотерапии первой линии или периоперационной химиотерапии. В исследование было включено 111 пациентов с медианой возраста 61 год, 65% из которых ранее получили доцетаксел. В итоговый анализ вошло 110 чел.: 72 – в группу А (рамуцирумаб + FOLFIRI) и 38 – в группу В (рамуцирумаб + паклитаксел). В результате анализа значимых различий в медианах выживаемости больных двух групп выявлено не было, медиана ОВ в группе А составила 6,8, в группе В – 7,6 мес. (HR 0,94, $p = 0,77$), медиана ВБП в группе А – 4,6, в группе В – 3,6 мес. (HR 0,72, $p = 0,12$). У пациентов, получивших ранее доцетаксел (71/110), медианы ВБП в группах А и В

составили 4,3 и 2,0 мес. (HR 0,49, $p = 0,008$), медианы ОВ – 7,5 и 6,4 мес. (HR 0,71, $p = 0,25$) соответственно. ЧОО и ЧКЗ составили 23 и 65% в группе А, 11 и 60% – в группе В соответственно. У 67 пациентов, получивших ранее доцетаксел, ЧОО и ЧКЗ составили соответственно 24 и 67% в группе А, в группе В – 9 и 41%. Таким образом, в исследовании не удалось получить улучшение медианы ОВ при назначении FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом по сравнению с комбинацией паклитаксела с рамуцирумабом, хотя и было достигнуто значимое увеличение медианы ВБП у пациентов, получивших ранее доцетаксел.

Характеризуя контингент включенных в исследование пациентов, следует подчеркнуть его тяжесть и преобладание факторов неблагоприятного прогноза развития заболевания. В международные исследования включают пациентов в удовлетворительном общем состоянии со статусом ECOG 0 или 1. При этом, согласно результатам объединенного многофакторного анализа двух международных исследований рамуцирумаба REGARD и RAINBOW [37], статус ECOG 1 по сравнению со статусом ECOG 0, низкая дифференцировка опухоли, наличие перитонеальных метастазов, присутствие первичного очага являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами. Наличие перитонеальных метастазов и статус ECOG ≥ 1 были выделены как независимые факторы неблагоприятного прогноза при многофакторном анализе ретроспективного исследования M. Di Bartolomeo et al. [21].

В исследовании RAINBOW [20] статус ECOG 1 был отмечен у 65% пациентов, в исследовании RAMIRIS [26] – у 58% пациентов в группе лечения FOLFIRI с рамуцирумабом и у 47% – в группе лечения паклитакселом с рамуцирумабом. В реальной клинической практике лече-

ние назначают и более тяжелому контингенту больных. Среди пациентов, включенных в ретроспективное исследование RAMOSS [21], больные со статусом ECOG 1 или 2 составили 39,5 и 11,3%, в работе U.M. Vogl et al. [25] в 44,6% случаев отмечен статус ECOG > 1, по данным S. Klempner et al. [22] статус ECOG = 0/1/2/3 составил 45,2/48,6,9/3,4% соответственно.

В анализируемых нами когортах статус ECOG = 0/1/2 отмечен у 31,6/57,9/10,5% пациентов в группе Пакли + Р и у 14,8/63/22,2% – в группе FOLFIRI + Р. Наличие перитонеальных метастазов, неудаленной первичной опухоли, низкая дифференцировка опухоли, включая перстневидноклеточный рак, составили 57,9 и 81,5%, 57,9 и 74,1%, 89,5 и 85,2% в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно.

В ретроспективном исследовании RAMOSS [21] аналогичные характеристики были отмечены соответственно у 43, 55 и 57,4% больных, в ретроспективном исследовании S. Klempner et al. [22] – у 45, 75, 75,9% пациентов, в исследовании U.M. Vogl et al. [25] перитонеальные метастазы были почти у 50% больных, низкая дифференцировка опухоли – у 91,1%, в исследовании RAMIRIS [27] первичная опухоль не была удалена у 66 и 50% пациентов в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно.

При анализе результатов лечения рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом или с режимом FOLFIRI после таксанов в составе первой линии мы не получили значимых различий: ЧОО составила 21,6 и 14,8%, медианы ВБП – 7,9 и 7,1 мес., медианы ОБ – 18,1 и 15,8 мес. соответственно, что совпадает с данными рандомизированного исследования RAMIRIS. В отличие от данных, представленных U.M. Vogl et al. и в исследовании RAMIRIS, при сравнительном анализе эффективности двух комбинаций у больных доцетаксел-резистентным ДРЖ нами также не было найдено значимых различий: в группах лечения рамуцирумабом с паклитакселом и рамуцирумабом с FOLFIRI ЧОО составили 14,3 и 20,0%, медианы ВБП – 7,7 и 7,2 мес., медианы ОБ – 17,9 и 17,0 мес. соответственно. Отчасти объяснением этого факта может быть ретроспективный характер анализа. Группа пациентов, получивших рамуцирумаб с FOLFIRI, в целом характеризовалась большей тяжестью состояния, более обширной распространенностью болезни, более агрессивным течением процесса. Однако несмотря на менее благоприятный прогноз, результаты лекарственной терапии рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI не уступили результатам лечения паклитакселом с рамуцирумабом.

В то же время по данным исследования *in vitro* комбинация паклитаксела с рамуцирумабом обладает выраженным противоопухолевым синергизмом, при этом рамуцирумаб способен восстанавливать чувствительность таксан-резистентных опухолей к паклитакселу [38].

Обращают на себя внимание необычно высокие показатели выживаемости больных, полученные нами в лечебных группах. Согласно литературным данным, в результате назначения рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения в исследовании RAINBOW [20]

медианы ВБП и ОБ составили 6,4 и 9,6 мес., хотя в первой линии лечения больных, включенных в исследование, не применяли таксаны; в итальянском ретроспективном исследовании после первой линии химиотерапии без содержания таксанов – 4,3 и 8,0 мес., в исследовании RAMIRIS, которое включило 35% больных с таксанами в составе первой линии лечения, – 3,6 и 7,6 мес. У пациентов, получивших таксаны в составе терапии первой линии, показатели выживаемости при лечении паклитакселом с рамуцирумабом были еще скромнее: в исследовании RAMIRIS медианы ВБП и ОБ составили 2,0 и 6,4 мес. [27], в работе U.M. Vogl et al. [25] – 2,9 и 4,4 мес. соответственно.

Очевидно, решающую роль в нашем исследовании сыграла ранняя потеря из-под наблюдения 4 пациентов, что для небольшой группы из 19 чел. составило 21,6% и могло значимо повлиять на конечные результаты анализа. Также имеют значение малочисленность выборки, трудности объективации результата лечения, особенно при наличии неизмеряемых очагов, таких как метастазы по брюшине (у 57,6%), асцит или плеврит (у 31,6%), первичная опухоль (у 57,9%), зачастую динамика процесса при подобных поражениях оценивается клинически, что приводит к ошибкам вследствие субъективизма. Вместе с тем вследствие назначения интенсивных режимов с таксанами в первой линии в наше исследование в основном были включены пациенты более молодого возраста и без сопутствующих заболеваний, что могло позитивно сказаться на результатах лечения: медиана возраста в группе лечения Пакли + Р составила 45 лет, в группе FOLFIRI + Р – 54 года, а в исследовании RAINBOW [20] – 61 год, в исследовании S. Klempner et al. [22] – 61,5 года, в японском исследовании [26] – 70 лет, в итальянском [21] – 61 год, в исследовании U.M. Vogl et al. [25] – 64 года, в исследовании RAMIRIS [27] – 58 лет в группе лечения Пакли + Р и 61 год в группе лечения FOLFIRI + Р.

Показатели выживаемости пациентов, получивших в нашем исследовании лечение в режиме FOLFIRI + Р, также превышают литературные данные: медиана ВБП – 7,1 мес., медиана ОБ – 15,8 мес. Аналогичные показатели в исследовании RAMIRIS [26] составили 4,6 и 6,8 мес. (у предлеченных таксанами – 4,3 и 7,5 мес.), в исследовании U.M. Vogl et al. [25] – 5,9 и 8,3 мес. (у предлеченных таксанами медиана ВБП – 5,6 мес.), в рутинной клинической практике, по данным S. Klempner et al. [22], – 6,0 и 13,4 мес. при высокой 6- и 12-месячной выживаемости – 90 и 41% соответственно.

Если обратиться к истории развития лекарственной терапии второй линии, то у европейцев медианы ВБП и ОБ для иринотекана в дозе 250 мг/м² каждые 3 нед. составили 2,5 и 4,0 мес. [15], для режима FOLFIRI при доцетаксел-резистентном ДРЖ – 3,8 и 6,2 мес. [35]. Сопоставление, но не прямое сравнение численных значений медиан ВБП и ОБ на химиотерапии без рамуцирумаба и в комбинации с рамуцирумабом позволяет предположить возможность повышения эффективности лечения путем комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI у неазиатской популяции. Мы говорим о неазиатском

контингенте больных, поскольку в наше исследование вошли только представители европеоидной расы. Различия в биологических особенностях РЖ у европейцев и жителей Азиатского континента обуславливают различные течение болезни и ответ на лекарственную терапию и до конца не изучены. Например, при подгрупповом анализе исследования RAINBOW у представителей Азиатского региона комбинация паклитаксела + рамуцирумаба по сравнению с паклитакселом + плацебо привела к значимому увеличению выживаемости без прогрессирования (медианы ВБП составили соответственно 5,5 и 2,8 мес., HR 0,628; 95% ДИ: 0,473–0,834), не увеличив ОВ, медианы которой составили соответственно 12,1 и 10,5 мес. (HR 0,986; 95% ДИ: 0,727–1,337) [20]. С учетом этих данных поиск альтернативных режимов второй линии с рамуцирумабом особенно актуален.

У азиатской популяции больных, согласно литературным данным, монотерапия иринотеканом во второй линии лечения позволила добиться медианы ВБП, равной 5,3 мес. [18], медианы ОВ – 5,3 [17] и 8,4 мес. [18], при лечении в режиме FOLFIRI, назначенном при цисплатин- и таксан-резистентном дРЖ, медианы ВБП и ОВ в исследованиях S.T. Kim et al. [33] и S.J. Sym et al. [34] составили 2,5 и 7,6 мес., 2,2 и 6,2 мес. соответственно. По данным небольшого японского исследования [24], медиана ВБП и ОВ для комбинации иринотекана с рамуцирумабом составили соответственно 4,2 и 9,6 мес. Непрямое сравнение численных значений медиан ВБП и ОВ свидетельствует о возможности улучшения результатов второй линии лечения при комбинации иринотекан-содержащей химиотерапии с рамуцирумабом, что требует дальнейших исследований.

Предпринятая нами попытка выделения факторов прогноза не увенчалась успехом. Причинами могли явиться малочисленность и несопоставимая численность групп, потеря из-под наблюдения 21,6% больных из группы лечения Пакли + Р, прогностически менее благоприятный контингент больных, получавших FOLFIRI + Р. Ранее при многофакторном анализе российской популяции пациентов, получивших рамуцирумаб в практическом здравоохранении, нами в качестве фактора благоприятного прогноза удалось выделить только время до прогрессирования на терапии первой линии более 4 мес. (HR 6,650; 95% ДИ: 4,221–10,477; $p = 0,000$) [39].

Переносимость комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во второй линии лечения была представле-

на в исследовании RAISE при диссеминированном колоректальном раке [31], что позволяло назначать ее во второй линии лечения больным дРЖ без риска получения непредвиденных осложнений. Желудочно-кишечные кровотечения 1–2-й степени были зарегистрированы у 55 (10%) больных, 3-й степени – у 6 (1%), 4-й степени – у 1 (< 1%) и у 3 (0,6%) – с летальным исходом. Гастроинтестинальные перфорации были зафиксированы у 9 пациентов: 3-й степени – у 2 (< 1%), 4-й степени – у 3 (1%), с летальным исходом – у 4 (1%).

В нашей небольшой популяции больных желудочно-кишечное кровотечение развилось у двух пациентов (7,4%) с летальным исходом у одного из них (3,7%), перфорация желудка была зарегистрирована у одного (3,7%) пациента, который был своевременно оперирован. Всем пациентам были назначены FOLFIRI + Р по поводу доцетаксел-резистентного дРЖ при неудаленной первичной опухоли. По всей вероятности, был недооценен риск развития столь грозных осложнений на фоне назначения рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI, когда интенсивное воздействие на опухоль может приводить к быстрому усилению некроза в опухоли с фатальными последствиями. В исследованиях других авторов подобные осложнения не указаны.

Представленные данные являются одними из первых, анализирующих эффективность рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения таксанов в первой линии лечения и при доцетаксел-резистентном дРЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр препаратов, эффективных во второй линии при дРЖ, достаточно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей второй линии лечения. Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI может стать достойной альтернативой существующему стандарту (рамуцирумаб + паклитаксел) у больных с остаточной нейротоксичностью или получавшим таксаны в первой линии лечения. При ее назначении необходимо тщательно взвешивать риски развития желудочно-кишечного кровотечения или перфорации.



Поступила / Received 16.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

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 Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г.* М.: МНИОИ; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
4. Vanhoef 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.
5. Kang Y.K., 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. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666–673. doi: 10.1093/annonc/mdn717.
6. 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.

7. 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.
8. 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. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1450–1457. doi: 10.1093/annonc/mdn166.
9. 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.
10. 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*. 2006;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
11. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Hofheinz R., Homann N., Rethwisch V., Probst S. 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. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
12. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S. et al. Perioperative Chemotherapy with Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel versus Fluorouracil or Capecitabine plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
13. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v38–v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
14. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki 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(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
15. 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.
16. Ford H.E., 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.
17. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.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.
18. 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.
19. 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.
20. 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 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.
21. 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. *Target Oncol*. 2018;13(2):227–234. doi: 10.1007/s11525-018-0562-5.
22. Klempner 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 Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist*. 2019;24(4):475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
23. 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. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.
24. Kawamoto Y., Yuki S., Sawada K., Nakamura M., Muto O., Sogabe S. et al. Results of a Phase II Trial of Ramucirumab Plus Irinotecan as Second-Line Treatment for Patients with Advanced Gastric Cancer (HGCSG 1603). *J Clin Oncol*. 2021;39(3 Suppl):217. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.217.
25. Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucirumab 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.
26. Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Etrrich T.J., Lordick F. et al. FOLFIRI Plus Ramucirumab versus Paclitaxel plus Ramucirumab as Second-Line Therapy for Patients with Advanced or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with or without Prior Docetaxel: Results from the Phase II RAMIRIS Study of the AIO. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl):4514–4514. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.
27. Titova T., Besova N., Artamonova E., Perminova E. Clinical Experience: Ramucirumab with FOLFIRI/XELIRI as a Second Line for Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Poster. Ann Oncol*. 2019;30(suppl_4):v253–v324. doi: 10.1093/annonc/mdz155.266.
28. Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Баргова С.Г., Обаревич Е.К. и др. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиридинами во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. *Медицинский совет*. 2019;(10):100–109. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-100-109.
29. 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. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
30. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R. et al. Ramucirumab versus Placebo in Combination with Second-Line FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma that Progressed during or after First-Line Therapy with Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
31. Okines A.F., Asghar U., Cunningham D., Ashley S., Ashton J., Jackson K. et al. Rechallenge with Platinum Plus Fluoropyrimidine +/- Epirubicin in Patients with Oesophagogastric Cancer. *Oncology*. 2010;79(1–2):150–158. doi: 10.1159/000322114.
32. 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.
33. Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H., Park K.W., Lee J., Lee S.H. et al. Salvage Chemotherapy with Irinotecan, 5-Fluorouracil and Leucovorin for Taxane- and Cisplatin-Refractory, Metastatic Gastric Cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1850–1854. doi: 10.1038/sj.bjc.6602575.
34. 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/COC.0b013e31815878a2.
35. 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.
36. Ramaswamy A., Ostwal V., Gupta K., Simha V., Toshniwal A., Shetty N. et al. Modified 5-Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan as a Feasible and Efficacious Second-Line Chemotherapeutic Regimen in Advanced Gastric Cancers. *South Asian J Cancer*. 2018;7(4):219–222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17.
37. 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.2017.17e16.
38. Refolo M.G., Lotesoriere C., Lolli I.R., Messa C., D'Alessandro R. Molecular Mechanisms of Synergistic Action of Ramucirumab and Paclitaxel in Gastric Cancers Cell Lines. *Sci Rep*. 2020;10(1):7162. doi: 10.1038/s41598-020-64195-x.
39. Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Трякин А.А., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В. и др. 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.

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.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNIOL; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.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.K., 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. *Ann Oncol.* 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. *J Clin Oncol.* 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. *Ann Oncol.* 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.* 2006;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
- Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Hofheinz R., Homann N., Rethwisch V., Probst S. 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. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
- Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S. et al. Perioperative Chemotherapy with Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel versus Fluorouracil or Capecitabine plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v38–v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
- Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki 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(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- 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.
- Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., Janowitz T., Coxon F.Y., Wadley 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 D.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 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.
- 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. *Target Oncol.* 2018;13(2):227–234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5.
- Klempner 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 Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2019;24(4):475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
- Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukal'chuk D.Yu. et al. Tolerance of Ramucirumab 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.
- Kawamoto Y., Yuki S., Sawada K., Nakamura M., Muto O., Sogabe S. et al. Results of a Phase II Trial of Ramucirumab Plus Irinotecan as Second-Line Treatment for Patients with Advanced Gastric Cancer (HGCSG 1603). *J Clin Oncol.* 2021;39(3 Suppl):217. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.217.
- Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucirumab 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.
- Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurk E., Etrich T.J., Lordick F. et al. FOLFIRI Plus Ramucirumab versus Paclitaxel plus Ramucirumab as Second-Line Therapy for Patients with Advanced or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with or without Prior Docetaxel: Results from the Phase II RAMIRIS Study of the AIO. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):4514–4514. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.
- Titova T., Besova N., Artamonova E., Perminova E. Clinical Experience: Ramucirumab with FOLFIRI/XELIRI as a Second Line for Patients with Metastatic Gastric Cancer. Poster. *Ann Oncol.* 2019;30 (suppl_4):v253–v324. doi: 10.1093/annonc/mdz155.266.
- Besova N.S., Titova T.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Bagrova S.G., Obarevich E.S. et al. Results of the Use of Ramucirumab in Combination with Irinotecan and Fluoropyrimidines in the Second-Line Chemotherapy for Disseminated Gastric Cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(10):100–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-100-109.
- Therasse P., Arbuik 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. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
30. Taberero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R. et al. Ramucirumab versus Placebo in Combination with Second-Line FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma that Progressed during or after First-Line Therapy with Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
 31. Okines A.F., Asghar U., Cunningham D., Ashley S., Ashton J., Jackson K. et al. Rechallenge with Platinum Plus Fluoropyrimidine +/- Epirubicin in Patients with Oesophagogastric Cancer. *Oncology.* 2010;79(1–2):150–158. doi: 10.1159/000322114.
 32. 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.
 33. Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H., Park K.W., Lee J., Lee S.H. et al. Salvage Chemotherapy with Irinotecan, 5-Fluorouracil And leucovorin for Taxane- and Cisplatin-Refractory, Metastatic Gastric Cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(10):1850–1854. doi: 10.1038/sj.bjc.6602575.
 34. 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/COC.0b013e31815878a2.
 35. 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.
 36. Ramaswamy A., Ostwal V., Gupta K., Simha V., Toshniwal A., Shetty N. et al. Modified 5-Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan as a Feasible and Efficacious Second-Line Chemotherapeutic Regimen in Advanced Gastric Cancers. *South Asian J Cancer.* 2018;7(4):219–222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17.
 37. 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.
 38. Refolo M.G., Lotesoriere C., Lolli I.R., Messa C., D'Alessandro R. Molecular Mechanisms of Synergistic Action of Ramucirumab and Paclitaxel in Gastric Cancers Cell Lines. *Sci Rep.* 2020;10(1):7162. doi: 10.1038/s41598-020-64195-x.
 39. Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Tryakin A.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V. et al. Analysis of Prognostic Factors for Survival in the Russian Population of Patients with Disseminated Gastric Cancer, Who Received Ramucirumab as Secondline Therapy in the RAMSELGA Trial. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):165–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

Информация об авторах:

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ 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; ORCID: 0000-0002-1693-0523; besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ 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; ORCID: 0000-0002-5039-6360; tatiana.titovadoc@gmail.com

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ 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; ORCID: 0000-0003-0428-260X; atryakin@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ 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; ORCID: 0000-0001-7728-9533; artamonovaE@mail.ru

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ 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; ORCID: 0000-0001-9885-3922, obarevich@list.ru

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

Калинин Алексей Евгеньевич, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 НИИ 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; ORCID: 0000-0001-7457-3889, main2001@inbox.ru

Стилиди Иван Сократович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины хирургического факультета, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166, stylidi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia S. Besova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 2 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov; Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-1693-0523; besovans@mail.ru

Tatiana A. Titova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 1 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov,

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5039-6360; tatiana.titovadoc@gmail.com

Aleksey A. Tryakin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 2 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-0428-260X; atryakin@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 1 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7728-9533; artamonovaE@mail.ru

Ekaterina S. Obarevich, Oncologist of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 2 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9885-3922; obarevich@list.ru

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Stepanovskoe, Krasnogorsk district, Moscow region, 143423, Russia; sdaniel@mail.ru

Oleksiy E. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Senior Researcher of the Oncology Department No. 6 of Surgical Methods of Treatment of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7457-3889; main2001@inbox.ru

Ivan S. Stilidi, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Care of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; stylidi@yandex.ru