

Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамуцирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка

Н.С. Бесова¹✉, ORCID: 0000-0002-1693-0523, besovans@mail.ru

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

А.Е. Калинин¹, ORCID: 0000-0001-7457-3889, main2001@inbox.ru

В.А. Шаленков¹, ORCID: 0000-0002-0884-561X, do71@yandex.ru

И.С. Стилиди^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-0493-1166, stylidi@yandex.ru

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

Резюме

По данным мировой статистики, рак желудка (РЖ) среди злокачественных новообразований занимает 5-е место по заболеваемости и 3-е – по смертности. Значительную часть больных составляют пациенты пожилого возраста, доля которых в реальной клинической практике может достигать 60%. Рамуцирумаб входит в число стандартов лекарственной терапии второй линии как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. Целесообразность назначения рамуцирумаба пациентам с диссеминированным РЖ пожилого возраста и его удовлетворительная переносимость показаны при подгрупповом анализе исследований REGARD и RAINBOW. Применение паклитаксела, входящего в стандартные режимы 1-й линии лечения, может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью – побочным эффектом производных платины. В связи с этим в качестве терапии 2-й линии начато изучение эффективности комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI. В статье представлен клинический случай достижения частичного эффекта на 2-й линии лечения рамуцирумабом с режимом FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка при регистрации бурного прогрессирования после 4 курсов химиотерапии 1-й линии в режиме XELOX. Переносимость 2-й линии была приемлемой: наблюдались астения 1-й ст., стоматит 1–2-й ст., нейтропения 3-й ст., в связи с чем доза иринотекана была редуцирована до 165 мг/м². К июню 2021 г. проведено 10 28-дневных циклов лечения, которое продолжается. Длительность контроля заболевания на 2-й линии лечения составила 11+ мес., из них 9+ мес. – на фоне лекарственной терапии в режиме FOLFIRI с рамуцирумабом.

Ключевые слова: рак желудка, пожилой пациент, FOLFIRI, рамуцирумаб, вторая линия лечения

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Калинин А.Е., Шаленков В.А., Стилиди И.С. Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамуцирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка. *Медицинский совет*. 2021;(9):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-130-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case report of partial response on second line with Ramucirumab and FOLFIRI in treatment of 74 year old male with metastatic HER2-negative gastric adenocarcinoma

Natalia S. Besova¹✉, ORCID: 0000-0002-1693-0523, besovans@mail.ru

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

Aleksey E. Kalinin¹, ORCID: 0000-0001-7457-3889, main2001@inbox.ru

Vaslily A. Shalencov¹, ORCID: 0000-0002-0884-561X, do71@yandex.ru

Ivan S. Stilidi^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-0493-1166, stylidi@yandex.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

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

According to the data of the world statistics, gastric cancer (GC) occupies the 5th place by morbidity and the 3rd one by mortality among malignant neoplasms. A significant proportion of patients are elderly patients, the proportion of which in real clinical practice can reach up to 60%. Ramucirumab is among the standards of second-line drug therapy both in monotherapy and in combination with paclitaxel. The feasibility of prescribing ramucirumab to patients with disseminated cancer of the elderly and its satisfactory tolerability is shown in a subgroup analysis of the REGARD and RAINBOW studies. The use of paclitaxel, included in the standard first-line regimens, may be limited by persistent neurotoxicity, a side effect of platinum derivatives. In this regard, the effectiveness of the combination of ramucirumab with the FOLFIRI regimen as a second-line therapy began to be studied. The article presents a clinical case of achieving a partial effect on the second-line therapy with ramucirumab with FOLFIRI regimen in a 74-year-old patient with HER2-negative gastric adenocarcinoma while registering rapid progression after 4 courses of first-line chemotherapy in XELOX regimen. Tolerability of the second line was acceptable: asthenia grade 1, stomatitis grade 1-2, neutropenia grade 3 were observed, so the irinotecan dose was reduced to 165 mg/m². By June 2021, there were 10 28-day cycles of treatment, which is ongoing. The duration of disease control in the second line therapy was 11+ months, of which 9+ months – on the background of FOLFIRI regimen drug therapy with ramucirumab.

Keywords: gastric cancer, elderly patient, FOLFIRI, ramucirumab, second-line therapy

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Kalinin A.E., Shalenkov V.A., Stilidi I.S. Case report of partial response on second line with Ramucirumab and FOLFIRI in treatment of 74 year old male with metastatic HER2-negative gastric adenocarcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-130-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) среди злокачественных новообразований входит в пятерку мировых лидеров, занимая 5-е место по заболеваемости, но 3-е – по смертности, согласно статистическим данным [1]. В Российской Федерации заболеваемость РЖ несколько ниже и находится на 7-м месте в структуре онкологической заболеваемости за 2019 г., составляя 5,7%, однако по показателю смертности РЖ несколько опережает мировой показатель, занимая 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2]. В России обращает на себя внимание высокий показатель запущенности: согласно статистическим данным, в 2019 г. РЖ занял 3-е место по среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.), при этом 45,8% больных с впервые выявленным заболеванием умерло в течение первого года с момента установления диагноза [3].

Неудовлетворительные эпидемиологические показатели стимулируют постоянный поиск новых противоопухолевых лекарственных препаратов и их комбинаций с целью повышения эффективности лечения и увеличения выживаемости больных.

При диссеминированном раке желудка (дРЖ) без гиперэкспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста человека 2-го типа (HER2) или амплификации гена HER2/neu практически единственным методом лечения является лекарственная терапия. Наиболее распространенным стандартом первой линии лечения являются двухкомпонентные режимы химиотерапии (дуплеты) фторпиримидинов в комбинации с производными платины [4–7] или иринотеканом [8, 9].

Успешной оказалась попытка повышения эффективности химиотерапии 1-й линии путем усиления стандартного дуплета третьим препаратом – доцетакселом. Согласно данным международного мультицентрового клинического исследования V325, трехкомпонентный

режим (триплет), представляющий собой комбинацию доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила (5-ФУ), в режиме непрерывной длительной инфузии (DCF) ненамного, но значимо превзошел стандартную комбинацию цисплатина с 5-ФУ по всем параметрам эффективности [10]. Добавление третьего компонента существенно повысило токсичность лечения, что породило ряд модификаций, но не помешало триплету стать стандартом 1-й линии лечения при дРЖ для определенного контингента пациентов.

Таргетная терапия ввиду низкой эффективности не нашла широкого применения при дРЖ. Единственным препаратом таргетной терапии, вошедшим в стандарты 1-й линии лечения, стал трастузумаб. Результаты международного мультицентрового рандомизированного клинического исследования TOGA [11] сделали назначение трастузумаба в комбинации с платино-фторпиримидиновым дуплетом обязательным при дРЖ с гиперэкспрессией рецепторов HER2.

Повышение эффективности 1-й линии лечения привело к увеличению, пусть и незначительному, продолжительности жизни больных и повышению ее качества, что сделало возможным проведение лекарственной терапии 2-й линии и увеличило частоту ее назначения.

В рандомизированных клинических исследованиях были доказаны целесообразность и эффективность 2-й линии лечения по сравнению с оптимальной симптоматической терапией. Как правило, назначали препараты, не входившие в состав терапии 1-й линии, в монорежиме: иринотекан, доцетаксел, паклитаксел. При этом в процессе исследования была доказана их равная эффективность: медианы общей выживаемости (ОВ) составили 4,0–8,4, 5,2, 9,5 мес. для иринотекана, доцетаксела и паклитаксела соответственно [12–15].

Качественно новым этапом в развитии 2-й линии лечения стало внедрение в клиническую практику ингибитора рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2) рамудирумаба. Препарат обладал

не только самостоятельной противоопухолевой эффективностью, согласно исследованию REGARD [16], но и значимо повышал эффективность паклитаксела во 2-й линии лечения в исследовании RAINBOW [17], что привело к включению рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом в стандарты терапии 2-й линии при ДРЖ.

Значительную часть больных ДРЖ составляют пациенты пожилого возраста. По данным регистра SEER, в США в период 1975–2014 гг. было выявлено 157 258 случаев заболевания РЖ, средний возраст заболевших составил 67,4 года: у женщин – 69,6, у мужчин – 67,5. Более 90% случаев приходилось на возраст 45–85+ лет с максимумом у мужчин в возрасте 70–74 года (15,1%), у женщин – 85+ лет (17,9%) [18].

В итальянской провинции Кремона средний возраст пациентов с впервые диагностированным РЖ составил 73 года у мужчин и 78 лет у женщин [19].

В мультицентровом анализе результатов применения 2-й линии лечения в реальной клинической практике Италии пожилые пациенты составили 31,8% от всей популяции [20].

Категория больных пожилого возраста является чрезвычайно гетерогенной популяцией, требующей специальной гериатрической оценки перед назначением лекарственной терапии в связи с повышенным риском развития тяжелых побочных эффектов лечения. Эта категория пациентов в целом, как правило, ограниченно представлена в рандомизированных клинических исследованиях, включающих только часть больных пожилого возраста, которые находятся в хорошем функциональном статусе, не страдают полиморбидностью, полипрагмазией, без старческих синдромов, ведут активный образ жизни, т. е. пациентов, биологический возраст которых намного меньше.

Так, в клинические исследования рамуцирумаба REGARD и RAINBOW включали пациентов с ДРЖ с функциональным статусом по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты в возрасте 65 лет и старше составили 36% в исследовании REGARD и 37% – в исследовании RAINBOW. В то же время в рутинной клинической практике доля пациентов пожилого возраста, т. е. 65 лет и старше, составляет 60% [21].

При подгрупповом анализе результатов исследования REGARD в различных возрастных группах показано улучшение общей выживаемости пожилых пациентов, получавших рамуцирумаб во 2-й линии лечения, по сравнению с плацебо: у пациентов ≥ 65 лет медиана ОВ составила 5,2 против 3,5 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,48–1,08), у пациентов ≥ 70 лет – 5,9 против 3,8 мес. (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,44–1,23), у пациентов ≥ 75 лет – 9,3 против 3,8 мес. (ОР 0,59; 95% ДИ: 0,25–1,37) соответственно. При подгрупповом анализе исследования RAINBOW добавление рамуцирумаба к паклитакселу по сравнению с монотерапией паклитакселом также привело к увеличению общей выживаемости пожилого контингента больных: у пациентов ≥ 65 лет медиана ОВ составила 10,7 против 8,6 мес. (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,66–1,18), у пациентов ≥ 70 лет – 10,8 против 8,7 мес. (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,60–1,28), но у пациентов ≥ 75 лет медианы ОВ – 11 мес. – не отличались (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,47–2,01).

Наряду с увеличением общей выживаемости лечение рамуцирумабом сопровождалось и увеличением выживаемости без прогрессирования во всех возрастных подгруп-

пах. В исследовании REGARD при лечении рамуцирумабом по сравнению с плацебо в возрастной подгруппе ≥ 65 лет медиана ВБП была 2,8 против 1,4 мес. (ОР 0,48; 95% ДИ: 0,32–0,72), у пациентов ≥ 70 лет – 2,1 против 1,4 мес. (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,92), у пациентов ≥ 75 лет – 2,8 против 1,4 мес. (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,19–0,95).

Аналогичные результаты были получены и при подгрупповом анализе исследования RAINBOW. Добавление рамуцирумаба к паклитакселу по сравнению с монотерапией паклитакселом также приводило к увеличению общей выживаемости без прогрессирования у пожилого контингента больных: у пациентов ≥ 65 лет медиана ВБП составила 4,6 против 2,9 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,55–0,94), у пациентов ≥ 70 лет – 4,7 против 2,9 мес. (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,47–0,97), у пациентов ≥ 75 лет – 4,2 против 2,8 мес. (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,33–1,47).

В обоих исследованиях токсичность ≥ 3 -й степени тяжести в возрастных подгруппах до 65 и старше 65 лет была сравнима. Следует отметить, что в исследовании RAINBOW частота нейтропении и лейкопении ≥ 3 -й степени тяжести относительно чаще регистрировались у лиц ≥ 65 лет вне зависимости от лечебной подгруппы [22].

Приводим клиническое наблюдение применения рамуцирумаба во 2-й линии лечения пожилого больного ДРЖ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 74 года, обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина в январе 2020 г. с жалобами на дискомфорт в эпигастриальной области, выраженную слабость, жидкий темный стул. В общем анализе крови гемоглобин 73 г/л. ECOG = 2, тяжесть состояния была обусловлена анемией.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в нижней трети тела желудка по задней стенке определялась массивная опухоль с глубоким изъязвлением, с прилежащей опухолевой инфильтрацией и подрытыми краями, опухоль диффузно контактно кровоточила (рис. 1). При эндоскопии установлено врастание опухоли в мышечный слой стенки желудка. Выполнена биопсия опухоли.

При гистологическом исследовании биоптата выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка,

● **Рисунок 1.** Кровотоочащая опухоль желудка
● **Figure 1.** Bleeding gastric tumor



иммуногистохимически (ИГХ) HER2-отрицательная, без микросателлитной нестабильности (MSS) и экспрессии PD-L1 (CPS = 0). При компьютерной томографии с внутривенным контрастированием данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов или об отдаленных метастазах не было получено. Таким образом, пациенту был установлен диагноз «рак тела желудка cT2N0M0».

На междисциплинарном консилиуме было принято решение о выполнении на 1-м этапе оперативного лечения.

28 января 2020 г. пациенту выполнена верхнесрединная лапаротомия, при ревизии париетальная брюшина гладкая, блестящая. На границе нижней трети тела и антрального отдела желудка пальпаторно определялась экзофитная опухоль размерами до 4,0 см, на висцеральной поверхности IV сегмента печени было выявлено образование до 0,5 см в диаметре. Выполнена биопсия образования со срочным гистологическим исследованием, согласно заключению которого морфологическая картина соответствовала метастазу аденокарциномы. Учитывая осложненное течение рака желудка, высокий риск рецидива кровотечения, необходимость проведения лекарственной терапии, пациенту были выполнены паллиативная дистальная субтотальная резекция желудка, резекция IV сегмента печени, лимфодиссекция D2.

При плановом гистологическом исследовании послеоперационного материала в ткани печени был подтвержден метастаз аденокарциномы, в стенке желудка – инфильтративно-язвенная опухоль, представленная разрастаниями аденокарциномы умеренной степени дифференцировки, прорастающей во все слои стенки желудка, врастающей в жировую клетчатку малого сальника и пенетрирующая в серозную оболочку (кишечный тип по P. Lauren). В 20 исследованных лимфатических узлах не обнаружены элементы опухолевого роста.

Таким образом, у больного установлен диагноз «рак тела желудка, метастазы в печени, стадия IV: pT4aN0M1».

Учитывая распространенность процесса, возраст, общее состояние по шкале ECOG = 2, клиренс креатинина менее 50 мл/мин, длительный период реабилитации после операции, пациенту была назначена 1-я линия химиотерапии по схеме XELOX с редукцией доз цитостатиков (оксалиплатин 100 мг/м² 1 р/день + капецитабин 1200 мг/м²/сут в 2 приема *per os* с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день).

При МРТ брюшной полости, выполненной перед началом лечения, данных о метастатическом поражении печени или наличии других отдаленных метастазов получено не было.

С 17 марта по 2 июня 2020 г. пациенту было проведено 4 курса химиотерапии по схеме XELOX. Несмотря на редукцию доз и улучшение общего состояния, больной перенес лечение с полинейропатией 2-й ст. тяжести, астенией 1-й ст., тромбоцитопенией 1-й ст., диареей 1-й ст.

При МРТ от 9 июня 2020 г., т. е. через 3 мес. лечения, выявлено прогрессирование заболевания – появление множественных метастазов в печени, контрольные: C7 – 1,5 см, C3 – 2,5 см (рис. 2).

Учитывая явления полинейропатии 2-й ст., была рекомендована 2-я линия лекарственной терапии по схеме FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м² + лейковорин 400 мг +

5-ФУ 400 мг/м² + 5-ФУ 2 400 мг/м² внутривенно 48 ч) + рамуцирумаб 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней.

По техническим причинам первые 3 введения прошли в режиме FOLFIRI без рамуцирумаба.

При контрольном МРТ от 25 августа 2020 г. после трех курсов терапии выявлена отрицательная динамика в рамках стабилизации (+13,5% по критериям RECIST 1.1, рис. 3): увеличение размеров контрольных очагов: в C3 до 2,8 см, в C7 – до 1,7 см. Учитывая стабилизацию болезни, поступление рамуцирумаба, лечение было продолжено согласно ранее намеченному плану, т. е. по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб, начатой 31 августа 2020 г.

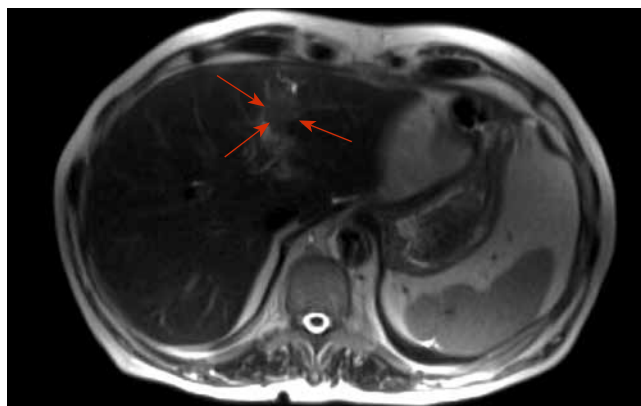
При контрольном обследовании после трех 28-дневных циклов по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб был зафиксирован частичный ответ.

При МРТ от 3 ноября 2020 г. выявлено, что в обеих долях печени сохраняются многочисленные метастазы, большинство из которых уменьшились, отдельные перестали определяться, размеры контрольных уменьшились: в C7 – до 0,7 см, в C3 – до 1,3 x 1,7 см (рис. 4).

На основании полученных данных пациенту было рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

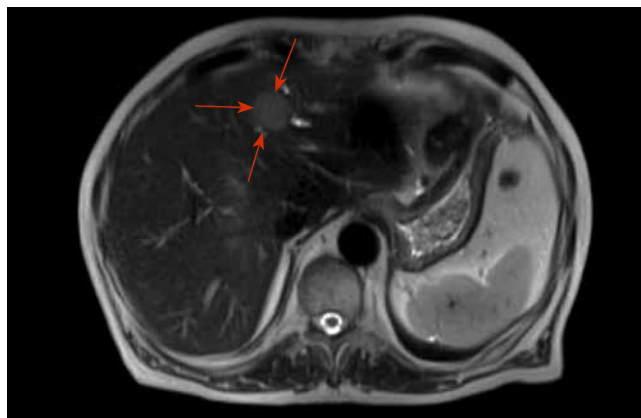
● **Рисунок 2.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 9 июня 2020 г.

● **Figure 2.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from June 9, 2020



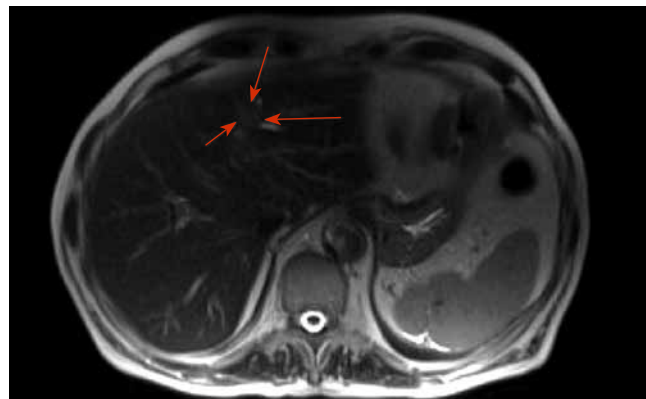
● **Рисунок 3.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 25 августа 2020 г.

● **Figure 3.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from August 25, 2020



● **Рисунок 4.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 3 ноября 2020 г.

● **Figure 4.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from November 3, 2020



К июню 2021 г. пациенту проведено 10 циклов лекарственной химиотерапии по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб.

При контрольной МРТ от 4 мая 2021 г. в обеих долях печени определяются немногочисленные нечеткие метастатические очаги, размеры контрольных: в С7 – до 0,7 см, в С3 – 1,3 x 1,2 см (рис. 5).

Пациент переносит лечение с астенией 1-й ст., стоматитом 1–2-й ст., нейтропенией 3-й ст., в связи с чем доза иринотекана была редуцирована до 165 мг/м², отмечается вынужденное клинически незначимое удлинение межкурсовых интервалов на 3–4 дня.

Таким образом, время до прогрессирования болезни на химиотерапии 1-й линии составило 3 мес., время до прогрессирования болезни на 2-й линии лекарственной терапии – 11+ мес., из них 9+ мес. – на фоне лечения рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI.

Несмотря на неблагоприятное течение заболевания, бурное прогрессирование процесса на терапии 1-й линии у пациента пожилого возраста, назначение рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения позволило добиться объективного эффекта и длительно контролировать заболевание.

ОБСУЖДЕНИЕ

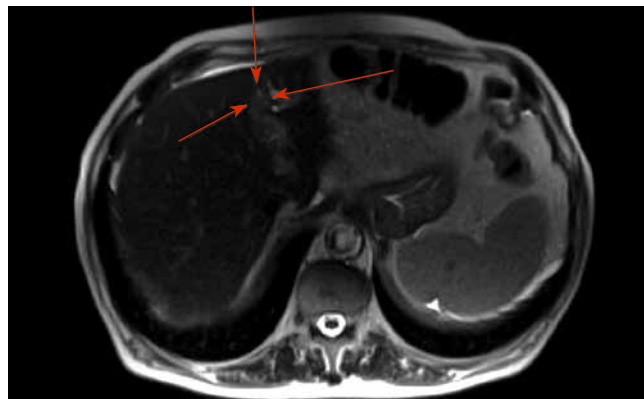
Пациент пожилого возраста обратился в лечебное учреждение по поводу аденокарциномы желудка в операбельной стадии с признаками хронического кровотечения из опухоли, в связи с чем на первом этапе лечения ему была выполнена операция. При ревизии органов брюшной полости был выявлен и морфологически верифицирован солитарный метастаз в печень, что сразу же изменило стадию распространенности процесса. Однако согласно и европейским рекомендациям¹ [23], и рекомендациям NCCN² в случаях осложненного течения РЖ с паллиативной целью допускается удаление первичной опухоли, что и было выполнено данному пациенту.

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.

● **Рисунок 5.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 4 мая 2021 г.

● **Figure 5.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from May 4, 2021



После операции по окончании периода реабилитации с учетом пожилого возраста пациенту была назначена 1-я линия химиотерапии в режиме XELOX с редукцией доз. Как показали результаты клинических исследований, монотерапия капецитабином в 1-й линии лечения пациентов дРЖ старше 70 лет уступает по эффективности комбинации XELOX [24], при этом редукция доз препаратов даже на 40% не приводит к снижению эффективности лечения, но уменьшает токсичность режима [25].

Об адекватности назначенных доз данному пациенту можно косвенно судить по наличию побочных эффектов химиотерапии. Несмотря на проведение всего 4 курсов лечения в режиме XELOX, у больного развилась нейротоксичность 2-й ст., отмечена тромбоцитопения 1-й ст. Учитывая выявленное прогрессирование болезни, встал вопрос о назначении 2-й линии лекарственной терапии.

Развитие терапии 2-й 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 паклитаксолом, назначение которой может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью и применением таксанов в 1-й линии лечения, что требует разработки альтернативных режимов. Комбинацией, не обладающей нейротоксичностью, является режим FOLFIRI, который достаточно активно изучается в качестве терапии 2-й линии при дРЖ, в т. ч. и при таксан-резистентных формах.

Комбинация рамуцирумаба с иринотеканом во 2-й линии лечения при дРЖ, апробированная в Японии [26], не достигла главной цели исследования, оказавшись недостаточно эффективной.

Согласно результатам ретроспективного анализа эффективности и токсичности 2-й линии лечения с включением рамуцирумаба после 1-й линии химиотерапии в режиме FLOT, эффективность комбинации рамуцирумаба в режиме FOLFIRI не уступала эффективности стандартной комбинации паклитаксела с рамуцирумабом (медианы ОВ составили соответственно 8,3 и 4,4 мес.), превосходя по выживаемости без прогрессирования: медианы ВБП составили 5,9 и 2,9 мес. (p = 0,05) соответственно [27].

В мультицентровом рандомизированном исследовании II фазы RAMIRIS [28] у пациентов с ДРЖ сравнили эффективность лекарственной терапии 2-й линии рамуцирумабом в комбинации с FOLFIRI и комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. Хотя авторам и не удалось получить улучшения медианы ОБ при назначении FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом по сравнению с комбинацией паклитаксела с рамуцирумабом, было достигнуто значимое увеличение медианы ВБП у пациентов, получивших ранее доцетаксел.

Целесообразность назначения рамуцирумаба пациентам ДРЖ пожилого возраста показана при подгрупповом анализе исследований REGARD и RAINBOW.

На основании вышеизложенного пациенту в качестве 2-й линии лечения был назначен режим FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом. Учитывая активизацию болезни, было решено начать химиотерапию с последующим присоединением рамуцирумаба после его поступления. Через 1,5 мес. лечения после проведения трех курсов FOLFIRI было отмечено пусть и незначительное, но увеличение объема опухолевых проявлений. Включение в режим лечения рамуцирумаба позволило добиться не только торможения роста опухоли, но даже частичного ответа, нарастающего по мере продолжения лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе схемы 2-й линии лечения необходимо учитывать характер, эффективность и переносимость 1-й линии, наличие кумулятивной токсичности и клинические факторы, такие как возраст больного, ECOG-статус, сопутствующие заболевания, их число и тяжесть. Это позволяет, с одной стороны, улучшить показатели ОБ за счет назначения оптимального режима терапии, с другой – предотвратить назначение неэффективного и токсичного лечения с возможным ухудшением качества жизни. Пожилые больные требуют особенно тщательной оценки состояния и функциональных резервов организма для подбора адекватных комбинаций с адаптацией доз лекарственных препаратов, что позволяет уменьшить токсичность терапии без снижения ее эффективности.

Рамуцирумаб является обязательным компонентом 2-й линии лечения пациентов ДРЖ, повышающим эффективность химиотерапии, хорошо переносимым и не имеющим возрастных ограничений.

Поступила / Received 03.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021



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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNI OI; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
- 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.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2019*. Moscow: MNI OI; 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 Naïve Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8): 1450–1457. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).

17. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
18. Milano A.F. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973–2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med.* 2019;48(1):5–23. <https://doi.org/10.17849/insm-48-1-1-19.1>.
19. Donida B. M., Tomasello G., Ghidini M., Buffoli F., Grassi M., Liguigli W. et al. Epidemiological, Clinical and Pathological Characteristics of Gastric Neoplasms in the Province of Cremona: the Experience of the First Population-Based Specialized Gastric Cancer Registry in Italy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5366-1>.
20. Fanotto V., Fornaro L., Bordonaro R., Rosati G., Rimassa L., Di Donato S. et al. Second-Line Treatment Efficacy and Toxicity in Older vs. Non-Older Patients with Advanced Gastric Cancer: A Multicentre Real-World Study. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(4):591–597. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.11.009>.
21. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse S.F. et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2013*. Bethesda: National Cancer Institute; 2016. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013.
22. Muro K., Cho J.Y., Bodoky G., Goswami C., Chao Y., Dos Santos L.V. et al. Age does Not Influence Efficacy of Ramucirumab in Advanced Gastric Cancer: Subgroup Analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(4):814–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.14007>.
23. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
24. Hwang I.G., Ji J.H., Kang J.H., Lee H.R., Lee H.Y., Chi K.C. et al. A Multi-Center, Open-Label, Randomized Phase III Trial of First-Line Chemotherapy with Capecitabine Monotherapy versus Capecitabine plus Oxaliplatin in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(3):170–175. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.01.002>.
25. Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., Waters J.S., Petty R., Allmark C. et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy with Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control among Older and Frail Patients with Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;e210848. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0848>.
26. 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 (HGCSCG 1603). *J Clin Oncol.* 2021;39(3 Suppl):217. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.217.
27. 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. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.03.10>.
28. Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Ettrich 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.

Информация об авторах:

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2, 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; besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-онколог 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; tatiana.titovadoc@gmail.com

Калинин Алексей Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) 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; main2001@inbox.ru

Шаленков Василий Александрович, к.м.н., врач-онколог отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) 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; do71@yandex.ru

Стилиди Иван Сократович, академик 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; stylidi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia S. Besova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; besovans@mail.ru

Tatiana A. Titova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1, Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; tatiana.titovadoc@gmail.com

Aleksey E. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Surgical Treatment Methods No. 6 (Abdominal Oncology), Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; main2001@inbox.ru

Vasily A. Shalenkov, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Surgical Treatment Methods No. 6 (Abdominal Oncology), Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; do71@yandex.ru

Ivan S. Stilidi, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Surgical Faculty, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; stylidi@yandex.ru