

Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России

Н.С. Бесова^{✉1}, ORCID:
0000-0002-1693-0523
e-mail: besovans@mail.ru,
Т.А. Титова¹
Е.В. Артамонова¹
Д.Л. Строяковский²

Е.В. Перминова²
Д.Ю. Юкальчук³
Д.М. Пономаренко³
Н.П. Беляк⁴
Р.В. Орлова⁴
Г.М. Телетаева⁵

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

А.Ю. Пывышев¹⁰
М.И. Андриевских¹¹
А.А. Трякин¹
И.С. Стилиди¹

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

² Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

³ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32

⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

⁶ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

⁷ Группа компаний «Медси»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71

⁸ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Научного медицинского исследовательского центра радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4

⁹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

¹⁰ Округная клиническая больница; 628012, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

¹¹ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

Резюме

Введение. Рамуцирумаб – моноклональное антитело, ингибирующее рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2). Целью исследования являлся анализ результатов применения рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка в реальной клинической практике России. **Методы.** В анализ были включены ретроспективные данные из 11 онкологических центров. Оценена специфическая токсичность. **Результаты:** во второй линии лечения рамуцирумаб был назначен 163 больным: в монорежиме – 17, в комбинации с паклитакселом – 104, в комбинации с режимами на основе иринотекана – 42 пациентам. Специфическая для рамуцирумаба токсичность (любой степени) была представлена: носовыми кровотечениями (39,2%), протеинурией > 1 г/день (4,9%), артериальной гипертензией (68%), токсичность 3–4-й степени – кровотечениями (4,3%), гастроинтестинальными перфорациями (2,4%), венозными тромбозами (3,6%) и ишемией головного мозга (0,6%), лечение прекращено из-за токсичности у 15 больных (9,2%).

Заключение. Полученные данные соответствуют результатам рандомизированных исследований. Рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами демонстрирует высокую активность, приемлемую токсичность, может быть рекомендован для практического применения и дальнейшего изучения в сравнительных рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: рамуцирумаб, рак желудка, вторая линия лечения, паклитаксел, иринотекан

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Беляк Н.П., Орлова Р.В., Телетаева Г.М., Ратнер Е.Ю., Мочалова А.С., Гордеева О.О., Жабина А.С., Гамаюнов С.В., Смолин А.В., Пывышев А.Ю., Андриевских М.И., Трякин А.А., Стилиди И.С. 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.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tolerance of ramucirumab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia

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

T.A. Titova¹
E.V. Artamonova¹
D.L. Stroyakovskiy²

E.V. Perminova²
D.Yu. Yukalchuk³
D.M. Ponomarenko³

N.P. Belyak⁴
R.V. Orlova⁴
G.M. Teletaeva⁵

E.Yu. Ratner⁶
A.S. Mochalova⁷
O.O. Gordeeva¹

A.S. Zhabina⁵
S.V. Gamayunov⁸
A.V. Smolin⁹

A.Yu. Povyshev¹⁰
M.I. Andrievskikh¹¹
A.A. Tryakin¹

I.S. Stilidi¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

² Moscow City Oncology Hospital No. 62; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia

³ Regional Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁴ City Clinical Oncology Center; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia

⁵ Petrov National Medical Cancer Research Centre, 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

⁶ Tatarstan Regional Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

⁷ Medsi Group; 71 Tamanskaya St., Moscow, 123103, Russia

⁸ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3 Gospitalnaya Pl., Moscow, 105094, Russia

¹⁰ District Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous District - Yugra, Tyumen District, 628012, Russia

¹¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

Abstract

Introduction: Ramucirumab (Ram), a human IgG 1 antibody against vascular endothelial growth factor receptor 2. This multicenter retrospective study aims to reviewed the results of Ram-based therapy as second-line treatment in patients with advanced gastric cancer in a real-life setting. **Methods:** it was an observational, retrospective study carried out in 11 Russian hospitals. Endpoints included safety, overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR). **Results:** 163 patients were included. Ram was used as the second- line in 166 combined with weekly paclitaxel (PTX) in 104 patients or irinotecan-based chemotherapy (mostly FOLFIRI) in 42 patients and as monotherapy in 17 patient. In second line VEGF-related toxicity (all grades) included epistaxis (39,2%), proteinuria >1g/day (4.9%), and arterial hypertension (68%); grade 3-4 toxicity was bleeding (4.3%), perforation (2,4%), venous thrombosis (6,13%) and brain ischemia (0.6%, grade 5). 15 patients (9,2%) discontinued therapy due to toxicity.

Conclusion: These real-life efficacy data of ramucirumab are in line with previous randomized trials. Ramucirumab is well tolerated in daily clinical practice.

Keywords: ramucirumab, gastric cancer, irinotecan, fluoropyrimidine adenocarcinoma, second line treatment

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukal'chuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Belyak N.P., Orlova R.V., Teletaeva G.M., Ratner E.Yu., Mochalova A.S., Gordeeva O.O., Zhabina A.S., Gamayunov S.V., Smolin A.V., Povyshev A.Yu., Andrievskikh M.I., Tryakin A.A., Stilidi I.S. Tolerance of ramucirumab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2019;(19):104-113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.

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

ВВЕДЕНИЕ

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

В России в 2017 г. РЖ занял 6-е место (6,0%) в общей структуре онкологической заболеваемости (стр. 4) и 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2].

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

Основным методом лечения больных диссеминированным РЖ является комбинированная лекарственная терапия на основе фторпиримидинов в сочетании с

производными платины [4–7] или иринотекана [8, 9] (дуплеты). Доказано, что добавление доцетаксела к комбинации фторпиримидинов с платиновыми производными повышает эффективность лечения [10], наиболее распространенным является режим FLOT (24-часовая инфузия 5-фторурацила + оксалиплатин + доцетаксел) [11]. Комбинация химиотерапии (ХТ) с таргетными препаратами оказалась успешной только при опухолях с экспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста 2-го типа (HER2). Трастузумаб в комбинации с цисплатином и капецитабином или 5-фторурацилом при HER2-позитивном РЖ позволил увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) больных с 11,1 до 13,8 мес. [12].

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

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение общей выживаемости больных. Стандартом является монотерапия препаратами, не вошедшими в состав первой линии лечения, такими как иринотекан, доцетаксел, паклитаксел, эффективность которых одинакова [13–16]. Единственным таргетным препаратом с доказанной эффективностью во второй линии лечения больных дРЖ стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2) рамуцирумаб [17]. Его комбинация с паклитакселем по эффективности превзошла паклитаксел в монорежиме [18]. Сводные результаты клинического исследования рамуцирумаба представлены в *таблице 1*.

- **Таблица 1.** Результаты клинических исследований рамуцирумаба во второй линии лечения больных дРЖ
- **Table 1.** Results of clinical studies of ramucirumab in the second-line therapy in patients with dGC

	REGARD (Fuchs C.S., et al., 2014) [17]		RAINBOW (Wilke H., et al., 2014) [18]	
	Оптимальная симптоматическая терапия	Рамуцирумаб	Паклитаксел	Паклитаксел + рамуцирумаб
МВБП*, мес.	1,3	2,1	2,9	4,4
МОВ**, мес.	3,8	5,2	7,4	9,6

*Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни.
**Медиана общей выживаемости больных.

Неоангиогенезу принадлежит важная роль в опухолевой прогрессии. В нормальных тканях ангиогенез обеспечивает репродукцию, развитие и репарацию тканей. В опухолевой ткани формируется патологическая, функционально неполноценная сосудистая сеть, которая не обеспечивает адекватную доставку кислорода, что усугубляет гипоксию, постоянно стимулируя выработку сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гиперэкспрессию рецепторов к нему (VEGFR) в ткани опухоли. Показано, что высокие уровни VEGF и VEGFR коррелируют с ускорением темпа роста опухоли, увеличением ее метастатического потенциала, что является негативным фактором прогноза выживаемости больных.

Ключевую роль в неоангиогенезе играет VEGFR-2 [19]. Как показали доклинические исследования, ингибирование VEGF, VEGFR-2 или их сигнальных путей приводит к подавлению роста опухоли [20].

Рамуцирумаб – моноклональное антитело, которое селективно с высокой степенью аффинности связывается с VEGFR-2, блокируя, таким образом, соединение всех лигандов VEGF с этой мишенью [21, 22].

Согласно результатам I фазы клинических испытаний, дозолимитирующими видами токсичности рамуцирумаба при еженедельном введении в дозе от 2 до 16 мг/кг являются артериальная гипертензия (при дозах 10 мг/кг/нед. и 16 мг/кг/нед.) и тромбоз глубоких вен при дозе

16 мг/кг/нед., максимально переносимая еженедельная доза составила 13 мг/кг. При введении рамуцирумаба в дозе 6–10 мг/кг каждые 2 недели или в дозе 15–20 мг/кг каждые 3 недели дозолимитирующих видов токсичности не было отмечено, максимально переносимая доза не была определена. Период полувыведения рамуцирумаба в равновесном состоянии при введении 1 раз в 2 недели в дозах 8–16 мг/кг колеблется от 200 до 300 часов (8,3–12,5 сут.) [21].

Для дальнейших клинических испытаний был рекомендован 2-недельный режим введения препарата по 6–8 мг/кг. Разовая доза 8 мг/кг, вводимая каждые 2 недели, и была применена в последующих международных клинических исследованиях.

Одной из общих проблем рандомизированных исследований является достаточно строгий отбор пациентов. Кроме того, многоцентровые международные клинические исследования представляют в основном усредненные результаты для всей когорты испытуемых, и эти данные не всегда сопоставимы с результатами, полученными в конкретной стране (популяции). Именно поэтому в настоящее время в мире все шире проводятся наблюдательные исследования, позволяющие оценить эффективность и переносимость препарата в конкретной неотобранной популяции пациентов.

В настоящее время опубликованы результаты практического применения рамуцирумаба в Италии [23] и США [24].

Целью настоящей работы является анализ переносимости рамуцирумаба в составе второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (дРЖ) в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно была собрана информация о 190 больных, получивших рамуцирумаб в различных учреждениях здравоохранения России: 1 больной получал рамуцирумаб в составе 1-й линии лечения, в составе 2-й линии лечения рамуцирумаб был назначен 166 пациентам, в составе 3-й линии – 16 и в составе 4-й линии – 6 больным.

В данный анализ включено 163 больных дРЖ (*табл. 2*), получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во второй линии лечения в составе одной из схем:

- рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + паклитаксел по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждого 28-дневного цикла (n = 104);
- рамуцирумаб + иринотекан с фторпиримидинами в двух вариантах: рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + Лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м²) в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла (n = 36, т. е. 85,7% больных) или рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1-й и 8-й дни цикла + XELIRI (иринотекан 200 мг/м² 90 мин в 1-й день + капецитабин по 1500 мг/м² в сутки в два приема в дни 1–14) с повторяемостью каждый 21 день (n = 4, т. е. 9,5%); 1 пациент получил иринотекан с цисплатином и 1 – в монорежиме;

● **Таблица 2.** Рамуцирумаб во 2-й линии лечения при дРЖ. Характеристика больных (n = 163)

● **Table 2.** Ramucirumab in the second-line therapy for dGC. Characteristics of patients (n = 163)

Характеристики		Режим второй линии			Всего
		Рам + Пакли	Рам + FOLFIRI	Рам монорежим	
		n = 104 (%)	n = 42 (%)	n = 17 (%)	n = 163 (%)
Возраст: медиана (min-max)		53,0 (20-78)	54,9 (26-72)	56,5 (45-64)	
Пол	мужской	63 (60,6)	24 (57,1)	10 (58,8)	97 (59,5)
	женский	41 (39,4)	18 (42,49)	7 (41,2)	66 (40,5)
ECOG	0	16 (15,4)	6 (14,2)	5 (29,4)	27 (16,5)
	1	72 (69,2)	27 (64,3)	9 (52,9)	108 (66,2)
	2	16 (15,4)	9 (21,4)	3 (17,6)	28 (17,2)
Локализация первичной опухоли	Желудок	91 (87,5)	31 (73,8)	11 (64,7)	133 (81,6)
	Кардиоэзофагеальный переход	13 (12,5)	11 (26,2)	6 (35,3)	30 (18,4)
Наличие первичной опухоли	Есть	58 (55,8)	27 (64,3)	8 (47,1)	93 (57,0)
	Нет	46 (44,2)	15 (35,7)	9 (52,9)	70 (42,9)
Степень дифференцировки аденокарциномы	Высокая или умеренная	20 (19,2)	10 (23,8)	4 (23,5)	34 (20,8)
	Низкая	49 (47,1)	10 (23,8)	7 (41,2)	66 (40,4)
	Перстневидноклеточный рак	35 (33,7)	22 (52,4)	6 (35,3)	63 (38,6)
Число зон метастазирования	1-2	77 (74,0)	23 (54,8)	8 (47,1)	108 (66,2)
	3 и более	27 (26,0)	19 (45,2)	9 (52,9)	55 (33,8)
Зоны отдаленного метастазирования	Брюшина	61 (58,7)	31 (73,8)	10 (58,8)	102 (62,6)
	Асцит ± плеврит	42 (40,4)	24 (57,1)	9 (52,9)	75 (46,0)
	Забрюшинные л/у	40 (38,5)	14 (33,3)	8 (47,1)	62 (38,0)
	Печень	27 (26,0)	13 (31,0)	5 (29,4)	45 (27,6)
	Легкие	12 (11,5)	8 (19,0)	4 (23,5)	24 (14,7)
	Периферические л/у	12 (11,5)	4 (9,5)	9 (52,9)	25 (15,3)
	Яичники	12 (12,5)	6 (14,3)	2 (11,8)	20 (12,2)
	Кости	10 (9,6)	3 (7,1)	0	13 (7,9)
	Мягкие ткани	8 (7,7)	2 (7,1)	0	10 (6,1)
	Селезенка	2 (1,9)	0	0	2 (1,2)
	Головной мозг	0	1 (2,4)	0	1 (0,6)
Режим первой линии	Монотерапия	3 (2,9)	4 (9,5)	0	7 (4,3)
	2-компонентный	66 (63,5)	12 (28,6)	5 (29,4)	83 (50,9)
	3-компонентный	35 (33,6)	26 (61,9)	12 (70,5)	73 (44,8)
	Таксаны в первой линии	19 (18,3)	27 (64,3)	6 (35,3)	52 (31,9)

■ рамуцирумаб в монорежиме вводили внутривенно в виде 1-часовой инфузии в дозе 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждого 28-дневного цикла (n = 17).

Лечение продолжали до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

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

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандартами¹, для анализа были собраны сведения о специфической токсичности рамуцирумаба как наиболее значимого для клинической работы с антиангиогенными препаратами фактора.

Оценка эффективности лечения выполнялась каждые два 28-дневных цикла согласно критериям RECIST v.1.1 [25] 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 ХТ 2-й 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 ХТ 2-й линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплана – Майера, регрессионный анализ – модели Cox.

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

Следует отметить широкий возрастной диапазон включенных в исследование больных (от 20 до 78 лет), преобладание в характеристике пациентов неблагоприятных для прогноза эффективности терапии рамуцирумабом клинических факторов [27]: ECOG = 2 (17,2%), ECOG = 1 (66,2%), наличие первичной опухоли (57,0%), высокую частоту (у 79% больных) низкодифференцированного (40,4%) или перстневидноклеточного (38,6%) рака, обширное распространение опухолевого процесса (у 33,8% больных), поражение брюшины (в 62,6% случаев), наличие асцита (у 46% пациентов).

Почти половине больных (44,8%) в 1-й линии лечения была проведена трехкомпонентная ХТ, монокимioterapia в первой линии была назначена только в 4% случаев. У трети больных (31,9%) в состав ХТ первой линии были включены таксаны, максимальное число больных, получивших таксаны в 1-й линии ХТ (64,1%), выявлено в группе лечения рамуцирумабом с режимами, содержащими иринотекан.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценена у 163 пациентов. В целом объективный эффект (ОЭ) был зарегистрирован у 36 из 163 больных (22,1%): полная регрессия опухоли (ПР) составила 3,7%, частичная регрессия (ЧР) – 18,4%. Стабилизация болезни (СБ) была отмечена у 54,6% больных, прогрессирование болезни (ПБ) – у 19% больных, контроль заболевания был достигнут в 76,7% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни (МВБП) и медиана общей выживаемости (МОВ) составили 6,3 (95% ДИ 5,2–7,3) и 11,3 (95% ДИ 8,0–14,6) месяца соответственно.

ТОКСИЧНОСТЬ

Токсичность терапии, связанная, по мнению врачей, с рамуцирумабом, оценена у всех 163 больных и представлена в *таблице 3*.

Наиболее частым видом токсичности была артериальная гипертензия, отмеченная у 68,1% больных: у 17,6% пациентов на фоне монотерапии рамуцирумабом, у 52,1 и 54,7% больных на фоне лечения рамуцирумабом с паклитакселом или режимами с иринотеканом соответственно. Однако частота артериальной гипертензии 3–4-й степени была невысока, составляя 2,9 и 2,4% для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом или режимами с иринотеканом соответственно. Как правило, артериальная гипертензия поддавалась лекарственному контролю, летальный исход зарегистрирован у 1 больного.

Часто отмечалась кровоточивость в виде кровянистых выделений из носа (у 39,2% больных) или кровоточивости десен (у 15,3% больных). Кровотечения как таковые составили только 4,3%. Тромбозы глубоких вен 3–4-й степени (т.е. осложненные тромбоэмболическими эпизодами) зарегистрированы у 10 (6,13%) больных, перфорация желудка наблюдалась у 4 (2,45%) пациентов, у 2 отмечено развитие ДВС-синдрома, у 1 – ишемический инсульт, летальных исходов при этом не было.

Токсичность стала причиной прекращения лечения у 15 (9,2%) больных.

В числе больных, получавших лекарственную терапию рамуцирумабом, 18 человек находились в возрасте 65 лет и старше. Артериальная гипертензия в этой когорте пациентов была отмечена в 88,6% случаев (у 16 больных): 1-й степени – в 17,9% случаев (у 5 человек), 2-й степени – в 32,1% случаев (у 9 пациентов), 3-й степени – в 3,6% случаев (у 1 больного), артериальной гипертензии 4-й степени не зарегистрировано, один пациент скончался от острого нарушения мозгового кровообращения. Геморрагические побочные явления представляли собой кровоточивость слизистой оболочки полости носа, наблюдавшуюся у 15 больных (53,6%), и кровоточивость десен, которую отметили 25 человек (15,3%). Гастроинтестинальных кровотечений не было зарегистрировано ни у одного больного. Венозный тромбоз 3–4-й степени, т.е. осложненный тромбоэмболией легочной артерии, был зафиксирован у одного пациента в виде тромбоэмболии

¹ Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v 4.03. 2009 Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

мелких ветвей, что совпало с прогрессированием болезни, которое и стало причиной прекращения лечения. Перфораций полого органа также не было отмечено ни у одного пациента.

Побочные эффекты не явились причиной прекращения лечения ни у одного больного пожилого возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение лекарственной терапии 2-й линии при раннем прогрессировании ДРЖ на фоне или сразу после завершения 1-й линии лечения является актуальной и сложной задачей. Спектр препаратов, эффективных при данной локализации злокачественной опухоли, довольно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения. В международных исследованиях REGARD и RAINBOW рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом позволил добиться МВБП в 2,1 мес. и 5,4 мес., МОВ – 4,4 мес. и 9,6 мес. соответственно. В России на фоне монотерапии рамуцирумабом МВБП составила 2,2 мес., МОВ – 5,6 мес., а в комбинации с паклитакселом – 6,1 и 10,6 мес., что близко к показателям, продемонстрированным в международных исследованиях.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. Так, в исследованиях REGARD и RAINBOW не включали больных с ECOG 2 и пациентов, в анамнезе которых фиксировались любые артериальные тромбоэмболии, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, эпизоды транзиторных ишемических атак и цереброваскулярных нарушений в течение последних 6 месяцев

перед рандомизацией, а также случаи гастроинтестинальных кровотечений 3-й и более степени тяжести, венозных тромбозов в течение последних 3 месяцев и плохо контролируемой гипертензии.

Подобный подход, с одной стороны, обеспечивает однородность клинических характеристик пациентов, исключает участие больных с высоким риском развития летальных осложнений лечения, но, с другой стороны, проводит селекцию, включая в клиническое исследование пациентов, минимально отягощенных сопутствующими заболеваниями, с наиболее благоприятным прогнозом.

В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии. Если в международные исследования включали больных с функциональным статусом по шкале ECOG 0 или 1, то на практике лечение проводили пациентам с ECOG 2, доля которых при монотерапии рамуцирумабом составила 17,6%, при комбинации рамуцирумаба с паклитакселом – 15,4%, с иринотекан-содержащими режимами – 21,4%. Первая линия лечения больных в рутинной практике России отличалась большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы (FLOT или FOLFIRINOX) были назначены в 44,8% случаев, монотерапия – только 4,3% больных. В международных исследованиях основными режимами терапии 1-й линии являлись двухкомпонентные режимы производных платины с фторпиримидинами: 84% в исследовании REGARD и 77% в исследовании RAINBOW, трехкомпонентные режимы в исследовании RAINBOW (23%) в качестве третьего компонента включали эпирубицин.

Несмотря на высокую интенсивность 1-й линии лечения, переносимость рамуцирумаба во 2-й линии лечения была вполне удовлетворительной. Был зарегистрирован

● **Таблица 3.** Токсичность рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных ДРЖ

● **Table 3.** Toxicity of ramucirumab in the second-line therapy for dGC

Побочный эффект	Режим лечения			Всего (n = 163)
	Рамуцирумаб + паклитаксел (n = 104)	Рамуцирумаб + режимы с иринотеканом (n = 42)	Рамуцирумаб в монорежиме (n = 17)	
Артериальная гипертензия:	85 (52,1%)	23 (54,7%)	3 (17,6%)	111 (68,1%)
1 ст.	54 (51,9%)	11 (26,2%)	0	65 (39,8%)
2 ст.	28 (26,9%)	11 (26,2%)	3 (17,6%)	42 (25,8%)
3 ст.	2 (1,9%)	1 (2,4%)	0	3 (1,84%)
4 ст.	0	0	0	0
5 ст.	1 (1,0%)	0	0	1 (0,61%)
Кровянистые выделения из носа	35 (33,7%)	26 (61,9%)	3 (17,6%)	64 (39,2%)
Кровоточивость десен	20 (19,2%)	5 (11,9%)	0	25 (15,3%)
Кровотечение 3–4 ст.	4 (3,8%)	3 (7,1%)	0	7 (4,3%)
Протеинурия более 1 г/л	6 (5,8%)	0	2 (11,7%)	8 (4,9%)
Тромбоз 3–4 ст.	3 (2,9%)	2 (4,7%)	0	5 (3,06%)
ТЭЛА	3 (2,9%)	2 (4,8%)	0	5 (3,06%)
Перфорация 3–4 ст.	1 (1,0%)	3 (7,1%)	0	4 (2,45%)
ДВС-синдром	2 (1,9%)	0	0	2 (1,22%)
Ишемический инсульт	1 (1,0%)	0	0	1 (0,61%)
Прекращение лечения из-за токсичности	10 (9,6%)	5 (11,9%)	0	15 (9,2%)

● **Таблица 4.** Специфическая токсичность рамуцирумаба в российском наблюдательном исследовании и в международных исследованиях

● **Table 4.** Specific toxicity of ramucirumab in the Russian observational study and in international studies

Побочный эффект (ПЭ)	Степень ПЭ	Рам моно (n = 17)	REGARD (n = 236)	Рам + пак (n = 104)	RAINBOW (n = 327)	Рам + режимы с ири (n = 42)	RAISE (n = 529)
Артериальная гипертензия	любая	17,6%	16%	52,1%	25%	57,4%	27%
	≥ 3	17,6%	8%	2,9%	15%	2,4%	12%
Кровотечение	любая	17,6%	13%	42,3%	42,2%	61,9%	44%
	≥ 3	0%	3%	3,8%	4,2%	7,1%	1%
Протеинурия	любая	11,7%	3%	5,8%	17%	0	17%
	≥ 3	Нет данных	<1%	Нет данных	1%	0	3%
Венозные тромбозы	любая	0%	5,5%	Нет данных	5,5%	Нет данных	9%
	≥ 3	0%	2,5%	5,8%	3,3%	9,5%	4%
Инфузионные реакции	любая	0%	0,4%	0	5,8%	0	6%
	≥ 3	0	0,4%	0	0,6%	0	1%
Гастроинтестинальные перфорации	любая	0	0,8%	1%	1,2%	7,1%	1,6%
	≥ 3	0	0,8%	1%	1,2%	7,1%	1,6%

только 1 летальный исход в группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом (1%), причиной которого стала неконтролируемая гипертензия. В исследовании REGARD побочные эффекты лечения стали причиной смерти 5 больных (2%), в исследовании RAINBOW – 6 (2%). В российской популяции больных при лечении рамуцирумабом с паклитакселом токсичность стала причиной прекращения терапии у 10 больных (9,6%), в исследовании RANBOW – у 39 (12%).

Таким образом, частота серьезных побочных эффектов, специфичных для рамуцирумаба (табл. 4), отмеченная врачами практического здравоохранения в нашем исследовании, вполне сопоставима с данными международных исследований. Вывод о хорошей переносимости рамуцирумаба при применении в рутинной практике сделан и нашими итальянскими коллегами, зарегистрировавшими артериальную гипертензию 3–4-й степени в 0,6%, кровотечение – в 1,8% случаев.

Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во второй линии лечения была изучена в исследовании RAISE [28] у больных диссеминированным колоректальным раком, что позволило нам сопоставить данные о токсичности режима (табл. 4).

Специфическая токсичность рамуцирумаба с режимом FOLFIRI в нашем исследовании была выше, чем в исследовании RAISE. Чаще наблюдались кровотечения 3–4-й степени (7,1% против 1%), тромбоэмболические осложнения (9,5% против 4%), гастроинтестинальные перфорации 3–4-й степени (7,1% против 1,6%), что может быть объяснено различной локализацией первичной опухоли. К примеру, наши американские коллеги в аналогичном ретроспективном исследовании рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения больных ДРЖ из специфических побочных эффектов зарегистрировали лишь артериальную гипертензию 1–2-й степени тяжести у 6,9% пациентов.

Опыт применения рамуцирумаба у пожилых больных дал положительные результаты. Проведение противоопухолевой лекарственной терапии лицам преклонного возраста требует особой осторожности. Как правило, для этой подгруппы пациентов характерны полиморбидность, полипрагмазия, снижение функциональных резервов организма. Однако взвешенный подход к назначению терапии, тщательный мониторинг побочных эффектов и своевременная их коррекция в ходе лечения позволили обеспечить безопасное применение рамуцирумаба у больных 65 лет и старше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ практического опыта применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных ДРЖ свидетельствует о хорошей переносимости препарата как в монорежиме, так и в различных комбинациях.

Токсичность рамуцирумаба в составе второй линии лечения больных ДРЖ весьма умеренная и не является препятствием для проведения терапии. Наиболее частым побочным эффектом является артериальная гипертензия, которая поддается коррекции антигипертензивными препаратами.

Взвешенный подход к назначению рамуцирумаба лицам пожилого возраста, адекватная коррекция сопутствующих заболеваний и побочных эффектов в ходе лечения обеспечивают его безопасное применение у данного контингента больных.

Анализ опыта применения рамуцирумаба в практическом здравоохранении свидетельствует о его хорошей переносимости, что существенно расширяет возможности лекарственной терапии больных ДРЖ.



Поступила / Received 09.10.2019
Отрецензирована / Review 27.10.2019
Принята в печать / Accepted 02.11.2019

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre LA., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: <http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/>; Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds). *Cancer statistics in Russia in 2017*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: <http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: <http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds). *State of Cancer Care in Russia in 2018*. Moscow: Gertsen P.A. Moscow Cancer Research Institute – filial of TSYB Medical Radiological Research Center of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 с. (In Russ.) Available at: <http://www.oncolibrary.ru/service/statistics/>.
- Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H., 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 Co-operative Group. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(14):2648-2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.
- Kang Y., Kang W.K., Shin D.B., et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patient with advanced gastric cancer: Efficacy and safety results. *J Clin Oncol.* 2016;24(18_suppl). doi: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba4018.
- Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., 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):1435-1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
- Park Y.H., Kim B.S., Ryou 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., et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology* 2008;(19):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):3520-3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
- Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. 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):4991-4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.842.
- Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology.* 2008;(19):1882-1887. doi: 10.1093/annonc/mdn405.
- Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;(376):687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K., Dogan Y., Gebauer B., Schumacher G., Reichardt P. 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):2306-2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.
- Ford H., Marshall A., Wadsley J., Coxon F.Y., et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol.* 2014;(15):78-86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
- Kang J.H., Lee S.I., Lim do H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C., et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;(30):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. 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):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.; RAINBOW Study Group. Ramucicromab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;(15):1224-1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Galdy S., Cella C.A., Spada F., Murgioni S., Frezza A.M., Ravenda S.P., Zampino M.G., Fazio N., et al. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;(99):1-12. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.004.
- Tian S., Quan H., Xie C., Guo H., Lü F., Xu Y. et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2011;102(7):1374-80. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x.
- Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Gore L., Camidge D.R., Diab S. et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucicromab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780-787. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7537.
- Lu D., Shen J., Vil M.D., Zhang H., Jimenez X., Bohlen P., Witte L., Zhu Z. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem.* 2003;278(44):43496-43507. doi: 10.1074/jbc.M307742200.
- Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., et al. Ramucicromab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology.* 2018;13(Issue 2):227-234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5.
- Klemperer S.J., Maron S.B., Chase K., et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucicromab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist.* 2019;(24):475-482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
- Therasse P., Arbuik S.G., Eisenhauer E.A., 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):205-216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
- 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 Ramucicromab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer.* 2017;17(2):132-144. doi: 10.5230/jgc.2017.17.
- Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Nasroulah F. Ramucicromab 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. *The Lancet Oncology.* 2015;16(5):499-508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.

Информация об авторах:

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

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

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID 0000-0002-8936-3590; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Государственное бюджетное учреждения здравоохранения города Москвы «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; e-mail: sdaniel@mail.ru

Перминова Евгения Викторовна, врач-онколог отделения химиотерапии, Государственное бюджетное учреждения здравоохранения города Москвы «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; ORCID 0000-0001-5043-0859; e-mail: eperminova@gmail.com

Юкальчук Денис Юрьевич, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ORCID 0000-0002-0389-0980; e-mail: dyuyu58@mail.ru

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

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

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9; Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д.3/5; ORCID 0000-0002-9368-5517; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

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

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

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

Гордеева Ольга Олеговна, врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, аспирант третьего года обучения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

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

Гамаюнов Сергей Викторович, к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; ORCID: 0000-0001-6876-8786; e-mail: gamajnovs@mail.ru

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

Повышев Антон Юрьевич, врач-онколог отделения химиотерапии и онкогематологии, бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница»; 628012, Россия, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; ORCID 0000-0002-8301-4533; e-mail: hospital@okbhmao.ru

Андреевских Мария Игоревна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; ORCID: 0000-0001-8331-9831; e-mail: onco74@chelconco.ru

Трякин Алексей Александрович, д.м.н. главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-0428-260X; e-mail: atryakin@mail.ru

Стилиди Иван Сократович, чл.-корр. РАН, профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Information about the authors:

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

Tat'yana A. Titova, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID:0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1 N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID:0000-0002-8936-3590; e-mail:

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department»; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia

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

Denis Yu. Yukal'chuk, Oncologist of Chemotherapeutic Department, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID 0000-0002-0389-0980; e-mail: dyuyu558@mail.ru

Dmitriy M. Ponomarenko, Head of Chemotherapeutic Department, State Budget Healthcare Institution «Regional Cancer Center»; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID 0000-0003-0422-6755; e-mail:

Natal'ya P. Belyak, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 11, Saint Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center»; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail:

Rashida V. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State University»; 7-9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia; Saint Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center»; 3/5 2-ya Berezovaya Alleya, Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID 0000-0002-9368-5517; e-mail:

Gul'fiya M. Teletaeva, Oncologist, Researcher, Federal State Budgetary Institution «Petrov National Medical Cancer Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia; e-mail: drteletaeva@yandex.ru

Ekaterina Yu. Ratner, Oncologist of Chemotherapeutic Department No. 1, State Autonomous Healthcare Institution «Tatarstan Regional Clinical Cancer Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 29 Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; e-mail: katyratner@gmail.com

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

Olga O. Gordeeva, Physician, Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Cancer, Third Year Postgraduate Student, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

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

Sergey V. Gamayunov, Oncologist, Head of Department of Radiation and Surgical Treatment of Thoracic Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia; ORCID: 0000-0001-6876-8786; e-mail: gamajnovs@mail.ru

Aleksey V. Smolin, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Radiological Center, Chief Radiologist, Federal State Budget Institution «Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko», 3 Gospitalnaya PL, Moscow», 105094, Russia; e-mail:

Anton Yu. Povyshev, Oncologist, Department of Chemotherapy and Oncohematology, Budgetary Institution of Higher Education of the Khanty-Mansi Autonomous District - Yugra «Khanty-Mansiysk State Medical Academy», 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiisk Autonomous District - Yugra, Tyumen District, 628012, Russia ORCID 0000-0002-8301-4533; e-mail: hospital@okbhmao.ru

Mariya I. Andrievskikh, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine»; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia; ORCID: 0000-0001-8331-9831; e-mail: onco74@chelonco.ru

Aleksey A. Tryakin, Dr. of Sci. (Med.), Principal Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No 2, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-0428-260X; e-mail: atryaikin@mail.ru

Ivan S. Stilidi, Corr. Member of RAS, Professor, Director, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Chair for Oncology and X-ray Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia