

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ТИТОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ
АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО
ПЕРЕХОДА**

14.01.12 — Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Горбунова Вера Андреевна

Москва – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Биологические особенности рака желудка.....	15
1.2 Биомаркеры при раке желудка	18
1.3. Первая линия лечения больных диссеминированным раком желудка	20
1.3.1 Химиотерапия первой линии	20
1.3.2 Таргетная терапия в первой лечения диссеминированного рака желудка	28
1.3.2.1 Анти-HER2 терапия в первой линии лечения диссеминированного рака желудка.....	29
1.3.2.2 Ингибиторы ангиогенеза в первой линии лечения диссеминированного рака желудка	32
1.3.1.3 Иммунотерапия в первой линии лечения диссеминированного рака желудка.....	37
1.4 Вторая и последующие линии лечения диссеминированного рака желудка ..	40
1.4.1 Двухкомпонентные режимы химиотерапии во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка.....	42
1.4.2 Таргетная терапия во второй линии лечения диссеминированного рака желудка.....	43
1.4.3 Иммунотерапия в поздних линиях лечения диссеминированного рака желудка.....	50
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	53
2.1 Клиническая часть.....	53
2.1.1 Критерии включения и исключения больных.....	53
2.2 Дизайн исследования.....	58
2.2.1 Сравнение двух- и трёхкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка.....	58
2.2.2 Рамуцирумаб во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка.....	58

2.2.3 Бевацизумаб в комбинации с XELIRI/FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка.....	59
2.3 План обследования пациентов.....	60
2.4 Методика проведения лечения	61
2.4.1 Режимы первой линии комбинированной лекарственной терапии с трастузумабом у больных HER2-положительным диссеминированным раком желудка.....	61
2.4.2. Исследуемые режимы второй линии лекарственной терапии у больных диссеминированным раком желудка.....	62
2.5 Общие сведения о проведении курсов лечения	66
2.6 Модификация доз препаратов.....	67
2.6.1 Коррекция доз таргетных препаратов.....	67
2.6.2 Модификация режимов химиотерапии.....	70
2.7 Оценка эффективности лечения	74
2.8 Статистическая обработка данных.....	75
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА.....	77
3.1 Рамуцирумаб в монорежиме во второй линии терапии при диссеминированном раке желудка	77
3.1.1. Характеристика пациентов в лечебной группе рамуцирумаба в монорежиме	77
3.1.2 Характеристика лечения.....	79
3.1.3 Эффективность терапии рамуцирумабом в монорежиме во второй линии терапии при диссеминированном раке желудка.....	80
3.1.4 Токсичность рамуцирумаба в монорежиме.....	81
3.1.5 Заключение	83
3.2 Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии терапии у больных диссеминированном раке желудка	84
3.2.1 Характеристика пациентов в группе рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом	84

3.2.2 Характеристика лечения по схеме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом	86
3.2.3 Эффективность лечения по схеме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом	87
3.2.4 Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения	89
3.2.5 Токсичность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения диссеминированного рака желудка	91
3.2.6 Заключение	94
3.3 Эффективность режима рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами и сравнение его с комбинацией иринотекана и фторпиримидинов во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка	95
3.3.1 Характеристика пациентов.....	95
3.3.2 Характеристика лечения.....	97
3.3.2.1 Характеристика лечения по схеме FOLFIRI/XELIRI в комбинации рамуцирумабом.....	97
3.3.2.2 Характеристика лечения по схеме FOLFIRI/XELIRI.....	98
3.3.2.3 Эффективность лечения по схеме FOLFIRI/XELIRI.....	99
3.3.3 Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения ДРЖ	103
3.3.4 Токсичность и переносимость терапии	106
3.3.5 Заключение	110
3.4. Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаба как в монотерапии, так и с различными комбинациями во второй линии лечения диссеминированного рака желудка.....	111
3.5. Первая линия терапии HER2-позитивного рака желудка.....	115
3.5.1 Характеристика пациентов в группе больных HER2-позитивным раком желудка.....	115
3.5.2 Характеристика лечения пациентов в группе больных HER2-позитивным раком желудка	117

3.5.2.1 Характеристика лечения больных HER2-позитивным раком желудка в группе FOLFIRINOX + трастузумаб.....	117
3.5.2.2 Характеристика лечения больных HER2-позитивным раком желудка в группе FLOT/mDCF + трастузумаб.....	118
3.5.2.3 Характеристика лечения пациентов в группе больных HER2-позитивным раком желудка в группе FOLFOX/XELOX + трастузумаб.....	119
3.5.3 Эффективность лечения больных HER2-позитивным раком желудка	120
3.5.4 Факторы риска, влияющие на ВВП у больных HER2-позитивным раком желудка.....	124
3.5.5 Токсичность лечения пациентов в группе больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка.....	127
3.5.5.1 Токсичность комбинации FOLFIRINOX + трастузумаб.....	127
3.5.5.2 Токсичность комбинации FLOT/mDCF + трастузумаб.....	129
3.5.5.3 Токсичность комбинации FOLFOX/XELOX + трастузумаб	130
3.5.6 Заключение	132
3.6 Комбинация бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения диссеминированного рака желудка.....	133
3.6.1 Характеристика пациентов.....	133
3.6.2 Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии .	135
3.6.3 Эффективность лечения	136
3.6.4 Токсичность терапии	137
3.6.5 Заключение.....	140
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	141
ВЫВОДЫ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний в мире. В структуре онкологической заболеваемости РЖ занимает 5-е место (4-е - у мужчин и 7-е - у женщин) и 3-е место - в структуре смертности (3-е - у мужчин и 5-е - у женщин) [23].

В настоящее время системная химиотерапия является единственным методом лечения метастатического и нерезектабельного РЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) [1,9,50,61]. Несмотря на успехи в разработке современных режимов лечения медиана общий выживаемости (МОВ) при использовании в 1 линии химиотерапии комбинаций на основе производных платины и фторпиримидинов составляет 10-12 мес., а контроль роста опухоли (КРО) достигается в 40-50% случаев [10,41,50,112]. У 10-15% впервые заболевших диссеминированным РЖ (ДРЖ) выявляется гиперэкспрессия HER-2, в этой группе больных добавление трастузумаба к химиотерапии позволяет увеличить МОВ до 13,8 месяцев [20]. Однако, лишь один из пяти пациентов с диагнозом РЖ живет более 5 лет, а пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных ДРЖ составляет 5 % [112].

Современные методы молекулярно-генетической диагностики, такие как NGS (секвенирование нового поколения) и microarray-анализ позволили выявлять широкий спектр генетических аномалий при РЖ [40,27,123]. Описано множество различных мутаций, хромосомных aberrаций, транскрипционных и эпигенетических изменений, которые потенциально могут иметь значение для разработки персонализированной терапии. В настоящий момент, при выборе тактики лечения ДРЖ клиническое значение имеют несколько биомаркеров: HER2, MSI/MMR, CPS, и EBV [26,76,78].

Значимый успех в развитие лекарственного лечения рака желудка внесла таргетная терапия, направленная на поражение биологических мишеней, определяющих рост и развитие опухоли. В частности, препарат трастузумаб в качестве анти-HER2-терапии открыл новые перспективы для больных с HER2 –

положительным РЖ [20]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при РЖ является высокая плотность сосудисто-микроциркуляторного русла в опухоли [5,6]. В связи с этим большие надежды возлагались на изучение и применение при аденокарциномах желудка антиангиогенных препаратов. Эффективность одного из них – бевацизумаба была изучена в ряде исследований [89,93]. Они продемонстрировали увеличение объективного эффекта и медианы ВВП, однако, не было достигнуто увеличение МОВ и поэтому этот препарат не одобрен для практического использования при раке желудка [89]. Однако появление нового ингибитора с антиангиогенной активностью рамуцирумаба обусловило новый виток исследований антиангиогенной терапии и привело к значимым клиническим результатам [42,47,121].

Исследованию возможностей таргетной терапии впервые у российских пациентов и посвящена данная диссертационная работа.

Степень разработанности темы исследования

Проблема улучшения результатов лечения диссеминированного РЖ и КЭП посвящены работы таких зарубежных авторов как D. Cunningham, S. Hironaka, Y. Kang, F. Lordick, M. Natsume, N. Pavlakis, P. Thuss-Patience, H. Wilke, S.F. Charles, S. Al-Batran, Y. Bang и др. В работах изучены эффективность различных режимов химиотерапии, таргетной и иммунотерапии, предикторы ответа на лечение и факторы прогноза течения болезни. В отечественной литературе, проблему метастатического РЖ изучалась в работах Горбуновой В.А., Н.С. Бесовой, Нариманова М.Н., Е.В. Трусилевой, А.А. Маркович, И.С. Базина, О.И. Кита, Н.П.Беляк и др. В работах было показано, что назначение лекарственной терапии позволяет статистически значимо увеличить, как МОВ, так и сохранить качество жизни больным ДРЖ.

Цель исследования

Улучшение результатов противоопухолевой терапии больных ДРЖ и КЭП путем применения таргетных препаратов (ингибиторов неоангиогенеза, анти-HER2) в комбинации с различными режимами химиотерапии в первой и

последующих линиях лечения.

Задачи исследования

1. Изучить целесообразность назначения пациентам HER2-позитивным диссеминированным РЖ в первой линии лечения трехкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом.

2. Изучить непосредственные (частота объективного ответа (ЧОО) и КРО) и отдаленные результаты (медианы выживаемости без прогрессирования (МВБП) и МОВ) терапии рамуцирумабом во второй линии терапии больных ДРЖ.

3. Изучить непосредственные (ЧОО и КРО) и отдаленные результаты (МВБП и МОВ) терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом во второй линии терапии больных ДРЖ.

4. Изучить непосредственные (ЧОО и КРО) и отдаленные результаты (МВБП и МОВ) терапии рамуцирумабом в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии терапии больных ДРЖ.

5. Определить целесообразность добавления рамуцирумаба к иринотекану в комбинации с фторпиримидинами во второй линии лечения больных ДРЖ.

6. По результатам многофакторного анализа выделить независимые клиничко-морфологические факторы эффективности рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения больных ДРЖ.

7. Изучить непосредственные (ЧОО и КРО) и отдаленные результаты (МВБП) терапии бевацизумабом в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии терапии больных ДРЖ.

Научная новизна

В настоящей работе впервые в России у 30 больных оценена эффективность и токсичность трастузумаба с трехкомпонентными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивном ДРЖ. На основе полученных результатов установлено, что добавление третьего цитостатика (иринотекан, доцетаксел) к стандартной комбинации трстазумаба с производными платины и фторпиримидинами (XELOX, FOLFOX) не целесообразно, так как не увеличивает

ни ЧОО, ни МВБП.

В данной работе впервые в России у 86 больных оценена эффективность и токсичность рамуцирумаба в монорежиме и в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения больных ДРЖ. На основе полученных результатов установлено, что назначение рамуцирумаба в монотерапии на российской популяции больных позволяет добиться МВБП в 2,27 мес. и МОВ в 7,69 мес.; комбинация рамуцирумаба с паклитакселом позволяет достичь объективного ответа (ОО) у 36,4% больных, МВБП в 4,63 мес. и МОВ в 12,32 мес. У значительной части больных применение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом ограничено нейротоксичностью, связанной с предшествующим лечением. В этих условиях единственным возможным вариантом второй линии лечения является комбинация рамуцирумаба с режимами на основе иринотекана. Представленные в данной работе результаты применения рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами в качестве терапии 2-й линии свидетельствует о возможности повышения эффективности лечения: МВБП составила 7,58 мес., при ЧОО в 17,9% и достижения КРО у 92,3% больных. В работе показано, что добавление рамуцирумаба к иринотекану в комбинации с фторпиримидинами позволяет статистически значимо увеличить МВБП с 5,55 мес. до 7,58 мес. ($p=0,017$). На основе многофакторного анализа группы пациентов, получивших рамуцирумаб в монорежиме или в комбинации с химиотерапией, артериальная гипертензия явилась благоприятным прогностическим фактором выживаемости больных без прогрессирования болезни, в качестве неблагоприятных факторов выделены возраст моложе 45 лет и наличие асцита.

Впервые изучены непосредственные (ЧОО и КРО) и отдаленные результаты (МВБП) терапии бевацизумабом в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии терапии больных ДРЖ. При времени набора в исследование 24 месяца и периоде наблюдения за пациентами 12 месяцев, при условии увеличения контроля роста опухоли с 53% до 75% при $\alpha=0,05$ (двустороннее значение) и $\beta=0,8$, в лечебную группу необходимо было включить

39 больных. При разработке исследования, учитывая нестандартность схемы терапии, мы использовали адаптивный дизайн, с запланированным промежуточным анализом результатов после оценки эффекта лечения у 12 пациентов. Если менее чем у 7 больных будет достигнут КРО, то исследование будет завершено досрочно. Проведен первый этап исследования: комбинация бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами позволила достигнуть КРО у 50,0% (6 пациентов) при МВБП 4,6 мес. На основании полученных результатов сделан вывод, что целесообразно дальнейшее изучение комбинации, после пересмотра статистической гипотезы.

Теоретическая и практическая значимость

Работа имеет теоретическое и практическое значения. В клиническую практику внедрены следующие результаты работы:

1. при HER2-позитивном ДРЖ в первой линии терапии добавление третьего цитостатика к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами нецелесообразно, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни;
2. во второй линии лечения больных ДРЖ рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом демонстрируют высокую эффективность и приемлемый и управляемый профиль токсичности;
3. новая лекарственная комбинация рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами показывает высокую эффективность, хорошую переносимость и перспективу ее использования в качестве режим 2-й линии лечения ДРЖ для пациентов с сохраняющимися явлениями полинейропатии после первой линии терапии. Режим рамуцирумаб в комбинации с FOLFIRI внесен в клинические рекомендации Российского общества клинической онкологии по лечению диссеминированного рака желудка.

Методы и методология и исследования

В исследование включен 191 больной ДРЖ и КЭП. Набор больных в исследование осуществлен в период с 2015г. по февраль 2019г. В отделении

химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» МЗ РФ проведено лечение с использованием режимов: рамуцирумаб (n= 12), рамуцирумаб + паклитаксел (n= 34), рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами (n=39), бевацизумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами (n=12) и трастузумаб в комбинации с различными режимами химиотерапии (n=55). В качестве группы контроля для пациентов получавших рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами параллельно осуществлен проспективный набор 38 больных в лечебную группу иринотекана и фторпиримидинов. Ответ на лечение оценивали по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определяли согласно шкале NCI CTC AE v.4.0. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS (v.23 for Windows).

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа эффективности первой линии лечения больных HER2-позитивным раком желудка свидетельствуют о том, что добавление третьего цитостатика к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами не целесообразно, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни.

2. Применение рамуцирумаба во второй линии лечения в монотерапии на российской популяции больных позволяет достигнуть МВБП в 2,27 мес. и МОВ в 7,69 мес., что подтверждает его самостоятельную эффективность.

3. Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом продемонстрировала ОО равный 36,4%, МВБП- 4,63 мес. и МОВ - 12,32 мес. во второй линии лечения российской популяции больных ДРЖ, что соответствует результатам международного исследования RAINBOW и практическому опыту других стран.

4. Предварительные результаты исследования рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами показывают перспективность ее дальнейшего изучения (КРО - 92,3%, МВБП - 7,58 мес. и МОВ не достигнута), в качестве реальной альтернативы стандартному режиму второй линии лечения,

необходимость которой обусловлена высокой частотой полинейропатии после первой линии химиотерапии.

5. Во второй линии лечения больных ДРЖ добавление рамуцирумаба к иринотекану в комбинации с фторпиримидинами позволяет статистически значимо увеличить МВБП с 5,55 мес. до 7,58 мес. ($p=0,017$).

6. При многофакторном анализе когорты пациентов, получивших рамуцирумаб в монорежиме или в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения, артериальная гипертензия явилась благоприятным прогностическим фактором выживаемости больных без прогрессирования болезни, в качестве неблагоприятных факторов выделены возраст моложе 45 лет и наличие асцита.

7. Комбинации бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами позволила достигнуть КРО у 50,0% и МВБП в 4,6 мес. у больных с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Целесообразно дальнейшее изучение комбинации после переработки статистической гипотезы.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленная работа выполнена на базе отделения химиотерапии (руководитель д.м.н. Артамонова Е.В.) ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России. При изучении режимов химиотерапии первой линии у пациентов HER2-позитивным РЖ показано, что добавление третьего цитостатика (иринотекана, доцетаксела) к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами (FOLFOX, XELOX) не целесообразно, так как не увеличивает ни ЧОО, ни МВБП. Во второй линии терапии рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с различными режимами (паклитаксел, FOLFIRI, XELIRI) продемонстрировал себя как активный противоопухолевый препарат с приемлемым и управляемым спектром токсичности. Выделены прогностические факторы эффективности терапии на основе рамуцирумаба.

Длительный период наблюдения за больными, применение современных методов исследования и статистической обработки позволяют говорить о достоверности полученных результатов и обоснованности выводов.

По материал диссертации опубликовано 11 статей, в том числе в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

РЖ - одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний в мире. В структуре онкологической заболеваемости РЖ занимает 5-е место (4-е - у мужчин и 7-е - у женщин) и 3-е место - в структуре смертности (3-е - у мужчин и 5-е - у женщин). В 2018 году в мире выявлено около 1000000 новых случаев РЖ и 783000 умерших от этого злокачественного заболевания [23]. Встречаемость РЖ существенно различается в зависимости от географического региона, так в Японии, Корее, Китае и некоторых странах Центральной и Южной Америки заболеваемость РЖ достигает 20-95 случаев на 100.000 населения, в Соединенных Штатах Америки, Индии и Таиланде не превышает 4-8 случаев на 100.000 населения [24]. На фоне общего снижения заболеваемости РЖ в мире, отмечается тенденция к увеличению доли больных в возрасте от 20 до 59 лет, с проксимальной локализацией процесса, перстневидно-клеточной дифференцировкой и инфильтративными и диффузно-инфильтративными формами роста опухоли [23].

В большинстве стран мира, за исключением Японии и Кореи, где внедрены скрининговые программы, в 2/3 случаев РЖ диагностируется на стадии нерезектабельного процесса с выраженной клинической картиной. В Российской Федерации в 2017г. РЖ выявлен у 32.272 больных, в 67,3% случаев - на поздних (III-IV) стадиях. По среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.) в 2018г. РЖ занял второе место (39,9%), уступив только раку поджелудочной железы (58,9%). Летальность больных РЖ в течение года с момента установления диагноза в независимости от стадии составила 47,4% [8].

К факторам риска РЖ относят употребление копченых и консервированных продуктов питания, злоупотребление алкоголем, курение и инфицирование *H.pylori* [88]. Мета-анализе четырех рандомизированных исследований (n= 6301) показал, что эрадикация *H.pylori* у здоровых бессимптомных носителей позволяет статистически значимо снизить риск смерти от РЖ на 39% (ОШ= 0,61; 95% ДИ 0,40-0,92) [45].

В настоящее время системная химиотерапия является единственным методом лечения метастатического и нерезектабельного РЖ и КЭП [1,9,50,61]. Несмотря на успехи в разработке современных режимов лечения, МОВ при использовании в 1 линии химиотерапии комбинаций на основе производных платины и фторпиримидинов составляет 10-12 мес., а КРО достигается в 40-50% случаев [10,41,50,112]. У 10-15% впервые заболевших ДРЖ выявляется гиперэкспрессия HER2, в этой группе больных добавление трастузумаба к химиотерапии позволяет увеличить МОВ до 13,8 мес. [20]. Однако, лишь один из пяти пациентов с диагнозом РЖ живет более 5 лет, а пятилетняя ОВ больных ДРЖ составляет 5 % [112].

Основной задачей лечения больных ДРЖ является контроль симптомов болезни и сохранение качества жизни. В работе Базина И.С., показано, что назначение химиотерапии позволяет снизить интенсивность болевого синдрома или добиться полного его исчезновения у 60% пациентов, у 64,2% больных достигается контроль синдрома анорексии-кахексии, в 44,8% случаях регрессирует дисфагия [1]. В работе Кита О.С., у больных ДРЖ, получивших только паллиативную химиотерапию, болевой синдром контролировался в 40,3% случаях, а социальная активность сохранялась у 51,8% пациентов [9].

Целесообразность проведения второй и последующих линий лекарственного лечения пациентам ДРЖ обоснована в нескольких рандомизированных исследованиях, продемонстрировавших статистически значимое увеличение, как МОВ, так и сохранение качества жизни больным [31,46,47,48,49,58]. В работе Канагавела Д., показано, что проведение химиотерапии второй линии увеличивает медиану продолжительности жизни больных ДРЖ на 2,6 мес. [7].

1.1 Биологические особенности рака желудка

РЖ представляет собой гетерогенное заболевание, представленное опухолями с различным патогенезом, фенотипами, потенциальным ответом на терапию и прогнозом. Существует несколько гистологических классификаций РЖ, из них наиболее часто используются классификация Lauren. По

классификации Lauren РЖ делится на кишечный (85-90%) и диффузный (10-15%) подтипы, обладающие различным канцерогенезом, гистологическим строением и драйверными мутациями [74]. У 89% больных с кишечным подтипом РЖ обнаруживается *H. pylori* [18,52]. При диффузном типе *H. pylori* выявляется гораздо реже, в 32% случаев, однако, это не позволяет полностью исключить её роль в процессе канцерогенеза этого подтипа РЖ [52,87].

Для кишечного подтипа характерно наличие в опухолях MSI, мутаций в генах KRAS, APC и p53, амплификация гена ERBB2, повышенная экспрессия онкогена бета-катенина, инактивация гастроспецифического pS2 гена, гиперметилирование супрессорного гена RAR β . При диффузном подтипе выявляются мутации в генах CDH1, FGFR2/KSAM и RARB, экспрессия TOP2A, потеря гетерозиготности в 17 хромосоме, инактивация RUNX3, мутация или потеря E-кадгерина, экспрессия hTERT с активацией теломеразы [40,74].

ACRG (Азиатская группа по изучению рака) провела изучение генных нарушений при РЖ. На основе полученных данных было выделено 4 подтипа: MSS/TP53 + позитивные опухоли (26%), MSI (23%), EMT (15%), и MSS/TP53 - отрицательные опухоли. Подтип EMT представлен преимущественно диффузным подтипом по классификации Lauren и в основном диагностируется у молодых больных. Характерной чертой этого подтипа является низкая клеточная адгезия, за счет мутации гена CDH1 (E-кадгерин). Больные с подтипом EMT РЖ имеют крайне неблагоприятный прогноз, обусловленный высокой частотой рецидивирования и быстрым прогрессированием болезни за счет потери межклеточных контактов. MSI позитивные опухоли преимущественно выявляются на ранних стадиях, 60% из них ассоциировано с кишечным подтипом и сопровождаются высокой частотой мутаций генов PIK3CA, KRAS, ARID1A, ALK и потерей экспрессии MLH1/PMS2. MSS/TP53 + позитивные опухоли имеют высокую распространенность мутаций в генах APC, KRAS, PIK3CA, ARID1A и SMAD4, амплификацию гена CCNE1. MSS/TP53 - отрицательные опухоли представлены в основном кишечным подтипом по классификации Lauren, и

характеризуется наличием амплификаций генов EGFR, MYC, ERBB2 и CCNE1[27].

В 2014г. на основе методов современного молекулярно-генетического анализа проектом The Cancer Genome Atlas (TCGA) разработана классификация РЖ. В зависимости от вида генетических нарушений выделено четыре подтипа РЖ: EBV-ассоциированные опухоли, опухоли, обусловленные микросателлитной нестабильностью (MSI), генетически стабильные опухоли и опухоли с хромосомной нестабильностью (таблица 1) [21].

Таблица 1 - Молекулярные подтипы РЖ

	EBV-ассоциированные опухоли	Опухоли, обусловленные микросателлитной нестабильностью	Генетически стабильные опухоли	Опухоли с хромосомной нестабильностью
Частота, %	8,8	21,7	19,7	49,8
Локализация, подтип	Дно и тело желудка, кишечный подтип	Антральный отдел, кишечный подтип	Антральный отдел, диффузный подтип	КЭП,кардиальный отдел, кишечный подтип
Биомаркеры	гиперметиллирование ДНК гиперэкспрессия - PD-L1/2 амплификация JAK2, ERBB2 мутации: PIK3CA, ARID1A, CDKN2A	мутации TP53, PIK3CA, ERBB3, ARID1A, MLH1 PTEN, ERBB2, EGFR, KRAS, RNF43,	мутации CDH1, RHOA, Гибридный ген CLDN18-ARHGAP амплификации FGFR2, VEGFA	мутации TP53, APC RTK-RAS SMAD4 амплификация HER2, EGFR, MET, CCNE1, CCND1, CDK6, VEGFA, FGFR2

1.2 Биомаркеры при раке желудка

Хотя современные методы молекулярно-генетической диагностики, такие как NGS (секвенирование нового поколения) и microarray-анализ позволили выявлять широкий спектр генетических аномалий при РЖ. Описано множество различных мутаций, хромосомных aberrаций, транскрипционных и эпигенетических изменений, которые потенциально могут иметь значение для разработки персонализированной терапии, однако, в настоящий момент времени, при выборе тактики лечения ДРЖ клиническое значение имеют лишь несколько из них [78,123].

Первым изученным биомаркером, определяющим подход к лечению пациентов РЖ, является рецептор HER2. HER2-положительный РЖ встречается в 4,4-53,4% случаев, с одинаковой частотой, как в Европе, так и в Азии [57]. Белок HER2 относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). В настоящее время известно 4 типа рецепторов EGFR: HER1(EGFR/ErbB1), HER2 (ErbB2/neu), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4)[37]. Димеризация рецептора приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt или Ras/Raf/MAPK и STATs, играющих важную роль в процессах канцерогенеза: росте, пролиферации, подвижности клеток и подавление апоптоза [58,125]. Лиганд к HER2 рецептору не идентифицирован [127].

Изучение биологии РЖ показало, что клетки РЖ синтезируют различные факторы неоангиогенеза, одним из которых является VEGF-A. В нескольких работах продемонстрирована корреляция между концентрацией VEGF-A и плотностью сосудистой сети в биоптатах аденокарциномы желудка. Кишечный тип РЖ в большей степени зависит от ангиогенеза, по сравнению с диффузным типом. Именно при кишечном типе превалирует гематогенный путь метастазирования в печень и наблюдается высокий уровень экспрессии VEGF-A. VEGF-A/VEGFR2 опосредованная трансдукция сигнала запускает внутриклеточные пути (PI3K/Akt, MAPK, eNOS, и др.), которые активируют пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов [15,30,53,80,92,121].

Определение MSI/MMR, Combined Positive Score (CPS), EBV-ассоциированный РЖ, позволяет выделить группу больных потенциально чувствительных к иммунотерапии.

PD-L1 является одним из самых исследуемых предиктивных биомаркеров ответа пациента на лечение блокаторами PD-1/PD-L1. PD-L1 экспрессируется примерно в 25-65 % случаев РЖ и КЭР [86]. В мета-анализе 2016г, в который вошли результаты 10 исследований, было показано, что высокий уровень экспрессии PD-L1 при РЖ является фактором неблагоприятного прогноза и коррелирует с короткой ОБ [129]. Не существует таких понятий как «PD-L1 позитивная» или «PD-L1 негативная» опухоль желудка. Для оценки уровня экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани используется суррогатный маркер CPS. CPS рассчитывается как количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100. При разных нозологиях минимальный, клинически значимый, порог CPS варьирует от >1 до >50 %. При РЖ клинически значимым уровнем CPS считается уровень >1 [72].

Примерно 10 % случаев РЖ ассоциировано с EBV инфекцией. Этот подтип РЖ относится к лимфоэпителиомоподобным карциномам и характеризуется выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы и высокой плотностью опухолинфильтрирующих лимфоцитов. При EBV подтипе РЖ индуцируется Т-клеточный иммунный ответ и высокая экспрессия PD-L1 и - L2 на миелоидных клетках. При анализе результатов лечения 8336 больных РЖ показано, что пациент с EBV ассоциированным РЖ имели значимо более длительную МОВ в сравнение с EBV отрицательными (OR =0,67; 95% ДИ: 0,55–0,79; $p < 0.001$) [79].

MSI подтип РЖ характеризуется наличием нарушений механизмов репарации неспаренных оснований ДНК. Высокий уровень мутаций и гиперметиллирования в опухоли приводит к образованию неоантигенов на мембране клетки, что обуславливает выраженную инфильтрацию опухоли лимфоцитами. Высокая внутриопухолевая плотность Т-регуляторных клеток рассматривается как собственный иммунный ответ организма на неоантигены. На

ранних стадиях РЖ с MSI характеризуется благоприятным прогнозом и редким рецидивированием после радикального лечения. При развитии диссеминированного процесса, РЖ с MSI характеризуется неблагоприятным течением, что обусловлено накоплением мутаций с агрессивным фенотипом и резистентностью к стандартной цитостатической терапии [99,102,109].

1.3. Первая линия лечения больных диссеминированным раком желудка

1.3.1 Химиотерапия первой линии

Лекарственная терапия ДРЖ позволяет увеличить МОВ, контролировать симптомы болезни и сохранить качество жизни пациента. Выбор лечебной тактики базируется на оценке общего состояния больного, функциональных резервов организма, ожидаемой эффективности и токсичности противоопухолевой терапии. В настоящий момент продолжаются дискуссии об оптимальном режиме цитостатической терапии первой линии. Двухкомпонентные режимы на основе платины и фторпиримидинов являются «золотым стандартом». Применение трехкомпонентных схем лечения обосновано у больных с ECOG статусом 0-1, обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии [120]. Основываясь на результатах исследования ToGA, рекомендуется добавление трастузумаба к химиотерапии у больных HER-2-позитивным ДРЖ, ранее не получавших анти-HER2 терапию [20].

В настоящий момент режимы FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, PS1 считаются равноэффективными в первой линии лечения. Длительность терапии первой линии, количество циклов, целесообразность поддерживающей терапии являются обсуждаемыми вопросами и в рутинной клинической практике остаются на усмотрение лечащего врача [120].

Инфузионный 5-ФУ более 50 лет является основой большинства комбинированных схем химиотерапии при ДРЖ. Два пероральных фторпиримидина – капецитабин и S1 продемонстрировали эффективность равную 5-ФУ. В 2009г. опубликованы результаты исследования III фазы, в котором

сравнивалась эффективность капецитабина (2000 мг/м²/сут с 1 по 14 дни) и 5-ФУ (800 мг/м² в/в инфузия с 1 по 5 дни) в комбинации с цисплатином (80 мг/м² в 1 день) в 1 линии лечения. В работе показано, что МВБП (5,6 мес. и 5 мес.) и МОВ (10,5 мес. и 9,3 мес.) в лечебных группах статистически значимо не различались. Нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени наблюдались с равной частотой в обеих группах: анемия – 5% и 3%, нейтропения – 16% и 19 %, диарея 5% и 5 %, рвота – 7% и 9 % и стоматит – 2% и 7 % соответственно [65]. В рандомизированном исследовании REAL2 показано, что замена 5-ФУ на капецитабин не влияет на эффективность и токсичность терапии [42]. В 2017г. опубликован метаанализ Cochrane 5-ти исследований (n=732) по сравнению эффективности 5-ФУ и капецитабина в первой линии терапии ДРЖ. ОО в каждой из лечебных групп зарегистрирован в 38% случаях. МВБП в группе с капецитабином составила 6,8 мес., в группе с 5-ФУ - 5,5 мес., различия в группах статистической значимости не достигли (ОШ = 0,72, 95% ДИ: 0,47 - 1,12). МОВ были сопоставимы и составили в группе с 5-ФУ - 10,8 мес. и 10,9 месяцами в группе с капецитабином (ОШ= 0,94: 95% ДИ: 0,79 - 1,11). Частота развития НЯ 3-4 степени в группах не отличалась [111]. S1 – пероральный фторпиримидин (комбинированный препарат, состоящий из фторафура и ингибиторов фермента дигидропиримидиндегидрогеназы, разрушающего фторпиримидины). В исследовании 3 фазы FLAGS сравнивали эффективность S1 (50 мг/м²/сут с 1 по 21 дни) в комбинации с цисплатином (75 мг/м² в 1 день) и 5-ФУ (1000 мг/м² в/в с 1 по 5 дни) с цисплатином (100 мг/м² в 1 день). Несмотря на то, что сравнение двух фторпиримидинов в этом исследовании ограничено разной дозой цисплатина (P), комбинация P + S1 была равноэффективной P + 5-ФУ. МОВ достигли 8,6 мес. в группе с S1 и 7,9 мес. в группе с 5-ФУ (ОШ 0,92 95% ДИ 0,8-1,05, p =0,2) [22].

Замена оксалиплатина на цисплатин представляет собой терапевтическую опцию, позволяет снизить риск нефро- и ототоксичности, но увеличивает частоту развития нейротоксичности. Сопоставимую эффективность режимов терапии на основе оксалиплатин (FOLFOX, XELOX) и цисплатина (PF) в 1 линии лечения ДРЖ продемонстрирована в нескольких исследованиях 3 фаз. В 2008г.

Cunningham с соавт. опубликовали результаты исследования 3 фазы в котором показали равную эффективность режимов FOLFOX и PF у больных ДРЖ. МВБП в группе FOLFOX составила 5,8 мес., в группе PF - 3,9 мес. ($p=0,77$), при МОВ в 10,7 мес. и 8,8 мес. соответственно [41,42]. В мета-анализе 7 исследований авторами показано, что при применении оксалиплатинсодержащих режимов, в сравнении с цисплатинсодержащими схемами терапии, значимо чаще достигается объективный ответ ($p=0,007$) и увеличивается одногодичная общая выживаемость ($p=0,05$) [51]. Аналогичные результаты продемонстрированы и в работе Маркович А.А. В исследовании показано, что режим PF позволяет достичь ОО у 48,9% больных, при КРО в 85,1% и МОВ в 9,6 мес. При назначении режима XELOX ЧОО составила у 48,5%, КРО достигнут у 93,5% пациентов и МОВ составила 11,7 мес. Статистически значимой разницы в результатах лечения в группах не было. При сопоставимой эффективности режимов, наименее токсичной оказалась комбинация оксалиплатина с капецитабином [10].

Альтернативой стандартным режимам на основе платины и фторпиримидинов может быть режим FOLFIRI. В рандомизированном исследовании 3 фазы была показана равная эффективность режимов FOLFIRI и CF. МВБП достигла 5,0 мес. в группе с FOLFIRI и 4,2 мес. в группе с CF ($p=0,088$), МОВ составила 9,0 мес. и 8,7 мес. соответственно ($p=0,053$) [43].

Эффективность двухкомпонентных режимов химиотерапии представлена подробно в таблице 2.

Таблица 2 – Эффективность двухкомпонентных режимов химиотерапии в первой линии лечения ДРЖ

Исследование	N	Схема	ЧОО, %	МВБП, мес.	МОВ, мес.
ML17302 [67]	16	PC	46	5,6	10,5
		PF	32	5,0	9,3
				$p<0,001$	$p=0,008$
FLAGS [22]	1053	PS1	29,1	4,8	8,6
		PF	31,9	5,5	7,9
				$p=0,916$	$p=0,200$

SOPP [94]	338	OS1	58	5,6	12,9
		PS1	60	5,7	11,4
				p= 0,169	p= 0,242
Dank с соав. [43]	333	FOLFIRI	31,8	4,2	9,0
		PF	25,8	5,0	8,7
				p=0,088	p=0,053
PC - цисплатин + капецитабин; PS1 – цисплатин + S1; PF – цисплатин + 5-ФУ; FOLFIRI – иринотекан + 5-ФУ; OS1 –оксалиплатин + S1; PS1- циплатин + 5-ФУ					

С целью улучшить результаты лечения больных ДРЖ, было разработано несколько трехкомпонентных режимов химиотерапии.

V-325 является первым исследованием 3 фазы, в котором были представлены результаты изучения трехкомпонентного режима DCF (доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² + 5- ФУ- 750 мг/м² в/в в течение 5 дней) в сравнении с PF (цисплатин + 5- ФУ) в первой линии лечения пациентов ДРЖ. Добавление доцетаксела позволило увеличить МВБП с 3,7 мес. до 5,6 мес. (ОШ = 1,47; 95% ДИ: 1,19 - 1,82, p=0,01) и МОВ с 8,6 мес. до 9,2 мес. (ОШ = 1,29; 95% ДИ: 1,0 - 1,6, p=0,02). Высокая токсичность режима существенно ограничивало его применение в рутинной клинической практике, НЯ 3-4ст. при назначении режима DCF в сравнении с CF выявлялись в 69% и 59% случаев соответственно, что привело к редукции доз препаратов у 41% больных в группе DCF и у 36% в группе CF. Несмотря на выраженную токсичность, применение схемы DCF в сравнении с CF значительно улучшало качество жизни пациентов (ОШ = 1,44; 95% ДИ:1,08 - 1,93; p = 0,01). Больные отмечали улучшение общего состояния, уменьшение выраженности симптомов болезни, улучшение аппетита и набор массы тела [117]. Однако, результаты исследования опубликованы в 2006г., когда возможности второй и последующих линий терапии были ограничены. В отличие от исследования V325, в корейском исследовании 2019г. JCOG1013 было

показано, что добавление доцетаксела к стандартному двухкомпонентному режиму лечения на основе платины и фторпиримидинов не приводит к увеличению МВБП (7,4 мес. и 6,5 мес., $p=0,92$) и МОВ (14,2 мес. и 15,3 мес., $p=0,47$), при высокой токсичности трехкомпонентного режима. Возможно, важную роль играла популяция больных, включенных в исследование JCOG1013, и ответ на терапию обусловлен генетическими особенностями РЖ у азиатских пациентов [124].

С целью снижения токсичности с сохранением эффективности были разработаны различные трехкомпонентные схемы терапии такие как mDCF и FLOT. В настоящий момент существует не менее 5 различных модификаций режима DCF, демонстрирующих сопоставимую эффективность.

Эффективность трехкомпонентных режимов химиотерапии в первой линии лечения ДРЖ представлена в таблице 3

Таблица 3 – Эффективность трехкомпонентных режимов химиотерапии в первой линии лечения ДРЖ

Исследование	n	Фаза	Режимы	МОВ, мес.	МВБП, мес.
V325 [115]	445	3	DCF	9,2	5,5
			PF	8,6	3,7
				$p=0,02$	$p=0,01$
JCOG1013 [124]	741	3	DCS	14,2	7,4
			PS	15,3	6,5
				$p=0,47$	$p=0,92$
Guimbaud R с соавт. [55]	416	3	ECX	9,5	5,3
			FOLFIRI	9,7	5,7
				$p = 0,95$	$p=0,96$
Shah M. с соавт [104]	85	3	DCF	12,6	6,5
			mDCF	18,8	9,7
				$p=0,007$	$p=0,2$

Al-Batran с соавт. [16]	59	2	FLOT	11,3	5,3
Park с соавт. [94]	41	2	FOLFIRINOX (HER2 - отр)	15,5	8,4
Бесова Н.С. с соавт. [12]	27	2	FOLFIRINOX (HER2 - отр)	НД	8,7
DCF – доцетаксел + оксалиплатин + 5-ФУ; PF- цисплатин + 5-ФУ; DCS- доцетаксел + цисплатин + S1; PS – цисплатин + S1; ECX – этопозид + цисплатин + капецитабин; FOLFIRI – иринотекан + 5-ФУ; FLOT – доцетаксел + оксалиплатин + 5-ФУ; FOLFIRINOX – иринотекан + оксалиплатин + 5-ФУ; НД – нет данных					

В 2008г. Al-Batran опубликовал результаты применения режима FLOT (доцетаксел 50мг/м² + оксалиплатин 85мг/м² + лейковорин 200мг/м² и 5-ФУ 2600мг/м² в виде 24-часовой инфузии) у 59 пациентов ДРЖ. Основной целью исследователей было снижение токсичности терапии, при сохранении эффективности за счет замены цисплатина на оксалиплатин и модификации введения инфузионного 5-ФУ. ЧОО составила 57,7%, МВБП достигла 5,3 мес., при МОВ - 11,3 мес. При непрямом сопоставлении режим FLOT продемонстрировал более приемлемый профиль токсичности при сравнении с DCF. Так нейтропения 3-4 ст. была выявлена у 46,3% больных, лейкопения 3-4 ст. – у 22,2%, диарея 3-4 ст. у 14,8%, полинейропатия 3-4 ст. - у 9,3% и астения 3-4 ст. - у 9,3% пациентов. Фебрильная нейтропения наблюдалась в 3,7% случаев, при этом режим не требовал первичной профилактики и Г-КСФ [16]. В 2013г. опубликованы результаты исследования FLOT65+, в котором показано, что назначение режима FLOT пациентам ДРЖ старше 65 лет в сравнении с режимом FLO не приводит к статистически значимому увеличению МВБП (9,0 мес. и 7,1 мес., p=0,079) и МОВ (17,3 мес. и 14,5 мес., p=0,39), при значимом ухудшении качества жизни (p=0,011)[17].

В 2015г были опубликованы результаты исследования II фазы, в котором сравнивалась эффективность и токсичность комбинаций mDCF (доцетаксел

40мг/м² + цисплатин 40мг/м² в 3-й день + 5-ФУ 2000мг/м² в/в инфузия 48 часов) каждые 2 недели и стандартного режима DCF в комбинации с Г-КСФ. МОВ была статистически значимо выше в лечебной группе mDCF - 18,8 мес. против 12,6 мес (p=0,007). Частота НЯ 3-4 степени наблюдалась достоверно ниже в группе mDCF (76% и 90%), включая негематологическую токсичность (46% и 74%). В связи с выраженной, клинически значимой, токсичностью набор в группу режима DCF был закрыт [105].

В работе Беляк Н.П. изучалась комбинация DCF в 1 линии лечения больных ДРЖ. На фоне химиотерапии КРО достигнут у 86,6% пациентов (в том числе 43,3% частичных регрессий). МВБП составила 7,2 мес., при 12-месячной выживаемости 36,6%. Токсичность химиотерапии 3-4ст. была выраженной, так нейтропения 3-4ст. отмечена у 46,7% больных, тромбоцитопения - у 10% и тошнота - у 30% [2].

Трехкомпонентные режимы, включающие препараты платины, фторпиримидины и таксаны изучались в работе Волкова Н.М. ЧОО составила 43,9%, при МВБП 9,8 мес. В работе было показано отсутствие преимущества при назначении трехкомпонентных схем терапии над двухкомпонентными в частоте достижения объективного ответа и в МВБП [3].

Высокая токсичность режимов, рутинное использование таксанов во второй линии терапии делают назначения доцетаксела в первой линии лечения дискутабельным.

В 2014г. были опубликованы результаты сравнения эффективности двухкомпонентного режима FOLFIRI с трехкомпонентным режимом ЕСХ при ДРЖ. В работу было рандомизировано 416 больных: 209 в группу ЕСХ и 207 в группу FOLFIRI. При медиане наблюдения в 31 мес., МВБП и МОВ в группах статистической значимости не достигли и составили 5,3 мес. и 5.8 мес. (p = 0,96) и 9,5 мес., и 9,7мес. p =0,95) [55].

В 2009г. Weiguo С. с соавт, представили результаты изучения трехкомпонентного режима FOLFOXIRI (иринотепкан 185мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 3200мг/м² в/в инфузия 48 часов) при ДРЖ.

В работу было включено 49 пациентов. Частота достижения ОО составила 63,3% МВБП достигла 7,3 мес. и МОВ -11,9 мес [29]. Токсичность режима была приемлема, так нейтропения 3-4 ст. была выявлена у 49% больных, диарея 3-4 ст. у 10,6%, тошнота/рвота 3-4 ст. - у 42,6% пациентов. Фебрильная нейтропения 1-3 степеней наблюдалась в 36,2% случаев.

В отделении химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для лечения пациентов ДРЖ разработан уникальный трехкомпонентный режим mFOLFIRINOX (иринотепекан 185мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 250 мг/м² + 5-ФУ 2200мг/м² в/в инфузия 48 часов). Непосредственная эффективность схемы FOLFIRINOX составила 56,6%, контроль роста опухоли, достигнут у 84,6% больных. При медиане наблюдения 7 мес, МВБП составила 8,7 мес., МОВ не достигнута [14].

В 2020г. Park с соавт. опубликовали результаты лечения 67 пациентов в режиме FOLFIRINOX (иринотекан 180мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 400 мг/м² + 5-ФУ 2400мг/м² в/в инфузия 46 часов). Лечение больных проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности. 41 пациент HER2-негативным РЖ получили лечение по схеме FOLFIRINOX. Медиана числа курсов составила 8 (1-22), МВБП достигла 8,4 мес. (6,8 - 12,2 мес.) при МОВ в 15,5 мес. (10,6- 19,6 мес.). Токсичность режима была приемлема, так нейтропения 3-4 ст. была выявлена у 88,0% больных, диарея 3-4 ст. у 10,0%, полинейропатия 3-4 ст. - у 5,0% и астения 3-4 ст. - у 10,0% пациентов. Фебрильная нейтропения наблюдалась в 5,0% случаев, при этом режим не требовал первичной профилактики Г-КСФ [67].

Рациональный выбор между двух и трехкомпонентными режимами химиотерапии в 1 линии лечения ДРЖ остается на усмотрения лечащего врача. Улучшение отдаленных результатов при назначении трехкомпонентных схем терапии спорно. На сегодняшний день около 30 исследований и несколько мета-анализов посвящено этой проблеме. Мета-анализ 2015г., выполненный на основе результатов 21 исследования (3475 больных) показал, что применение трехкомпонентных режимов в первой линии лечения позволяет значимо

увеличить ОВ (ОШ =0,90; ДИ 95% 0,83-0,97), ВБП (ОШ =0,80; ДИ 95% 0,69-0,93) и ЧОО (ОШ =1,25; ДИ 95% 1,09-1,44). НЯ 3-4 ст. ожидаемо выше были в группе трехкомпонентных схем: тромбоцитопения (6,2% и 3,8%), инфекции (10,2 и 6,4%) и мукозит (9,7 и 4,7%). Аналогичные результаты показаны в мета-анализе 2019 г., в который вошли результаты 23 исследований (4540 больных). Он показал, что назначение трехкомпонентных режимов в первой линии лечения позволяет значимо увеличить ОВ (ОШ=0,92; ДИ 95% 0,86-0,98, $p=0,02$), МВБП (ОШ=0,82; ДИ 95% 0,69-0,97, $p=0,02$) и ЧОО (ОШ=1,21; ДИ 95% 1,21-1,31, $p=0,0001$). Так же было показано, что значимое преимущество получают пациенты при назначении в первой линии фторпиримидинов (ОШ =0,88; ДИ 95% 0,66-0,96, $p=0,02$), таксанов (ОШ =0,91; ДИ 95% 0,81-0,91, $p=0,07$), схем терапии на основе препаратов платины (ОШ =0,75; ДИ 95% 0,57-0,99, $p=0,004$), без антрациклинов (ОШ = 0,70; ДИ 95% 0,42 - 1,15 , $p=0,16$) и митомицина (ОШ = 0,81; ДИ 95% 0,47-1,39, $p=0,44$). Трехкомпонентные режимы улучшали ОВ пациентов европейской популяции (ОШ=0,89; ДИ 95% 0,81-0,99, $p=0,03$), но не улучшали результатов лечения в азиатских странах (ОШ = 0,96; ДИ 95% 0,86-1,07, $p=0,47$) [56].

К сожалению, несмотря на активное изучение различных комбинаций химиопрепаратов, ни один из режимов, основанных только на классических цитостатиках, не позволил значимо повлиять на продолжительность жизни больных ДРЖ.

1.3.2 Таргетная терапия в первой лечения диссеминированного рака желудка

Короткая продолжительность жизни больных, недостаточная эффективность цитостатической терапии и ее высокая токсичность привели к активному поиску молекулярных мишеней, воздействие на которые способствовало бы улучшению результатов лечения ДРЖ.

Изучение ингибирования сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора фактора роста фибробластов, PIK3CA не привело к внедрению их в клиническую

практику, так как ни один из блокаторов этих сигнальных путей не показал значимой противоопухолевой активности [80,89,119,122].

Несмотря на позитивные результаты исследований 2 фаз по применению ингибиторов EGFR в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения ДРЖ, исследования EXPAND (PF против PF+ цетуксимаб) и REAL-3 (ЕОХ против ЕОХ+панитумумаб) показали отрицательные результаты. Добавление панитумумаба привело к уменьшению МОВ с 11,3 мес. до 8,8 мес. ($p=0,013$), и МВБП с 7,4 мес. до 6,0 мес. ($p=0,068$) [80,119].

1.3.2.1 Анти-HER2 терапия в первой линии лечения диссеминированного рака желудка

Единственным эффективным препаратом таргетной терапии в первой линии лечения является блокатор HER2 рецепторов трастузумаб, комбинация которого с химиотерапией при HER2-позитивном РЖ позволила значимо увеличить МОВ больных [83].

HER2-положительный РЖ встречается в 4,4-53,4% случаев, с одинаковой частотой, как в Европе, так и в Азии [57]. В Российской популяции 10,7%-19,0% аденокарцином желудка обладает положительным HER2-статусом [4]. В работе Зенюкова А.С. гиперэкспрессия белка Her-2/neu в биопсийных образцах РЖ выявлена в 31 из 91 (34,1%) случаев, при этом иммунореактивность (++++) наблюдалась только в 12 образцах (13,2%). Если при раке молочной железы HER2-положительный статус опухоли ассоциируется с агрессивным течением болезни, то для РЖ данные противоречивы. В одних исследованиях гиперэкспрессия HER2 на клетках опухоли коррелировала со значительно худшим прогнозом, в других работах не выявлено связи между статусом HER2 и течением болезни [3].

Первым исследованием III фазы, в котором показана эффективность комбинации анти-HER2 и химиотерапии, было исследование ToGA. В работу было включено 584 больных HER2-позитивным РЖ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 290 больных получали PF (цисплатин + 5-ФУ/капецитабин), и 294 пациента - PF+ трастузумаб. Трастузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, избирательно связывающимся с

рецептором HER2, а также активизирующим механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности SK-BR-3 клеток. В группе больных, получавших PF + трастузумаб, МОВ достигла 13,8 мес. против 11,1 мес. в группе, получавших только химиотерапию ($p = 0,0046$), МВБП составили 6,7 мес. и 5,5 мес. соответственно ($p=0,0002$). Частота достижения ОЭ была значимо выше у больных в группе с трастузумабом. Полный ответ отмечен у 5,4% и 2,4% ($p = 0,0599$), частичная регрессия – 41,8% и 32,1% ($p = 0,0145$) в группах с трастузумабом и без него. Частота регистрации НЯ 3-4 степени в лечебных группах была сопоставима, за исключением частоты развития диареи 3-4 степени, в группе с трастузумабом она наблюдалась несколько чаще - 9% против 4% в группе контроля [20].

Доклинические исследования HER2-положительного рака молочной железы показали, что чем больше объем опухолевой ткани, тем выше должна быть концентрация трастузумаба в плазме крови для достижения ответа на терапию [20, 28]. В исследование ToGA низкий уровень трастузумаба в плазме крови ассоциировался с короткой МОВ. Необходимо отметить, что в этой группе пациентов у больных чаще отмечены такие факторы неблагоприятного прогноза как ECOG =2 (21,0%), наличие неудаленной опухоли в желудке (90,0%), обширная распространенность процесса (63,0%) и наличие висцеральных метастазов (63%) [20]. Основываясь на представленных результатах, было инициировано исследование HELOISE, в котором пациенты с неблагоприятным прогнозом получали либо стандартный режим лечения PF+ трастузумаб 6 мг/кг, либо PF+ трастузумаб 10 мг/кг (HD- трастузумаб). В работу было включено 65 пациентов, МОВ в группах значимо не отличались и составила 10,6 мес в группе с HD-трастузумабом и 12,5 мес. в группе стандартного режима ($p=0,241$) [105]. На основании этой работы оптимальной, как с точки зрения токсичности, так и эффективности, является доза трастузумаба 6 мг/кг (нагрузочная 8 мг/кг) каждые 3 недели или 4 мг/кг (нагрузочная 6 мг/кг) каждые 2 недели или 2 мг/кг (нагрузочная 4 мг/кг) 1 раз в неделю. Выбор режима введения трастузумаба остается на усмотрение лечащего врача.

В настоящий момент активно обсуждается оптимальная комбинация различных анти-HER2 препаратов с режимами химиотерапии первой линии.

В 2015г. были опубликованы результаты исследования 3 фазы LOGiC, в котором оценивалась эффективность и безопасность режима CapeOX в комбинации с лапатинибом в первой линии терапии у больных HER2-позитивным ДРЖ. Добавление лапатиниба к режиму CapeOX позволило увеличить МВБП до 6,0 мес. в сравнении с 5,4 мес. без лапатиниба ($p=0,0381$) и МОВ до 12,2 мес. против 10,5 мес., однако, различия не достигли статистической значимости ($p=0,3492$). ОО был достоверно выше в группе с лапатинибом - 53% и 39% в группе с плацебо соответственно ($p=0,0031$). При оценке безопасности режимов, при использовании лапатиниба чаще наблюдалась диарея 3 степени - 12% против 3% [58].

В небольшом исследовании 2 фазы, опубликованном в 2018г., оценивалась эффективность режима mDCF в комбинации с трастузумабом в первой линии терапии ДРЖ. В работу было включено 26 больных. На фоне проводимого лечения ОО достигнут у 65% пациентов. При медиане наблюдения 24,5 мес. МВБП составила 13,0 мес., МОВ - 24,9 мес. НЯ 3-4 степени были представлены нейтропенией у 42% больных, слабостью у 23%, диареей у 8%, желудочно-кишечными кровотечениями у 8%, и тремя случаями фебрильной нейтропении. У 11,5% пациентов лечение было прекращено в связи с токсичностью [86].

В 2017г. Kagawa S. с соавторами опубликовали результаты комбинации трастузумаба с доцетакселом и S1. В первой линии терапии 23 пациентам было проведено лечение по указанной схеме. ОО на терапию зарегистрирован у 39,1% больных (в том числе 1 полный ответ), стабилизация болезни у 34,8%, таким образом, КРО составил в 73,9% случаях. На фоне терапии МВБП составила 6,7 мес., МОВ достигла 17,5 мес. НЯ 3-4 степени были представлены нейтропенией у 39,1% больных, фебрильной нейтропенией у 8,7%, слабостью у 23%, диареей у 4,3%, желудочно-кишечными кровотечениями у 4,3% и интерстициальной пневмонией у 1 больного (4,3%) [108].

В упомянутом ранее исследовании Parka с соавт. представлены результаты лечения 26 больных HER2-позитивным ДРЖ в режиме FOLFIRINOX (иринотекан 180мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 400 мг/м² + 5-ФУ 2400мг/м² в/в в/в инфузия 46 часов). + трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная 6 мг/кг) в/в кап 1 раз в 14 дней. Лечение больных проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности. Медиана числа курсов составила 8 (1-20), МВБП достигла 13,8 мес. (10,0 - 19,8 мес.) при МОВ в 19,6 мес.(16,1- 24,6 мес.). Токсичность режима была приемлема, так нейтропения 3-4 ст. была выявлена у 65,0% больных, диарея 3-4 ст. у 19,0% и астения 3-4 ст. у пациентов. Фебрильной нейтропении не наблюдалось при этом режиме и не требовалось первичной профилактики и Г-КСФ [67].

1.3.2.2 Ингибиторы ангиогенеза в первой линии лечения диссеминированного рака желудка

В работе Зорькина В.Т., показано, что одним из факторов неблагоприятного прогноза является высокая плотность сосудисто-микрциркулярного русла аденокарцином желудка, так как это отражает метастатическую активность опухоли [6].

Эффективность анти-VEGF-A препарата бевацизумаба в комбинации с капецитабином и цисплатином (РС) изучалась в рандомизированном исследовании III фазы AVAGAST. 774 пациента были рандомизированы в 2 лечебные группы: РС + плацебо и РС + бевацизумаб 7,5мг/кг каждые 3 недели. МОВ, в лечебной группе с бевацизумабом, составила 12,1 мес., в группе с плацебо - 10,1 мес., ($p=0,1002$), при 1-годовой ОВ в 50,2 % и 42,3% ($p=0,030$) соответственно. ЧОО достигла 46% в группе с бевацизумабом и 37,4% в группе с плацебо ($p=0,0315$). МВБП на фоне лечения бевацизумабом составила 6,7 мес. по сравнению с плацебо - 5,3 мес. ($p= 0,0037$). Добавление бевацизумаба к комбинации PF не привело к увеличению частоты НЯ 3-4ст.: нейтропения наблюдалась у 35% и 37% больных, анемия – у 10% и 14%, снижение аппетита – у 8% и 11% на фоне введения бевацизумаба или плацебо, соответственно. Тромбоэмболические осложнения отмечены у 7% пациентов, перфорации

желудочно-кишечного тракта – у 2% пациентов в обеих группах. Хотя в исследовании AVAGAST не достигнуто увеличение ОБ больных, добавление бевацизумаба к химиотерапии привело к статистически значимому увеличению МВБП, ЧОО и 1-годовой ОБ. При последующем анализе биомаркеров, проведенном на 763 образцах опухоли и 712 образцах плазмы, было показано, что низкая концентрация нейтропилина (ко-рецептор для VEGF-A) ассоциирована с меньшей ОБ у больных, получавших плацебо. При подгрупповом анализе показано, что эффективность антиангиогенной терапии зависела от этнической принадлежности пациентов, максимальный выигрыш МОВ от добавления бевацизумаба получили больные, проживающие на территории Северной и Южной Америки (11,9 мес. в группе с бевацизумабом против 6,8 мес. в группе с плацебо, ОШ= 0,63; 95% ДИ: 0,43-0,94) и минимальный - в странах Азии (13,9 мес. в группе с бевацизумабом против 12,1 мес. в группе с плацебо, ОШ= 0,97; 95% ДИ: 0,75- 1,25) [89].

В работе Беляк Н.П. изучалась комбинация PF с бевацизумабом (n=19). В исследовании показано, что режим, позволяет достигнуть ЧОО в 52,6% случаях, стабилизации болезни в 31,5%, таким образом, КРО зарегистрирован у 84,1% больных. МВБП составила 8,3 мес., при 12-месячной выживаемости 57,8%. Токсичность режима была приемлемой, нейтропения 3-4 ст. зарегистрирована у 21,1% пациентов, тошнота 3-4 ст. - 21,0%. Специфические НЯ, характерные для терапии ингибиторами ангиогенеза, носили транзиторный, обратимый характер и были клинически не значимыми, так артериальная гипертензия наблюдалась у 63,2% больных, кровоточивость (носовые кровотечения) у 38,6%. Ни одного случая кровотечения из органов желудочно-кишечного тракта или перфорации выявлено не было [2].

Рамуцирумаб – является антителом (АТ), связывающимся с рецептором VEGF2 (VEGFR2). Связь рамуцирумаба с VEGFR2 предотвращает его взаимодействие с VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D, что приводит к ингибированию пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, и ведет к нарушению неоангиогенеза в опухолевой ткани [38].

В исследовании I фазы, оценивалась эффективность рамуцирумаба при злокачественных опухолях различных локализаций с высоким уровнем экспрессии VEGFR2. При изучении дозовых режимов от 6 мг/кг до 10 мг/кг 1 раз в 2 недели и от 15 мг/кг до 20 мг/кг 1 раз в 3 недели значимых различий в предварительной клинической эффективности и токсичности получено не было [122].

В исследование II фазы оценивалась эффективность режима mFOLFOX6 в комбинации с плацебо или рамуцирумабом у больных ДРЖ. Достоверных различий в МВБП (6,4 мес. и 6,7 мес., соответственно, $p=0,886$) и МОВ (11,07 мес. и 11,5 мес., $p=0,712$) достигнуто не было. У больных, получавших лечение по схеме mFOLFOX + рамуцирумаб, достоверно выше была 3 -х месячная выживаемость без прогрессирования (89,0% и 75,3% соответственно, $p=0,02$) и частота достижения КРО (84,5% и 66,7% соответственно, $p=0,008$), в большей степени за счет увеличения частоты стабилизации болезни (39,3% и 20,2%). В подгрупповом анализе показано, что добавление рамуцирумаба к химиотерапии статически значимо увеличивало МВБП у пациентов с локализацией опухоли в желудке (9,3 мес. и 7,6 мес. соответственно $p=0,036$), в то время как больные с локализацией первичного очага в области КЭП не выигрывали от добавления рамуцирумаба. Негативные результаты исследования, возможно, обусловлены тем, что в группе рамуцирумаба в сравнении с группой плацебо достоверно чаще лечение было прекращено не из-за прогрессирования болезни (48% и 16%). Так решение пациента или исследователя о прерывании лечения в лечебной группе с рамуцирумабом составило 27%, в то время как в группе контроля - 10%, что привело к низкой экспозиции дозы исследуемого препарата. Токсичность 1-4 ст., зафиксированная более чем на 5% чаще в группе с рамуцирумабом, была представлена следующими проявлениями: тромбоцитопенией (56,1% против 38,8%), головной болью (23,2% против 15,0%), гипокалиемией (19,5% против 8,8%), гипокальциемией (9,8% против 2,5%) и гипофосфатемией (7,3% против 1,3%), которые, преимущественно, не превышала 1-2 степени и не могла являться причиной прекращения терапии. Клинически значимая АГ 3-4 ст. была выше

(15,9% против 3,8%) в группе с исследуемым препаратом и могла послужить причиной завершения терапии. Последующий анализ результатов продемонстрировал, что у пациентов, прекративших лечение из-за прогрессирования болезни, МВБП в группе с рамуцирумабом значимо выше в сравнении с больными, получавшими плацебо (ОШ: 0,76). НЯ 3-4 степени, такие как нейтропения (26,8% в группе с рамуцирумабом против 36,3% в группе с плацебо), астения (18,3% против 15%) и полинейропатия (8,5% против 11,3%) наблюдались с сопоставимой частотой в группах [121].

На основании полученных данных было инициировано исследование III фазы RAINFALL, направленное на изучение комбинации рамуцирумаба с PF (цисплатин + капецитабин/5-ФУ) в первой линии лечения больных ДРЖ.

Результаты применения таргетной терапии в 1 линии лечения больных ДРЖ представлены в таблице 4

Таблица 4 - Результаты применения таргетной терапии в 1 линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Таргетный препарат	Исследование	Фаза	Режим	МВБП, мес.	p	МОВ, мес.	p
Трастузумаб [20]	ToGA,	3	PF + трастузумаб	6,7	0,0002	13,8	0,046
			PF	5,5		11,1	
Рамуцирумаб [49]	RAINFALL	3	PF + рамуцирумаб	5,7	0,016	11,2	0,6757
			PF	5,4		10,7	
Бевацизумаб [89]	AVAGAST	3	PF + бевацизумаб	6,7	0,0037	12,1	0,1002
			PF	5,3		10,1	

Цетуксимаб [80]	EXPAND	3	PF + цетуксимаб	4,4	0,32	9,4	0,95
			PF	5,6		10,7	
Панитумумаб [119]	REAL3	3	ЕОС	7,4	0,068	11,3	0,013
			ЕОС + панитумумаб	6,0		8,8	
ЕОС- эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин; PF - цисплатин + капецитабин/ 5-ФУ							

В исследование RAINFALL было включено 645 пациентов: 326 в группу рамуцирумаб + PF и 319 в группу PF в комбинации с плацебо. При первой оценки результатов МВБП в группе с рамуцирумабом составила 5,7 мес. против 5,4 мес. в группе с плацебо и достигла статистической значимости различий ($p=0.01$), однако, при повторном анализе результатов независимыми экспертами статистическая значимость подтверждена не была ($p=0,74$). МОВ также достоверно группах не отличались и составили 11,2 мес. и 10,7 мес. соответственно ($p=0.68$). Последующий анализ результатов показал, что назначение второй и последующих линий терапии рамуцирумабом ассоциировано со статистически значимым увеличением МОВ (13,4 мес. и 7,1 мес. соответственно, $p=0,0001$). Последовательное назначение рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией в первой и в последующих линиях позволило достичь МОВ в 16,2 мес (ДИ 95%: 11,7 мес.-19,4 мес.). Наиболее часто регистрируемыми побочными явлениями 3-4 степени были нейтропения (26% в группе с рамуцирумабом и 27% в группе с плацебо), анемия (12% и 14% соответственно) и артериальная гипертензия (10% и 2%) и в общей сложности

наблюдались у 148% больных в группе с рамуцирумабом и у 47% - в контрольной группе [49].

1.3.1.3 Иммуноterapia в первой линии лечения диссеминированного рака желудка

Достижения иммунотерапии в онкологии за последние несколько десятилетий впечатляют. CPS>1, MSI-H, инфицированность вирусом Эпштейна-Барр являются потенциальными предикторами ответа на иммунотерапию при ДРЖ.

К сожалению, иммунотерапия эффективна у небольшого числа больных ДРЖ, что служит причиной активного изучения различных методов перевода так называемого невоспалительного фенотипа опухоли (MSS, CPS=0) в воспалительный. С этой целью проводятся исследования по изучению комбинации анти-PD1/PD-L1- антител с таргетными препаратами, химиопрепаратами, радиотерапевтическим воздействием и опухолевыми вакцинами.

В настоящий момент наиболее активно изучаются ингибиторы контрольных иммунных точек (ИКИТ), представленные АТ против PD-1/PD-L1 и CTLA4: ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб [32,33,130].

Эффективность пембролизумаба в монотерапии и в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения ДРЖ изучалась в нескольких исследованиях.

В 2018г. опубликованы результаты нерандомизированного исследование 2 фазы KEYNOTE 059. В исследовании KEYNOTE 059 были включены три группы больных: 2 когорты пациентов, ранее не получавших лечения по поводу ДРЖ, и группа пациентов, получивших 2 и более линии терапии [32].

- 25 пациентов в первой линии лечения получили пембролизумаб в комбинации с PF (цисплатином 80 мг/2 в 1 день и 5-ФУ (800 мг/м² в/в инфузия с 1-5 дни или капецитабином 2000мг/м²/сут). ЧОО составила 60% (95% ДИ 39,0-79,0%), при медиане длительности ответа в 4,6 мес.

МВБП достигла 6,6 мес. (95% ДИ 5,- НД) и МОВ – 13,8 мес. (95% ДИ 8,6- НД). Токсичность 3-4 степени в общей группе больных зарегистрирована у 76% пациентов. У больных с $CPS \geq 1$ ЧОО достигла 68,8% (95% ДИ 41,3-89,0%) и МОВ в 19,8 мес. (95% ДИ 1,8 - НД).

- 31 больной в первой линии терапии при $CPS \geq 1$ РЖ получили монотерапию пембролизумабом 200 мг 1 раз в 3 недели. ЧОО составила 25,8% (95% ДИ 11,9-44,6%), МВБП достигла 3,3 мес. (95% ДИ 2,0-6,0) при МОВ -20,7 мес. (95% ДИ 9,2-20,7).
- В третью лечебную группу вошло 259 больных, которые ранее получили 2 и более линии терапии. В общей когорте пациентов ЧОО составила 11,6% (95% ДИ 8,0-16,1%) и МВБП достигла 2,0 мес. (95% ДИ 2,0-6,0) при МОВ -5,6 мес (95% ДИ 9,2-20,7). У пациентов, ответивших на терапию, медиана длительности ответа варьировала от 1,6+ до 17,3+ месяцев. При подгрупповом анализе максимальный выигрыш от терапии получили пациенты с $CPS > 1$ (МОВ достигла 5,8 мес., ЧОО -15,5%), $ECOG = 0$ (МОВ - 9,9 мес., ЧОО -16,4%), проживающие в восточной Азии (МОВ - 9,8 мес., ЧОО -8,8%) и получившие пембролизумаб в третью линию лечения (МОВ - 5,8 мес., ЧОО - 16,4%).

В исследование KEYNOTE 062 сравнивали эффективность пембролизумаба и химиотерапии в первой линии лечения пациентов с $CPS \geq 1$ ДРЖ Результаты представлены таблица 5

Таблица 5 - Результаты применения пембролизумаба в монотерапии и в комбинации у больных ДРЖ

	Пембролизумаб + PF	PF	Пембролизумаб	PF
МОВ, мес	12,5 (10,8-13,9)	11,1 (9,2-12,8)	10,6 (7,7-13,8)	11,1 (9,2-12,8)
ОР (95% ДИ); p	0,85 (0,70, 1,03); p=0,046		0,91 (0,74-1,10)	

МВБП, мес	6,9 (5,7-7,3)	6,4 (5,7-7,0)	2,0 (1,5-2,8)	6,4 (5,7-7,0)
ОР (95% ДИ), p	0,84 (0,70-1,02); p=0,039		1,66 (1,37-2,01)	
ЧОО, % (95% ДИ)	48,6 (42,4-54,9)	36,8 (30,8-43,1)	14,5 (10,4-19,4)	36,8 (30,8-43,1)
CPS \geq 10	99	90	92	90
МОВ, мес (95% ДИ)	12,3 (9,5-14,8)	10,8 (8,5-13,8)	17,4 (9,1-23,1)	10,8 (8,5-13,8)
ОР (95% ДИ), p	0,85 (0,62-1,17); p=0,158		0,69 (0,49-0,97)	
МВБП, мес (95% ДИ)	5,7 (5,5-8,2)	6,1 (5,3-6,9)	2,9 (1,6-5,4)	6,1 (5,3-6,9)
ЧОО, % (95% ДИ)	52,5 (42,2-62,7)	36,7 (26,8-47,5)	25,0 (16,6-35,1)	36,7 (26,8-47,5)
PF - цисплатин + капецитабин/ 5-ФУ				

В исследование KEYNOTE 062 сравнивали эффективность пембролизумаба и химиотерапии в первой линии лечения пациентов с CPS \geq 1 РЖ. Больные были рандомизированы в три группы. Первая группа получала пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели до 2 лет, вторая – пембролизумаб + PF, третья – плацебо + PF. При медиане наблюдения 11,3 мес. у больных CPS \geq 10 пембролизумаб в монотерапии оказался не хуже, чем химиотерапия, в отношении ОВ. МОВ достигла 17,4 мес. в группе пембролизумаба и 10,8 мес. в группе плацебо (ОШ= 0,69). Комбинация пембролизумаба с химиотерапией не продемонстрировала значительного преимущества в МВБП и МОВ по сравнению с химиотерапией + плацебо как в группе CPS \geq 1, так и CPS \geq 10. ЧОО была несколько выше в группе комбинированного лечения, чем в группе химиотерапии. НЯ 3-4 ст. составили 17% в группе пембролизумаба, 73% в группе пембролизумаб + химиотерапия и 69% в группе химиотерапии [113].

На основании результатов 2х представленных исследований пембролизумаб рутинно не рекомендован в первой линии лечения ДРЖ.

1.4. Вторая и последующие линии лечения диссеминированного рака желудка

Назначение второй и последующих линии лекарственной терапии больным РЖ с ECOG 0-2 приводит к увеличению продолжительности жизни [61,115,101]. В исследовании REAL-2 доля пациентов, получивших вторую линию лечения, составила 14%, в исследовании SPIRITS - 75%, в повседневной практике эта цифра колеблется около 45% [60]. В 2020г. вариантами выбора во второй и последующих линиях лечения являются: монотерапия иринотеканом, доцетакселом, паклитакселом, рамуцирумабом, пембролизумабом, ниволумабом, апатинибом. При ECOG 0-1 возможно рассмотреть вопрос о комбинированной химиотерапии (FOLFIRI, XELIRI) или комбинации классической цитостатической терапии с таргетными препаратами (паклитаксел + рамуцирумаб, FOLFIRI + рамуцирумаб, иринотекан +рамуцирумаб). Выбор схемы лечения обусловлен общим состоянием пациента, токсичностью предшествующей химиотерапии и возможностями онкодиспансера.

В качестве химиотерапии второй линии первыми изучены препараты группы таксанов. В 2000г. Graziano опубликовал результаты исследования эффективности доцетаксела 35 мг/м² один раз в неделю. При МОВ в 3,5 мес., астения 2 степени была отмечена у 90% пациентов. При низкой МОВ высокая токсичность, значимо ухудшила качество жизни и показала бесперспективность дальнейшего изучения представленного режима [53]. В ретроспективном анализе доцетаксел в режиме 75мг/м² 1 раз в три недели, увеличил МОВ у пациентов ДРЖ до 7,2 мес. [96]. В рамках рандомизированного исследования третьей фазы COUGAR-02 показано, что доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели достоверно превосходит ОСТ и позволяет увеличить МОВ с 3,6 мес. до 5,2 мес. (p=0,01) [42]. В исследовании 2 фазы SSOG0302 паклитаксел 80мг/м² в еженедельном режиме позволил достичь МОВ в 7,8 мес., объективный ответ был зарегистрирован у 18% [64].

В 2009 году опубликованы результаты исследования по сравнению эффективности иринотекана в дозе 250мг/м² каждые 3 недели и ОСТ во второй линии лечения. МВБП пациентов, получавших химиотерапию и ОСТ составили 4,0 мес и 2,4 мес. соответственно ($p=0,0012$) [109].

В 2012 г. опубликованы результаты исследования 3 фазы, основной задачей которого было показать преимущество второй линии лечения у больных ДРЖ над оптимальной симптоматической терапии (ОСТ). В группе с химиотерапией пациенты получали либо доцетаксел 60мг/м² 1 раз в 3 недели, либо иринотекан 150 мг/м² 1 раз в 2 недели. МОВ в группе с химиотерапией достигла 5,3 мес. и 3,8 мес. в группе ОСТ ($OR=0,657$ 95% ДИ 0,485-0,891, $p=0,007$). При анализе эффективности иринотекана и доцетаксела продемонстрирована равная эффективность режимов. МОВ в лечебной группе с доцетакселом достигла 5,2 мес., в группе с иринотеканом – 5,2 мес. ($p=0,116$) [97]. В рамках рандомизированного исследования WJOG400 была показана равная эффективность иринотекана в дозе 150 мг/м² 1 раз в 2 недели и еженедельного паклитаксела в дозе 80мг/м² во второй линии лечения у больных ДРЖ. МВБП в группе с иринотеканом составила 2,3 мес., в группе с паклитакселем 3,6 мес. ($p=0,33$). Режимы химиотерапии продемонстрировали сопоставимый профиль токсичности: лейкопения 3-4 ст. выявлена у 20,4% в группе с паклитакселем и у 19,1% в группе с иринотеканом, нейтропения 3-4 ст. – у 28,7% и 39,1%, анемия 3-4 ст. – у 21,3% и 30%, фебрильная нейтропения наблюдалась в 2,8% и 9,1% случаев соответственно [92]. Результаты рандомизированных исследований по изучению эффективности второй линии химиотерапии у больных ДРЖ представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты рандомизированных исследований по изучению эффективности второй линии химиотерапии у больных ДРЖ

Исследование	фаза	Режим	МВБП, мес.	p	МОВ, мес.	p
COUGAR-02 [46]	3	доцетаксел + ОСТ	НД		5,2	0,01
		ОСТ	НД		3,6	

WJOG4007 [59]	3	иринотекан	2,3	0,33	8,4	0,38
		паклитаксел	3,6		9,5	
The Salvage Chemo Trial [63]	3	иринотекан или доцетаксел	НД		5,3	0,007
		ОСТ	НД		3,8	
AIO trial [117]	3	иринотекан	2,6		4,0	0,012
		ОСТ	НД		2,4	
ОСТ – оптимальная симптоматическая терапия, НД – нет данных						

В 2016 г был проведен мета-анализ в который вошло 3 рандомизированных исследования (n=410), посвященный целесообразности второй линии при ДРЖ. Авторы показали, что назначение второй линии лечения увеличивает общую продолжительность жизни больных более чем на 2 месяца, и позволяет снизить риск смерти на 37% (ОШ=0,63, $p < 0.0001$) [95]. Мета-анализ 2019г. еще раз показал, что химиотерапия второй и последующих линий позволяет значимо увеличить ОВ, максимальный эффект во второй линии терапии достигается при назначении паклитаксела в комбинации с рамуцирумабом [34].

1.4.1 Двухкомпонентные режимы химиотерапии во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

В литературе представлен опыт применения комбинации иринотекана с лейковорином 5-ФУ в инфузионном режиме (FOLFIRI) во второй линии лечения ДРЖ. По данным различных авторов применение режима FOLFIRI позволяет добиться МВБП от 2,2 до 3,98 мес., и МОВ – от 6,2 до 7,73 мес. [69,83].

О целесообразности включения фторпиримидов во 2-ю линию лечения свидетельствует небольшое рандомизированное исследование II фазы, в котором показано, что в случае прогрессирования болезни на фоне или в течение 6 месяцев после окончания первой линии лечения цисплатином в комбинации с S1 или

капецитабином добавление S1 к доцетакселу во 2-ой линии по сравнению с доцетакселом в монорежиме статистически значимо ($p=0,034$) увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования болезни с 1,3 до 2,7 мес.[62]. В настоящее время опубликованы результаты мета-анализа, показывающие, что при ДРЖ комбинация иринотекана с фторпиримидинами по сравнению с монотерапией иринотеканом во второй линии лечения увеличивает МВБП без значимого увеличения ОВ [32].

В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ изучалась комбинация XELIRI во 2 линии терапии при ДРЖ. На фоне химиотерапии 2 линии КРО достигнут у 65,6% пациентов (в том числе 12,5% частичных регрессий). МВБП составила 4,0 мес и МОВ пациентов от начала химиотерапии 2 линии - 8,0 мес. Из НЯ 3-4ст. были зарегистрированы: диарея – 4,7%, астения- 9,3%, ладонно-подошвенный синдром -2,3%, нейтропения – 4,7%, анемия - 2,3% больных [127].

В отделении клинической фармакологии и химиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина изучалась эффективность и токсичность комбинации иринотекана в дозе 150-200мг/м² в 1, 8, 22, 29 дни с митомицином С в дозе 8мг/м² в 1-й день 6-ти недельного цикла (n=29). ОО зарегистрирован у 20,7% пациентов. МВБП достигла 8,4 мес., при МОВ – 11,9 мес., 1-годичная выживаемость – 47,3%. Спектр токсичности был приемлемым, из НЯ 3-4ст. были зарегистрированы: диарея – 6,6%, нейтропения – 9,2%, фебрильная нейтропения - 2,6% больных [1].

1.4.2 Таргетная терапия во второй линии лечения диссеминированного рака желудка

К сожалению, лишь 47-68% пациентов HER2-позитивным ДРЖ отвечают на терапию трастузумабом. Кроме того, у большинства больных со временем развивается резистентность к терапии. Повторное назначение анти-HER2 препаратов не приводит к увеличению ни МВБП, ни МОВ, что было продемонстрировано в исследованиях 3 фазы TuTan и GATSBY [103,96].

В исследование 2/3 фазы GATSBY изучалась эффективность трастузумаба-эмтанзина (T-DM1) в сравнении с монотерапией таксанами во второй линии

лечения ДРЖ. Т-DM1- является конъюгатом трастузумаба и ингибитора полимеризации тубулина DM1. После интернализации препарата опухолевой клеткой происходит высвобождение DM1 в цитоплазму, где он связывается с тубулином и нарушает процесс формирования микротрубочек, что ведет к остановке клеточного цикла и индукции апоптоза. В исследование рандомизировано 412 пациентов, в экспериментальную группу - 228 больных, в группу таксанов - 117. Результаты лечения оказались сопоставимы в обеих группах. МОВ составила 7,9 мес. в группе с TDM-1, против 8,6 мес. при терапии таксанами ($p=0,86$). МВБП достигла 2,7 мес. и 2,9 мес. ($p=0,31$) соответственно [96].

Попытка преодоления резистентности к анти-HER2 терапии при помощи блокирования субмембранного домена рецептора HER2 не дала ожидаемых результатов.

В исследование 3 фазы TuTan изучалась эффективность комбинации лапатиниба с еженедельным паклитакселом в сравнении с монотерапией паклитакселом у азиатской популяции больных во второй линии лечения ДРЖ. Лапатиниб - представляет собой двойной EGFR/HER2-обратимый ингибитор тирозинкиназы. В исследование был включен 261 больной, в экспериментальную группу -132 пациента, в группу паклитаксела -129. Результаты лечения оказались сходными в обеих группах: МОВ составила 11,4 мес. против 8,9 мес. ($p= 0,1044$) и МВБП– 5,5 мес. и 4,4 мес. ($p=0,2441$) в группах с лапатинибом и плацебо соответственно. Значимые различия получены в ЧОО – 27% и 9% в группе с лапатинибом и контрольной группе, соответственно ($p <001$) [103]. Результаты рандомизированных исследований по изучению роли анти-HER2 терапии во второй линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка представлены в таблице 7

Таблица 7 - Результаты рандомизированных исследований по изучению роли анти-HER2 терапии во второй линии лечения больных HER2-позитивным ДРЖ

Исследование	Фаза	Линия	Режим	ЧОО, %	МОВ, мес.	p	МВБП, мес.	P
GATSBY [96]	3	2	TDM-1	20,6	7,9	0,86	2,7	0,31
			паклитаксел/ доцетаксел	19,6	8,6		2,9	
ТуTAN [103]	3	2	паклитаксел + лапатиниб	27	11,0	0,1044	5,5	0,2441
			паклитаксел	9	8,9		4,4	

В настоящий момент особый интерес для лечения больных Her 2 позитивным РЖ представляет трастузумаб дерукстекан. Трастузумаб дерукстекан является иммуноконъюгатом, состоящим из моноклонального антитела к внеклеточному домену рецептора HER2 ковалентно связанного с ингибитором топоизомеразы 1 типа - эксатеканом [107]. В исследовании 2 фазы DESTINY-Gastric 01 187 больных метастатическим HER2-позитивным РЖ, ранее получавшие трастузумаб дерукстекан, были рандомизированы в 2 лечебные группы: 125 пациентов в группу трастузумаб дерукстекан в дозе 6,4 мг/кг и 62 - в группу химиотерапии по выбору исследователя (55 пациентов получили иринотекан, 7- паклитаксел). ЧОО в группе с трастузумаб - деруксетканом и химиотерапией составили 51% и 14% соответственно ($p < 0,0001$). МОВ достигла 12,5 мес. в группе с трастузумаб дерукстеканом и 8,4 мес. при назначении химиотерапии ($p=0,01$). НЯ 3-4 степени были представлены нейтропенией (51% в группе с трастузумаб дерукстеканом и 24% в группе с химиотерапией) анемией (38% и 23% соответственно) и лейкопенией (21% и 11%). У 12 больных, получавших трастузумаб дерукстекан зарегистрированы пневмониты: 1-2 ст. в 9 случаев, 3-4 ст. в 3[106].

Ингибиторы ангиогенеза и ингибиторы тирозинкиназ активно изучались во второй и последующих линиях лечения больных ДРЖ [80,96,88,21,89]. Большинство исследований неудачные, их результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты исследования ингибиторов тирозинкиназ и ингибиторов ангиогенеза во второй и последующих линиях лечения диссеминированного рака желудка

Исследование	Фаза	Режим	Линия	МВБП, мес.	МОВ, мес.
Li et al. 2016 [80]	3	апатиниб vs плацебо	3	2,6 vs. 1,8 (p = 0.001)	6,5 vs. 4,7 (p = 0.015)
Pavlakis et al. (INTGRATE) 2016г. [96]	2	регорафениб vs плацебо	2-3	2,6 vs. 0,9 (p < 0.001)	5,8 vs. 4,5 p < 0.147
Janjigian et al. 2015г. [88]	2	Сорафениб	2	3,6 (95% ДИ 1,8-3,9)	9,7 (95%ДИ 5,9-11,6)
Bang et al. 2011г. [21]	2	сунитиниб	2	2,3 (95% ДИ 1,6-2,6)	6,8 (95% ДИ 4,4-9,6)
Ohtsu A et al. 2013г. [89]	2	Эверолимус	2	1,7 (95% ДИ 1,5-19)	5,4 (95% ДИ 4,4- 6.0)

Рамуцирумаб единственный препарат таргетной терапии, одобренный для применения в клиническую практику, с доказанной эффективностью во 2-й линии лечения как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом [34,74].

В рандомизированном исследовании 3 фазы REGARD изучалась эффективность и токсичность рамуцирумаба в сравнении с ОСТ у больных ДРЖ во второй линии лечения. МОВ составила 5,2 мес. в группе рамуцирумаба и 3,8 мес. в группе с плацебо (ОШ=0,776, ДИ 95% 0,6-0,9; p=0,0047), при МВБП 2,1 мес. и 1,3 мес. соответственно (ОШ= 0,483; 95% ДИ: 0,376-0,620; p < 0,0001). Согласно полученным данным применение рамуцирумаба позволило достичь КРО у 49% пациентов, в группе ОСТ этот показатель составил 23% (p=0,0001). Рамуцирумаб продемонстрировал приемлемый профиль токсичности. Частота развития артериальной гипертензии в группе с рамуцирумабом была выше, чем в

группе плацебо (16% и 8% соответственно), существенных различий в частоте регистрации других НЯ выявлено не было (94% и 88% соответственно) [48].

В исследовании 3 фазы RAINBOW изучалась комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии терапии больных ДРЖ. В исследование было включено 665 пациентов, которые были рандомизированы (1:1) в две группы: 1-я группа (330 больных) получала паклитаксел в комбинации с рамуцирумабом, 2-я (335 больных) паклитаксел в комбинации с плацебо. МВБП и МОВ были значимо выше в группе с рамуцирумабом: 4,4 мес. против 2,9 мес. (ОШ= 0,635; 95% ДИ: 0,536-0,752; $p < 0,0001$) и 9,6 мес. против 7,4 мес. соответственно (ОШ= 0,807; 95% ДИ: 0,678-0,962; $p < 0,017$), ЧОО составила 27,3% в 1 группе против 15,8% во второй. Частота развития НЯ 3-4 степени была несколько выше в группе с рамуцирумабом, наиболее часто регистрировались нейтропения (41% против 19%), лейкопения (18% против 7%), боли в животе (6% против 3%) и астения (12% против 5%). Среди нежелательных явлений 3-4 степени, непосредственно ассоциируемых с блокадой рецептора VEGF-2, в группе с рамуцирумабом чаще наблюдались гипертензия (15% против 3%), протеинурия (1% против 0%) и кровоточивость (5% против 3%), другие виды специфической токсичности встречались с одинаковой частотой в обеих группах [121].

Биомаркеров, позволяющих выделить когорту пациентов ДРЖ, отвечающих на терапию рамуцирумабом, не определено. Согласно результатам исследования Natsume M. с соавт. у пациентов с высоким уровнем плацентарного фактора роста (PLGF) статистически значимо ниже как МВБП – 169 против 56 дней ($p=0,016$), так и МОВ- 422 против 243 дней ($p=0,046$). Причиной резистентности больных с высоким уровнем PLGF в плазме крови к терапии рамуцирумабом, возможно, является высокая аффинность PLGF к рецептору VEGFR-1, что приводит к активации MAPK/ ERK сигнального пути [82].

Результаты клинических исследований рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Результаты клинических исследований рамуцируба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

	REGARD [48]		RAINBOW [121]	
	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

В нескольких публикациях была проведена попытка выделения клинико-морфологических факторов, влияющих на эффективность рамуцирумаба в монотерапии или в комбинации с паклитакселом у больных МРЖ. Так наличие неудаленной первичной опухоли, перитонеальный канцероматоз, асцит, более трех отдаленных зон метастазирования, снижение массы тела более чем на 10% за 3 месяца перед началом терапии рамуцирумабом, низкая дифференцировка опухоли и прогрессирование болезни менее чем через 6 месяцев от начала 1 линии - статистически значимо ассоциировалось с низким уровнем ответа на терапию рамуцирумабом [47].

После получения результатов исследования RAINBOW «золотым стандартом» второй линии терапии стала комбинация паклитаксела с рамуцирумабом. У 55-83% пациентов после проведения 1 линии лечения регистрируется нейротоксичность, что ограничивает применение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом [16,51,104]. Целесообразность назначения паклитаксела после прогрессирования болезни на фоне режимов с включением доцетаксела (FLOT, mDCF) вызывает дискуссии. На ASCO 2020 представлены результаты исследования RAMIRIS (n=111), в котором в качестве второй линии терапии сравнивались две комбинации с включением рамуцирумаба – FOLFIRI и еженедельный паклитаксел. В группе FOLFIRI + рамуцирумабом (n= 72) МВБП составила 4,6 мес., в группе паклитаксел + рамуцирумаб (n=38) – 3,6 мес., различия статистической значимости не достигли (p= 0,12). МОВ в лечебных группах достигла 6,8 мес. и 7,6 мес. соответственно (p=0,77). При подгрупповом

анализе показано, что у пациентов, ранее получавших таксаны, режим с FOLFIRI удвоил частоту объективного ответа (с 11% до 22%) и МВБП (с 2,1 до 4,6 мес. $p=0,008$) [81]. В таблице 10 представлены результаты нескольких работ по изучению режима FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом во второй линии терапии ДРЖ. Результаты исследований рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты исследований рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Исследование	Режим	Фаза	n	ЧОО,%	МВБП, мес.	МОВ, мес.
Klempner с соав. [70]	FOLFIRI + R	-	29	20,7	6,0	13,4
RAMIRIS [81]	FOLFIRI + R	2	72	21	3,9	6,8
	паклитаксел + R		38	11	3,6	7,6
					$p=0,89$	$p=0,14$
Vogl M. U. [118]	FOLFIRI + R	-	18	23,1	4,4	8,3
	паклитаксел + R		38	9,4	2,9	5,9
					$p=0,05$	НД
R- рамуцирумаб, FOLFIRI – иринотекан + 5-ФУ						

На ASCO 2020г. представлена небольшая работа, в которой показано, что у пациентов ДРЖ, предлеченных ИКИТ перед режимом паклитаксел + рамуцирумаб ЧОО (58% и 18%, $p < 0,001$) и МОВ (15,0 мес. и 7,6 мес., $p=0,003$) значимо выше в сравнении с больными без ИКИТ в анамнезе [44].

1.4.3 Иммуноterapia в поздних линиях лечения диссеминированного рака желудка

На основании результатов исследований ATTRACTION-2 и CheckMate 032 ниволумаб рекомендован в 3 и последующих линиях лечения ДРЖ вне зависимости от экспрессии PD-L1 [66].

В исследовании ATTRACTION-2 показано, что у больных ДРЖ назначение ниволумаба по сравнению с ОСТ в 3 и последующих линиях лечения достоверно увеличивает МОВ – с 4,14 до 5,26 мес. (OR = 0,62, $p < 0,0001$), 1-годовалую выживаемость – с 11,6 до 27,3% и 2-годовалую выживаемость – с 3,2 до 1,6 %. независимо от экспрессии PD-L1. Поданализ ATTRACTION-2, опубликованный в 2019г., показал, что пациенты, не получавшие рамуцирумаб в предшествующих линиях терапии, имеют значимо более высокие МВБП (1,6 мес. против 1,5 мес. $p = 0,0103$) и МОВ (5,5 мес против 3,9 мес., $p = 0,0158$) [66].

В третий и последующих линиях лечения для пациентов в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–2) и $CPS \geq 1$ вариантом выбора является назначение пембролизумаба, при MSI -H его применение обосновано начиная со 2-й линии. Разрешение на использование ниволумаба было получено после публикации результатов исследования II фазы KEYNOTE-059. В работу было включено 259 больных ДРЖ, прогрессирующих после двух линий терапии. При $CPS \geq 1$ ЧОО достигла 15,5% (2,0% - полных ответов и 13,5% частичных ответов). Медиана длительности частичного ответа в этой лечебной группе составила 16,3 мес. (от 1,6 до 17,3) У 7 пациентов была выявлена MSI. ЧОО ответа в этой подгруппе оставила 57% при длительности ответа от 5,3 до 14,1 мес. [32].

В рамках конгресса ASCO 2020г. были представлены финальные результаты исследования 3 фазы KEYNOTE-061, в котором сравнивалась эффективность палитаксела и пембролизумаба во второй линии терапии ДРЖ при $CPS \geq 1$. В исследование было рандомизировано 592 пациента: 196 в группу с пембролизумабом и 199 в группу с паклитакселом. МВБП у пациентов, получавших пембролизумаб, составила 1,25 мес., на терапии паклитакселом - 4,1

мес. (OR=1,23 95%ДИ 1,02-1,54). При $CPS \geq 5$ МВБП в группах достигли 1,6 мес. и 4,0 мес. (OR=0,98 95%ДИ 0,71-1,34), и при $CPS \geq 10$ были равны 2,7 мес. и 4,0 мес. (OR=0,79 95%ДИ 0,51-1,21) соответственно. В общей группе пациентов назначение пембролизумаба в сравнении с паклитакселом не привело к увеличению МОВ – 9,1 мес. и 8,3 мес. (OR=0,81 95%ДИ 0,66-1,00) соответственно. При анализе пембролизумаб продемонстрировал статистически значимое улучшение МОВ при $CPS \geq 5$ и $CPS \geq 10$. При $CPS \geq 5$ МОВ в группах достигли 10,4 мес. и 8,3 мес. (OR=0,72 95%ДИ 0,53-0,99), при $CPS \geq 10$ составили 10,4 мес. и 8,0 мес. (OR=0,69 95%ДИ 0,46-1,05) соответственно. Также значимый выигрыш от терапии пембролизумабом получали пациенты без клинических проявления болезни (ECOG=0), МОВ в этой группе больных была 12,3 мес., против 5,4 мес. при назначении им паклитаксела (OR=0,69 95%ДИ 0,50-0,95) [91].

В мета-анализ 2019г. вошло 9 исследований, целью работы была оценка целесообразности назначения ИКИТ пациентам ДРЖ в поздних линиях лечения. Применение ИКИТ позволило значимо увеличить 12- мес. и 18- мес. ОВ больных ДРЖ (OR = 1,79, p = 0,013 и OR = 2,20, p = 0,011). Так же показано, что у пациентов с $CPS \geq 1$ Ч ОО регистрируется значимо чаще, в сравнении с больными с $CPS = 0$ (OR = 4,31 p <0,001) [99]. В 2020г. был опубликован мета-анализ 3х исследований (ATTRACTION-2, JAVELIN и KEYNOTE-061). Его задачей была оценка эффективности иммунотерапии во второй и последующих линиях у больных ДРЖ и КЭП. В общей группе пациентов назначение иммунотерапии привело к значимому увеличению МОВ (OR=0,66, 95%ДИ 0,47–0,92, p=0,02). НЯ 3-5 степени с одинаковой частотой наблюдались в группе иммунотерапии и ХТ (OR=0,53, 95% ДИ 0,16–1,74, p=0,30) [130].

В таблице 11 представлены результаты исследований ИКИТ у пациентов ДРЖ в поздних линиях лечения.

Таблица 11 - Результаты исследований ИКИТ в поздних линиях лечения при ДРЖ

Исследование	Фаза	Схема	ли- ния	маркер	ЧОО %	МВБП, мес	МОВ, мес
ATTRACTION-02 [66]	3	ниволумаб	≥2	-	11,2	1,61	5,26
		плацебо			0	1,45	4,14
						p< 0,0001	p< 0,0001
KEYNOTE-059 [32]	2	пемброли- зумаб	≥2	-	11,6	2,0	5,6
				PD-L1+	15,5	НД	5,8
						НД	НД
KEYNOTE-061 [91]	3	пемброли- зумаб	2	PD-L1+ CPS ≥1	16	1,5	9,1
		паклитак- сел			14	4,1	8,3
						НД	p=0.042
JAVELIN [85]	3	авелумаб	≥2	-	2,2	1,4	4,6
		ХТ			4,3	2,7	5,0
						p =0,99	p=0,81
НД – нет данных							
ХТ – химиотерапия (паклитаксел или иринотекан)							

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая часть

Диссертационная работа выполнена на базе отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. В исследование включено 191 больной диссеминированным РЖ и КЭП. Набор больных в исследование осуществлен в период с 2015г. по февраль 2019г.

2.1.1 Критерии включения и исключения больных

Все пациенты до проведения лечебных процедур, связанных с исследованием, подписали информированное согласие на лечение, что было зафиксировано в истории болезни.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированная и радиологически подтвержденная диссеминированная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода;
- наличие измеряемых или неизмеряемых, но клинически оцениваемых, опухолевых очагов;
- общее состояние ≤ 2 баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 0-4 балла);
- адекватные гематологические показатели: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л, гемоглобин ≥ 100 г/л;
- нормальная функция печени: общий билирубин не более 1,5 верхней границы нормы (ВГН); уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\leq 2,5$ x ВГН при отсутствии метастазов в печени и ≤ 5 x ВГН при метастазах в печени;
- адекватная функция почек (клиренс креатинина по формуле Cockcroft и Gault не менее 30 мл/мин);

- отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации (заболевания сердечно-сосудистой, ЖКТ, эндокринной систем, печени, почек, легких);

- адекватная контрацепция для женщин детородного возраста и для фертильных мужчин на протяжении исследования.

Для больных HER2-позитивной аденокарциномой желудка:

- положительный HER 2 статус опухоли должен был быть подтвержден ИГХ методом (считался положительным при оценке 3+), при ИГХ 2+ , наличие амплификации HER2, подтвержденное FISH тестом;

- отсутствие предшествующей системной лекарственной терапии, допустимо участие в исследовании пациентов, с подтвержденным прогрессированием болезни не ранее чем через 6 месяцев после окончания адьювантной или периоперационной химиотерапии;

- ФЛЖ на исходном уровне ≥ 53 %, измеренная посредством ЭхоКГ

Для больных группы второй линии лекарственной терапии

- прогрессирование болезни у пациента должно было быть зарегистрировано на фоне или в течение 4 месяцев после завершения химиотерапии первой линии.

Критериями включения больных из исследования являлись:

- беременность и кормление грудью;
- возраст моложе 18 лет;
- доказанные метастазы в головном мозге;
- активный инфекционный процесс;
- обширное хирургическое вмешательство в течение 4 недель до включения в исследование.

Для пациентов в группах с ингибиторами ангиогенеза так же критериями исключения были:

- артериальная тромбоэмболия в анамнезе, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку, в течение 6 месяцев до начала терапии;

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- перфорация полого органа в течение 6 месяцев до начала терапии;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение 12 недель до начала терапии;
- замедление процесса заживления ран (наследственные коллагенозы);

Подробная характеристика пациентов, включённых в работу, представлена таблице 12

Таблица 12 - Общая характеристика пациентов, получавших таргетную терапию в рамках исследования

		Рамуцирумаб +/- химиотерапия, n (%)	Трастузумаб + химиотерапия, n (%)	Бевацизумаб + Химиотерапия, n (%)
1	2	3	4	5
Число больных		86	55	12
Возраст, лет	медиана	58	58	48,5
	среднее	55	57,5	49,3
	диапазон	28-75	26-74	34-67
Пол	мужчина	53 (61,6)	41(74,5)	3 (25,0)
	женщина	33 (38,4)	14 (25,5)	9 (75,0)
ECOG	0	22 (25,6)	13 (23,6)	1 (8,3)
	1	53 (61,6)	38 (69,1)	6 (50,0)
	2	11 (12,8)	3 (5,4)	5 (41,7)
	3	0	1(1,8)	0
Первична опухоль	есть	49 (57,0)	38 (69,1)	9 (75,0)
	нет	37 (43,0)	17 (30,9)	3 (25,0)
Локализация	желудок	55 (64,0)	36 (65,5)	4 (33,3)
	КЭП	31 (36,0)	19 (34,5)	8 (66,7)
Гистологический тип опухоли	высокодифференцированная	21 (24,4)	31(56,4)	3 (25,0)
	умереннодифференцированная	22 (25,6)	19 (34,5)	1 (8,3)
	низкодифференцированная	43 (50,0)	5 (9,1)	8 (66,7)
	перстневидноклеточный рак			

1	2	3	4	5
Число зон отдаленного метастазирования	1-2 зоны	43 (50,0)	34 (61,8)	4 (33,3)
	3 и более	43 (50,0)	21 (38,2)	8 (66,7)
Зоны отдаленного метастазирования	асцит	41 (47,7)	17 (30,9)	6 (50,0)
	лимфатические узлы	50 (58,1)	33 (66,0)	6 (50,0)
	печень	30 (34,9)	25 (45,4)	2 (16,7)
	брюшина	62 (72,1)	28 (50,9)	8 (66,7)
	легкие	14 (16,3)	9 (16,3)	1 (8,3)
	плеврит	16 (18,6)	4 (7,3)	2 (16,7)
	яичники	14 (16,3)	2 (3,6)	5 (41,7)

2.2 Дизайн исследования

2.2.1 Сравнение двух- и трёхкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Дизайн: проспективное нерандомизированное исследование

Цели:

- основной задачей исследования является увеличение ЧОО у больных HER2-позитивным ДРЖ, при назначении в первой линии трехкомпонентных режимы химиотерапии в комбинации с трастузумабом;
- дополнительными задачами являются сравнение МВБП в исследуемых группах, оценка токсичности режимов и выявление факторов, влияющих на МВБП.

2.2.2 Рамуцирумаб во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Монотерапия рамуцирумабом во второй линии лечения больных ДРЖ

Дизайн: проспективное нерандомизированное наблюдательное исследование.

Цели:

- основной задачей исследования является оценка эффективности (КРО, МВБП, МОВ) рамуцирумаба в монорежиме во второй линии лечения больных ДРЖ;
- дополнительной задачей исследования является оценка токсичности рамуцирумаба в монорежиме у больных ДРЖ.

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения ДРЖ

Дизайн: проспективное нерандомизированное наблюдательное исследование.

Цели:

- основной задачей исследования является оценка МВБП и ОВ рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения больных ДРЖ;

- дополнительными задачами исследования являются оценка токсичности рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения больных ДРЖ и выявления факторов, влияющих на МВБП.

Оценка эффективности режимов XELIRI/FOLFIRI и XELIRI/FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом во второй линии лечения ДРЖ

Дизайн: проспективное нерандомизированное исследование

Цели:

- основной задачей исследования является сравнение ОЭ, КРО и МВБП в группах XELIRI/FOLFIRI и XELIRI/FOLFIRI в сочетании с рамуцирумабом;

- дополнительными задачами являются оценка токсичности режимов лечения и выявления факторов, влияющих на МВБП.

2.2.3 Бевацизумаб в комбинации с XELIRI/FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Дизайн проспективное нерандомизированное исследование

Цели:

- основной задачей исследования является достижения контроля роста опухоли у 75% больных ДРЖ во второй линии лечения при использовании режимов XELIRI/FOLFIRI в комбинации бевацизумабом;

- дополнительными задачами исследования являются оценка токсичности режима лечения и МВБП.

Статистическая гипотеза: при времени набора в исследование 24 месяца и периоде наблюдения за пациентами 12 месяцев, при условии увеличения контроля роста опухоли с 53% до 75% при $\alpha = 0,05$ (двустороннее значение) и $\beta = 0,8$, в лечебную группу необходимо включить 39 больных. При разработке исследования, учитывая нестандартность схемы терапии, мы использовали адаптивный дизайн, с запланированным промежуточным анализом результатов

после оценки эффекта лечения у 12 пациентов. Если менее чем у 7 больных будет достигнут контроль роста опухоли, исследование будет завершено досрочно.

2.3 План обследования пациентов

Всем больным до начала терапии выполнены лабораторные тесты: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, определение группы крови, ЭКГ. Все пациентам выполнено определение HER2 статуса опухоли.

С целью оценки распространенности болезни и точной оценки клинической стадии, всем больным перед началом лечения выполнялось инструментальное обследование, включавшее в себя: ЭГДС, эндосонографию (в 1/3 случаев), УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических л/у, области п/о рубцов, рентгенографию органов грудной клетки или компьютерную томографию/магнитно-резонансная томографию (\pm внутривенное контрастирование) зоны локализации первичной опухоли и метастазов (по показаниям); сцинтиграфию и рентгенография костей скелета (по клиническим показаниям). Оценка эффекта проводилась каждые 2-3 курса химиотерапии, в зависимости от режима лечения, в объеме идентичном обследованию до начала терапии. При появлении новых жалоб или усилении симптомов основного заболевания, а также иных признаков, указывающих на прогрессирование процесса, обследование больных проводили внепланово. После завершения лечения у пациентов без прогрессирования заболевания обследования проводились каждые три месяца до момента его регистрации.

Контроль показателей крови, общий анализ мочи и ЭКГ проводился перед каждым курсом химиотерапии. С целью мониторинга гематологической токсичности, общий анализ крови выполнялся еженедельно, биохимический — 1 раз в недели.

Пациентам в группе с трастузумабом до начала лечения и далее каждые 3 курса выполнялась эхокардиография (ЭХО-КГ), далее контроль фракции выброса левого желудочка проводился каждые три курса. Если пациенту проводилась

поддерживающая терапия трастузумабом, то ЭХО-КТ ему выполнялось каждые 3 месяца.

2.4 Методика проведения лечения

2.4.1 Режимы первой линии комбинированной лекарственной терапии с трастузумабом у больных HER2- положительным диссеминированным раком желудка.

В исследование было включено 55 больных HER2-позитивным ДРЖ. Пациенты в первой линии лечения получали двух- и трехкомпонентные режимы химиотерапии в комбинации с трастузумабом. Трастузумаб вводился по 4 мг/кг внутривенно 1 раз в 14 дней (нагрузочная доза составляла 6 мг/кг в 1 день 1 цикла) или 6 мг/кг внутривенно 1 раз в 21 день (нагрузочная доза - 8 мг/кг в 1 день 1 цикла). Длительность первой инфузии трастузумаба составляла 90 минут, если нагрузочная доза переносилась хорошо, далее препарат вводили в виде 30-минутной инфузии.

В комбинации с трастузумабом у пациентов HER2-позитивным ДРЖ изучались следующие режимы лечения:

- FOLFOX6 (n =12): оксалиплатин - в дозе 85 мг/м² внутривенно в 1 день; лейковорин - в дозе 400 мг внутривенно в 1 день; 5-ФУ - в дозе 400 мг/2 внутривенно струйно в 1 день и далее 5-ФУ - в дозе 2400 мг/м² в/в инфузия 46-48 часов, цикл 14 дней. Максимальное число циклов химиотерапии – 9.
- XELOX (n=8): оксалиплатин - в дозе 130мг/м² внутривенно в 1 день и далее капецитабин - в дозе 2000мг/м²/сут в 2 приема с 1 вечера по утро 14 дня, цикл 21 день. Максимальное число циклов химиотерапии – 6.
- mDCF (n=2): доцетаксел 40 мг/м² внутривенно 60 минут в 1 день; лейковорин 400 мг/м² внутривенно 30 минут в 1 день; цисплатин 40 мг/м² внутривенно 30 минут во 2-й или 3-й день, 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно в 1 день и далее 5-фторурацил 2000 мг/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 48 часов, цикл 14 дней. Максимальное число курсов химиотерапии – 9.

- mFLOT (n=19): доцетаксел - в дозе 50 мг/м² внутривенно в 1 день; оксалиплатин - в дозе 85мг/м² внутривенно в 1 день; лейковорин - в дозе 400 мг внутривенно в 1 день и далее 5-ФУ - 2600 мг/м² внутривенно в виде 48ч инфузии с 1-3 дни, цикл 14 дней. Максимальное число курсов химиотерапии – 9
- и оригинальный режим, разработанный в отделение химиотерапии НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина МЗ РФ, mFOLFIRINOX (n=9): иринотекан - в дозе 180 мг/м²; оксалиплатин - в дозе 85 мг/м²; лейковорин - в дозе 400 мг; 5-ФУ - 250 мг/м² струйно и далее 5-ФУ в дозе 2200мг/м² в виде 48-часовой инфузии, цикл 14 дней. Максимальное число курсов химиотерапии – 9.

При отсутствии прогрессирования болезни после завершения полного курса терапии пациенты должны были получать трастузумаб в прежнем режиме до прогрессирования болезни или появления непереносимой токсичности.

2.4.2. Исследуемые режимы второй линии лекарственной терапии у больных диссеминированным раком желудка

Рамуцирумаб во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

В лечебную группу было включено 86 больным ДРЖ, с зарегистрированным прогрессирование болезни на фоне или в течение 4 месяцев после завершения химиотерапии первой линии.

Пациенты получали рамуцирумаб в монотерапии или в комбинации с различными режимами цитостатической терапии. Всем больным перед каждым введением рамуцирумаба проводилась премедикация антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов – димедролом в дозе 50 мг внутривенно в течение 20 минут.

- Рамуцирумаб в монорежиме (n=13) вводился из расчета 8 мг/кг, каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут, цикл составлял 28 дней.

В комбинации с рамуцирумабом изучались следующие режимы лечения:

- паклитаксел (n=34) 80 мг/м² внутривенно в течение 60 мин в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла;
- Новый режим комбинированной лекарственной терапии: рамуцирумаб + FOLFIRI (n=33): рамуцирумаб 8 мг/кг + иринотекан 180 мг/2 внутривенно в 1 день, в виде 90 минутной инфузии, + лейковорин 400 мг внутривенно в 1 день, в виде 120 минутной инфузии, + 5-ФУ 400 мг/2 внутривенно струйно в 1 день + 5-ФУ - 2400 мг/м² внутривенная инфузия 46-48 часов;
- Новый режим комбинированной лекарственной терапии: рамуцирумаб + XELIRI (n=6) : рамуцирумаб 8мг/кг 1 и 15 дни + иринотекан 220 мг/2 в/в кап в 1 день, в виде 90 минутной инфузии + капецитабин 2000-1500 мг/м²/сут в 2 приема с 1 вечера по утро 14 дня, цикл 21.

Рамуцирумаб вводили из расчета 8 мг/кг, внутривенно течение 60 минут, перед цитостатической терапией. Кратность введений рамуцирумаба составляла 1 раз в 2 недели при 14 дневном цикле или в 1 и 8 дни при 21 дневном цикле.

В группе контроля, при сравнение эффективности режимов FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб с режимами FOLFIRI/XELIRI, химиотерапия проводилось по схемам описанным ранее.

Бевацизумаб во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Бевацизумаб вводили в дозировке 5мг/кг 1 раз в 2 недели или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели внутривенно (90 минут длилась первая инфузия, 60 минут повторные). У больных ДРЖ во второй линии терапии в комбинации с бевацизумабом изучалось два режима:

- XELIRI (n=6): иринотекан 220 мг/2 в/в кап в 1 день, в виде 90 минутной инфузии; капецитабин 2000мг/м²/сут в 2 приема с 1 вечера по утро 14 дня, цикл 21 день;
- FOLFIRI (n=6): иринотекан 180 мг/2 в/в кап в 1 день, в виде 90 минутной инфузии, + лейковорин 400 мг в/в кап в 1 день, в виде 120 минутной инфузии + 5-ФУ 400 мг/2 в/в струйно в 1 день + 5-ФУ - 2400 мг/м² в/в инфузия 46-48 часов.

Исследуемые режимы химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка представлены в таблице 13

Таблица 13 - Исследуемые режимы химиотерапии у больных ДРЖ

Режим	Режим	Регулярность обследования
1	2	3
Рамуцирумаб	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап 1 раз в 14 дней, цикл 28 дней	Каждые 2 цикла
Рамуцирумаб + паклитаксел	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап в 1,15 дни Паклитаксел 80 мг/м ² в/в кап в 1,8,15 дни, цикл 28 дней	Каждые 2 цикла
Рамуцирумаб + FOLFIRI	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап в 1 день Иринотекан 180 мг/м ² в/в кап в 1 день Лейковорин 400 мг в/в кап в 1 день 5-ФУ 400 мг/м ² струйно в 1 день 5-ФУ 2400 мг/м ² x 48ч в 1-3 дни Цикл 14 дней	Каждые 3 цикла
Рамуцирумаб + XELIRI	Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап в 1,15 дни Иринотекан 220 мг/м ² в/в кап в 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² /сутки per os с вечера 1 дня по утрам 14 дни Цикл 21 дней	Каждые 2 цикла
Бевацизумаб + FOLFIRI	Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в кап в 1 день Иринотекан 180 мг/м ² в/в кап в 1 день Лейковорин 400 мг в/в кап в 1 день 5-ФУ 400 мг/м ² струйно в 1 день 5-ФУ 2400 мг/м ² x 48ч в 1-3 дни Цикл 14 дней	Каждые 3 цикла

1	2	3
Бевацизумаб + XELIRI	Бевацизумаб 5 мг/кг в/в кап в 1 Иринотекан 220 мг/м ² в/в кап в 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² /сутки per os с вечера 1 дня по утро 14 дни Цикл 21 дней	Каждые 2 цикла
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в кап в 1 день Лейковорин 400 мг в/в кап в 1 день 5-ФУ 400 мг/м ² струйно в 1 день 5-ФУ 2400 мг/м ² x 48ч в 1-3 дни Цикл 14 дней	Каждые 3 цикла
XELIRI	Иринотекан 220 мг/м ² в/в кап в 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² /сутки per os с вечера 1 дня по утро 14 дни Цикл 21 дней	Каждые 2 цикла
Трастузумаб + mFLOT	Трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная 6 мг/кг) в/в кап в 1 день Доцетаксел 50 мг/м ² в/в кап в 1 день Оксалиплатин 85мг/м ² в/в кап в 1 день Лейковорин 400 мг в/в кап в 1 день 5-ФУ 2600 мг/м ² в/в кап 48ч в 1-3 дни Цикл 14 дней	Каждые 3 цикла
Трастузумаб + mDCF	Трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная 6 мг/кг) в/в кап в 1 день Доцетаксел 40 мг/м ² в/в кап в 1 день Цисплатин 40мг/м ² в/в кап в 3 день Лейковорин 400 мг в/в кап в 1 день 5-ФУ 2000 мг/м ² в/в кап 48ч в 1-3 дни цикл 14 дней	Каждые 3 цикла

1	2	3
Трастузумаб + mFOLFIRINOX	Трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная 6 мг/кг) в/в кап в 1 день Иринотекан 180 мг/м ² в/в кап в 1 день Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в кап в 1 день Лейковорин 200 мг в/в кап в 1 день 5-ФУ 250 мг/м ² струйно в 1 день 5-ФУ 2200 мг/м ² x 48ч в 1 день цикл 14 дней	Каждые 3 цикла
Трастузумаб + XELOX	Трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная 8 мг/кг) в/в кап в 1 день Оксалиплатин 130мг/м ² в/в кап 1 день Капецитабин 2000 мг/м ² /сутки per os с вечера 1 дня по утро 14 дня цикл 21 дней	Каждые 2 цикла
Трастузумаб + FOLFOX	Трастузумаб 4 мг/кг (нагрузочная 6 мг/кг) в/в кап в 1 день Оксалиплатин 130мг/м ² в/в кап 1 день 5-ФУ 400 мг/м ² струйно в 1 день 5-ФУ 2400 мг/м ² x 48ч в 1 день цикл 14 дней	Каждые 3 цикла

2.5 Общие сведения о проведение курсов лечения

- 1) Всем пациентам, в первый день, за 20 минут перед непосредственным введением химиотерапии, для профилактики тошноты и рвоты, назначали блокаторы 5-НТЗ рецепторов, дексаметазон и, в некоторых случаях, блокатор NK-рецепторов (апрепитант). В дальнейшем больные получали: дексаметазон 8 мг в/м со 2 по 4 дни и блокаторы 5-НТЗ рецепторов со 2 по 4 дни. При использовании блокатора NK-рецепторов (апрепитанта) доза

дексаметазона снижалась в два раза.

- 2) При развитии холинэргического синдрома на фоне инфузии иринотекана или в течение 24 часов после ее завершения назначали Атропин 0,5-1,0 мл п/к.
- 3) Оксалиплатин и лейковорин, разведенные на 5% растворе глюкозы, вводили параллельно в течение 2-х часов на фоне кальциево-магниевого пре- и постмедикации.
- 4) Цисплатин вводили с использованием регидратации.
- 5) Курсы лекарственной терапии у больных, получавших, совместно со стандартной противоопухолевой терапией, таргетную терапию, считались по совместным введениям препаратов.
- 6) Вторая линия терапии проводилась до прогрессирования процесса или появления непереносимой токсичности.

2.6 Модификация доз препаратов

В лечебных группах была возможна коррекция терапии в связи с токсичностью (редукция доз, увеличение интервалов между введениями, но не более пяти недель от даты предыдущего курса) в связи с токсичностью. Оценка токсичности лечения проводилась по стандартной шкале нежелательных явлений NCI CTC AE v.4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0).

2.6.1 Коррекция доз таргетных препаратов

Рамуцирумаб

При развитии нежелательных явлений ассоциированных с рамуцирумабом в зависимости от клинической ситуации могла быть рекомендована как коррекция дозы препарата, так и увеличение интервалов между введениями.

1) Артериальная гипертензия:

- при первой регистрации у больного АГ 3 степени введение рамуцирумаба переносили до момента разрешения АГ до ≤ 2 степени. Если для разрешения АГ до ≤ 2 степени требовалось не более 28 дней, терапия рамуцирумабом возобновлялась в прежней дозе;

- если в течение 28 дней на фоне адекватной антигипертензивной терапии у пациента не достигалось контроля АГ, лечение рамуцирумабом прекращалось;
- в случаях развития у больного неконтролируемой АГ или гипертонической энцефалопатии на фоне лечения, введение рамуцирумаба должно было быть завершено.

2) Протеинурия:

- При впервые выявленной протеинурии до 2 г в сутки, выполнялось введение рамуцирумаба в прежней дозе. В течение 3 дней перед следующим введением рамуцирумаба у пациента определяли содержание белка в образце суточной мочи: если уровень белка в моче составлял менее 2 г в сутки, рамуцирумаб вводился в прежней дозе, если уровень белка в моче составлял ≥ 2 г в сутки, то дозу рамуцирумаба изменяли с учетом результата анализа образца суточной мочи;
- При впервые зарегистрированной у больного протеинурии ≥ 2 г в сутки выполнялась отсрочка введения рамуцирумаба до снижения уровня белка в моче до <2 г в сутки. После снижения уровня белка в моче менее 2 г в сутки, лечение возобновлялось со снижением дозы рамуцирумаба до 6 мг/кг. В случае повторного повышения уровня белка до ≥ 2 г в сутки, проводилось повторная редукция дозы до 5 мг/кг. Если уровень белка в моче у пациента составлял ≥ 2 г в сутки на фоне отмены рамуцирумаба в течение 28 дней, лечение рамуцирумабом прекращалось. Третье выявления белка в моче ≥ 2 г также служило поводом к полной отмене рамуцирумаба.

3) Замедление процесса заживления ран и плановые операции:

- терапию рамуцирумабом прекращали как минимум за 4 недели до проведения планового оперативного лечения любого объема. В случае возникновения осложнений, связанных с замедлением процесса заживления ран, терапию препаратом рамуцирумабом временно прекращали до полного заживления ран.

- 4) При развитии у больного во время введения рамуцирумаба инфузионной реакции 1 или 2 степени, выполнялось снижение скорости текущей и всех последующих инфузий на 50%. Перед последующими введениями рамуцирумаба проводилась премедикация с использованием: антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов димедрола в дозе 50 мг; дексаметазона в дозе 16 мг; парацетамола в дозе 1 г.

Полной отмены рамуцирумаба требовали следующие клинические ситуации: протеинурия ≥ 3 г в сутки, нефротический синдром, неконтролируемая АГ, развитие гипертонической энцефалопатии, артериальная тромбоэмболия, венозный тромбоз 3 и 4 степени, кровотечение 3 и 4 степени, перфорация органов ЖКТ и формирования свища.

Бевацизумаб

Если на фоне введений бевацизумаба у пациента развивалась неконтролируемая, угрожающая жизни или требующая увеличения межкурсовых интервалов токсичность, то введение бевацизумаба прекращалось. Если в анализе суточной мочи наблюдалось протеинурия ≥ 2 г в сутки, при отсутствии нефротического синдрома, введение бевацизумаба возобновлялось при уровне белка в моче менее 2 г в сутки

Трастузумаб

При снижении фракции выброса у больного от исходного уровня на 16% или на 10% от нижней границы нормы, введение трастузумаба прерывались на 4 недели. Возобновление инфузии трастузумаба было возможно в случае возвращение ФВЛЖ к исходному уровню или на уровень $\leq 15\%$ от исходного значения в течение 4-8 недель. При развитии аллергической реакции 1 степени во время введения трастузумаба выполнялось снижение скорости инфузии, при развитии аллергической реакции 2 степени- инфузия прекращалась и следующее ведение выполнялось в течение 90 минут, при развитии тяжелых, опасных для жизни инфузионных реакций, введения трастузумаба не возобновлялись.

2.6.2 Модификация режимов химиотерапии

1) Гематологическая токсичность

При развитии гематологической токсичности 1-2 степени, коррекция доз не требовалась.

Для режима паклитаксел в комбинации с рамуцирумабом: при первом выявлении нейтропении 4 степени снижение дозы паклитаксела на 1 уровень выполнялась на всех последующих циклах терапии. Следующее снижение дозы на 1 уровень было рекомендовано в случае сохранения или повторного развития токсичности. Если показатели крови, при еженедельном введении паклитаксела, к 8 дню не восстанавливались, то введения препарата пропускалось.

Для режима рамуцирумаб/бевацизумаб в комбинации с иринотеканом и 5-ФУ: при первой регистрации гематологической токсичности 3 степени, выполнялась отмена струйного 5-ФУ и редукция дозы иринотекана на 1 дозовый уровень. Если после редукции доз препаратов повторно выявлялась нейтропения 4 степени, с целью сохранения, дозовой интенсивности терапии на следующих курсах лечения проводилась вторичная профилактика Г-КСФ.

Для режима рамуцирумаб/бевацизумаб в комбинации с иринотеканом и капецитабином, при первой регистрации гематологической токсичности 4 степени, выполнялась редукция дозы иринотекана на 1 дозовый уровень. В случае повторного развития токсичности, дозы всех препаратов редуцировали еще на одну ступень. Назначение пациентам Г-КСФ, при использовании данного режима, не предполагалось.

Для режима трастузумаб в комбинации с mFOLFIRINOX: при первой регистрации нейтропении 3 степени и/или анемии 3 степени и/или тромбоцитопении 2 степени перед началом очередного курса лечения, выполнялась отмена струйного 5-ФУ и редукция дозы оксалиплатина на 1 уровень. В случае первого эпизода нейтропении 4 степени или фебрильной нейтропении (нейтропения 4 ст. + хотя бы однократный подъем температуры тела выше 38,0С.) или длительности нейтропении 4 степени, более 7 дней, с целью сохранения дозовой интенсивности терапии на следующих курсах лечения

проводилась вторичная профилактика Г-КСФ. При повторном эпизоде фебрильной нейтропении или длительности нейтропении более 7 дней дозы всех препаратов редуцировали на одну ступень. При третьем проявлении токсичности проводилась модификация режима лечения на FOLFOX6.

Для режима трастузумаб в комбинации с mDCF/FLOT: в случае первого эпизода нейтропении 4 степени или фебрильной нейтропении (нейтропения 4 ст. + хотя бы однократный подъем температуры тела выше 380С.), или длительности нейтропении 4 степени более 7 дней, или тромбоцитопении 2 степени выполнялась редукция дозы доцетаксела на 1 уровень. При повторно выявлении токсичности проводилась модификация режима лечения на CF. При регистрации первого эпизода тромбоцитопении 2 степени, при режиме FLOT выполнялась редукция дозы оксалиплатина на 1 уровень, в случае режима mDCF проводилась редукция дозы доцетаксела на 1 уровень. При повторно проявлении токсичности дозы всех препаратов схемы редуцировали еще на одну ступень.

Для режима трастузумаб в комбинации с FOLFOX6/XELOX: в случае первого эпизода нейтропении 3-4 степени или фебрильной нейтропении (нейтропения 4 ст. + хотя бы однократный подъем температуры тела выше 380С.) с целью сохранения дозовой интенсивности терапии на следующих курсах лечения проводилась вторичная профилактика Г-КСФ. При повторном эпизоде фебрильной нейтропении или длительности нейтропении более 7 дней дозы всех препаратов редуцировали еще на одну ступень. При первом выявлении тромбоцитопении 2 степени выполнялась редукция оксалиплатина на 1 уровень.

2) Гепатотоксичность

Для режимов с доцетакселом при превышении нормы АЛТ, АСТк началу очередного курса в 2,5 раза к началу очередного курса лечения при отсутствии метастазов в печени и в 5 раз при их наличии, проведение курса химиотерапии откладывалось до снижения показателей АЛТ, АСТ менее 2,5 и 5 норм соответственно, и осуществлялась редукция дозы доцетаксела на 1 ступень при проведении последующих курсов. При уровне билирубина выше 1,5 норм редукция доз препаратов осуществлялась по тому же принципу. При повторно

проявлении токсичности дозы всех препаратов схемы редуцировали на одну ступень. Для режимов с на основе иринотекана и фторпиримидинов - осуществлялась редукция дозы иринотекана на 1 уровень при проведении последующих курсов. При повторно проявлении токсичности дозы всех схемы препаратов редуцировали на одну ступень.

Для режимов FOLFOX/XELOX – при первом эпизоде осуществлялась редукция дозы фторпиримидинов на 1 уровень при проведении последующих курсов. При повторно проявлении токсичности дозы всех препаратов схемы редуцировали на одну ступень.

3) Гастроинтестинальная токсичность

При диарее ≥ 2 ст. назначалась симптоматическая терапия, если степень диареи к началу следующего курса снижалась до ≤ 1 -й степени, дозу фторпиримидинов редуцировали на 1 уровень. При повторении диареи 2-й степени дозу фторпиримидинов и иринотекана, если он входил в режим, редуцировали еще на 1 дозовый уровень. Диарею, развившуюся в течение 1-х суток после инфузии иринотекана, купировали инъекцией атропина (0,5-1 мл подкожно), в последующие дни - приемом лоперамида по схеме: 2 капсулы на первый прием, далее по 1 капсуле каждые 2 часа в течение всего периода диареи и еще в течение 12 часов от последнего эпизода жидкого стула, но длительность приема лоперамида не должна превышать 48 часов. При некупируемой лоперамидом диарее применяли октреотид.

4) Нефротоксичность

Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Коккрофта перед каждым курсом лечения. При клиренсе креатина более 50 мл/мин препараты вводились в полной дозе, при клиренсе креатинина 40-50 мл/мин дозы все препаратов редуцировали на 1 ступень; при клиренсе креатинина 30-40 мл/мин цисплатин не вводился.

5) Нейротоксичность.

При регистрации нейротоксичности 2 степени лечение проводилось с редукцией доз оксалиплатина и/или доцетаксела, или паклитаксела на 1 уровень.

При регистрации нейротоксичности 3 введения оксалиплатина и/или доцетаксела прекращалось.

В таблице 14 представлена информация о снижении дозы препаратов схем терапии во время следующего цикла на основании максимальной степени выраженности определенных нежелательных явлений.

Таблица 14– Уровни редукции доз препаратов

Препарат схемы	Уровень дозы		
	Начальная доза	-1	-2
1	2	3	4
Иринотекан (FOLFIRI, mFOLFIRINOX)	180 мг/м ²	150 мг/м ²	120 мг/м ²
Иринотекан (XELIRI)	220 мг/м ²	175 мг/м ²	140 мг/м ²
5-фторурацил болюсно (FOLFIRI, FOLFOX)	400 мг/м ²	200 мг/м ²	0 мг/м ²
5-фторурацил болюсно (FOLFIRINOX)	250 мг/м ²	0	0
5-фторурацил инфузия (FOLFIRINOX)	2200 мг/м ² за 46–48 ч	2000 мг/м ² за 46–48 ч	1800 мг/м ² за 46–48 ч
5-фторурацил инфузия (FLOT, mDCF)	2600 мг/м ² за 46–48 ч	2200 мг/м ² за 46–48 ч	2000 мг/м ² за 46–48 ч
5-фторурацил инфузия. (FOLFIRI, FOLFOX)	2400 мг/м ² за 46–48 ч	2000 мг/м ² за 46–48 ч	1600 мг/м ² за 46–48 ч
Капецитабин (XELIRI, XELOX)	2000 мг/м ² /сутки	1500 мг/м ² /сутки	1000 мг/м ² /сутки
Доцетаксел (FLOT)	50 мг/м ²	40 мг/м ²	35 мг/м ²

1	2	3	4
Доцетаксел (mDCF)	40 мг/м ²	30 мг/м ²	0
Оксалиплатин (FLOT,FOLFOX)	85 мг/м ²	75 мг/м ²	65 мг/м ²
Оксалиплатин (XELOX)	130 мг/м ²	100 мг/м ²	85 мг/м ²
Цисплатин (mDCF)	40 мг/м ²	30 мг/м ²	0
Паклитаксел	80 мг/м ²	70 мг/м ²	60 мг/м ²

При изменении массы тела более чем на 10%, проводился пересчет доз всех препаратов.

2.7 Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности терапии проводилась каждые 6 недель (2 или 3 цикла лечения, в зависимости от выбранного режима лечения), в объеме идентичном обследованию до начала терапии. Для оценки эффективности лечения использовались критерии RECIST версия 1.1.

1) Полный эффект (ПЭ) предполагал исчезновение всех известных опухолевых очагов при отсутствии появления новых на срок не менее 4 недель.

2) Частичный эффект (ЧЭ) подразумевал уменьшение на 30% и более суммы максимальных диаметров контрольных очагов, принимая за контроль исходную сумму максимальных диаметров на срок не менее 4 недель при отсутствии появления новых очагов.

3) Стабилизация заболевания (СЗ) означал уменьшение менее чем на 30% или увеличение менее чем на 20% суммы максимальных диаметров контрольных очагов.

- 4) Под объективным ответ подразумевался процент больных с полной и частичной регрессией опухоли от общего числа больных группе.
- 5) Контроль роста опухоли подразумевал процент больных с полными, частичными регрессиями и стабилизацией болезни от общего числа больных в группе.
- 6) Прогрессирование заболевания (ПЗ) — увеличение суммы максимальных диаметров контрольных очагов более чем на 20% по отношению к минимальной сумме наибольших диаметров контрольных очагов, либо появление новых очагов.
- 7) Выживаемость без прогрессирования (ВБП) — временной интервал от даты начала лечения до даты прогрессирования болезни, или летального исхода от любой причины.
- 8) Длительность частичной регрессии — временной интервал от первой документированной даты полного или частичного эффектов до даты прогрессирования заболевания.
- 9) Длительность стабилизации заболевания — временной интервал от даты начала лечения до даты прогрессирования заболевания.
- 10) Общая выживаемость — временной интервал от даты начала лечения до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта.

2.8 Статистическая обработка данных

Для сравнения несвязанных групп при использовании непараметрических методов статистического анализа применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность или двухсторонний точный критерий Фишера в случае малых выборок при таблицах сопряжения 2x2 с учетом поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Различия считались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$.

Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости рассчитывались по методу Kaplan-Meier, различия сравнивались Log-Rank тестом. Далее для выявления прогностически значимых факторов использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных

рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS (v.23 for Windows).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

3.1 Рамуцирумаб в монорежиме во второй линии терапии при диссеминированном раке желудка

3.1.1. Характеристика пациентов в лечебной группе рамуцирумаба в монорежиме

Химиотерапию препаратом рамуцирумаб в монорежиме получили 13 пациентов, 9 мужчин (69,2%) и 4 женщины (30,8%). Средний возраст больных составил 51,8 лет, с медианой – 58 лет.

6 пациентов лечебной группы (46,2%) имели кардиоэзофагеальный рак, рак желудка был у 7 больных (53,8%).

В первой линии большинству больных (61,5%) были проведены трёхкомпонентные режимы терапии, один из них с HER2-положительным ДРЖ в первой линии лечения получал химиотерапию в комбинации с трастузумабом.

Высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома диагностирована у 3 больных (23,1%), низкодифференцированная – у 5 (38,5%) и перстневидноклеточный рак – в 5 случаях (38,5%).

Обширное распространение опухолевого процесса, более трех зон метастазирования, наблюдалось у 38,5% пациентов группы. Отдалённые метастазы локализовались в периферических и забрюшинных лимфатических узлах у 9 пациентов (69,2%), в печени – у 4 (30,8%), в легких – у 3 (23,1%), в яичниках – у 1 больной (7,7%), поражение брюшины выявлено у 7 больных (53,8%), и сопровождалось асцитом в 5 случаях (38,5%).

Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Клиническая характеристика пациентов в лечебной группе рамуцирумаб в монорежиме

		рамуцирумаб
Число больных		13
Возраст, лет	медиана	58
	среднее	51,8
	диапазон	34-66
Пол	мужчины	9 (69,2)
	женщины	4 (30,8)
ECOG	0	5 (38,5)
	1	7 (53,8)
	2	1 (7,7)
Первичная опухоль	есть	5 (38,5)
	нет	8 (61,5)
Локализация опухоли	КЭП	6 (46,2)
	желудок	7 (53,8)
Гистологический тип опухоли	высокодифференцированная	0
	умереннодифференцированная	3 (23,1)
	низкодифференцированная	5 (38,5)
	перстневидноклеточный рак	5 (38,5)
HER2 статус	положительный	1 (7,7)
	отрицательный	12 (92,3)
Число зон метастазирования	1-2	8 (61,5)
	3 и более	5 (38,5)
Зоны отдаленного метастазирования	асцит	5 (38,5)
	лимфатические узлы	9 (69,2)
	печень	4 (30,8)
	брюшина	7 (53,8)
	легкие	3 (23,1)
	плеврит	1 (7,7)
	яичники	1 (7,7)
	кости	2 (15,4)
	рецидив в анастомозе	1 (7,7)
Режим первой линии	монотерапия	0
	2-х компонентный	5 (38,5)
	3-х компонентный	8 (61,5)

Из представленной таблицы видно, что общее состояние оценено по шкале ECOG как 0, 1 и 2 у 5 (38,5%), 7 (53,8%) и 1 (7,7%) соответственно. У большинства больных сохранялась токсичность от предшествующих циклов

химиотерапии, которая преимущественно выражалась в сохраняющихся явлениях полинейропатии 2 ст.

Оперативное лечение по поводу РЖ в анамнезе произведено у 8 больных (61,5%), 5 из них получали в первую линию двухкомпонентные режимы лечения, в связи с явлениями демпинг - синдрома после гастрэктомии. Выбор режима монотерапии рамуцирумабом, в этих случаях, был обусловлен его низкой гастроинтестинальной токсичностью.

3.1.2. Характеристика лечения

В соответствии с протоколом лечения рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап 1 раз в 2 недели продолжали до прогрессирования заболевания или до непереносимой токсичности.

Всего 13 пациентам завершено 33 полных курса (67 введений) . Медиана количества введений, проведенных одному больному,- 4 (от 2 до 16), что соответствует двум циклам терапии. Характеристика лечения по количеству введений представлена в таблице 16.

Таблица 16– Характеристика пациентов по количеству введений рамуцирумаба

Число введений проведенных одному больному	число введений(%)
2	4 (30,8)
4	4 (30,8)
5	2 (15,4)
7	1 (7,7)
10	1 (7,7)
16	1 (7,7)

Лечение завершено 12 пациентам (92,3%). 11 больным лечение завершено ввиду прогрессирования болезни, 1 больной (7,7%) умер внезапно, после двух введений рамуцирумаба, диагностирована острая коронарная смерть. Одному больному в настоящий момент проведен 1 полный цикл лечения. Интенсивность дозы рамуцирумаба составила 100%. Из 11 больных, с зарегистрированным про-

грессированием болезни, 5 пациентов (38,4%) получали специфическое противоопухолевое лечение в дальнейшем.

3.1.3. Эффективность терапии рамуцирумабом в монорежиме во второй линии терапии при диссеминированном раке желудка

Оценка эффективности лечения проведена 11 пациентам, получивших более 2 курсов (4 введений) рамуцирумаба.

Полной и частичной регрессии опухоли на фоне терапии достичь не удалось ни у одного больного. Стабилизация болезни зарегистрирована у 5 пациентов, таким образом, частота контроля роста опухоли составила 38,5%. Прогрессирование болезни, после 4 введений рамуцирумаба, выявлено в 6 случаях (46,2%). Медиана длительности стабилизации болезни составила 2,75 мес. (95 % 2,77-6,87). Длительная стабилизация болезни, более 6 месяцев, достигнута у 2 больных (18,2%).

Результаты лечения представлены в таблице 17.

Таблица 17- Эффективность рамуцирумаба в монотерапии во 2-й линии лечения при ДРЖ.

Параметр эффективности	Число больных
Полная регрессия	0
Частичная регрессия	0
Стабилизация болезни	5 (45,5%)
Контроль роста опухоли	5 (45,6%)
Прогрессирование	6 (54,5%)
Не оценен	2 (18,1%)
Медиана длительности стабилизации болезни: 2,75 (95 % ДИ 2,61-6,87) мес.	
Медиана выживаемости без прогрессирования: 2,27 (95 % ДИ 1,7 - 2,8) мес.	
6-месячная ВВП	17%
Медиана общей выживаемости: 7, 69 (95% ДИ 2,6 -12,8 мес.	
6-месячная общая выживаемость	58%
10-месячная общая выживаемость	19%

При медиане наблюдения 3,9 мес., МВБП у больных ДРЖ достигла 2,27 мес. (95% ДИ от 1,7 до 2,8 мес., n=11) (рисунок 1). 6-месячная ВБП равна 17%.

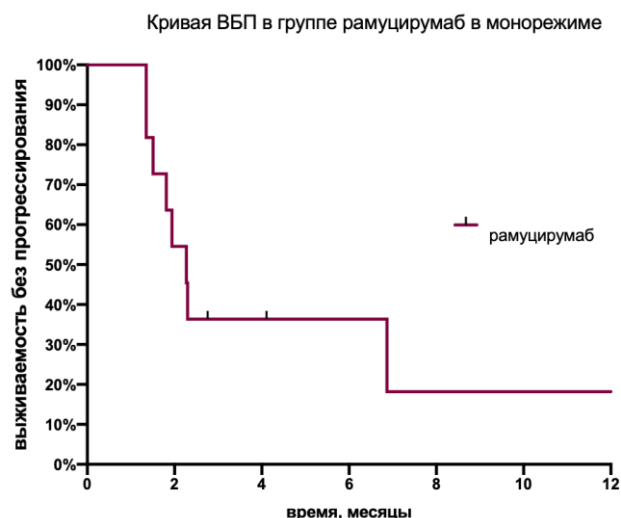


Рисунок 1 – ВБП больных ДРЖ в группе рамуцирумаб в монорежиме

МОВ, в лечебной группе, составила 7,69 мес. (95% ДИ от 2,6 до 12,8 мес. n=11) (рисунок 2). 6-месячная ОВ - 58% при 10- месячной ОВ – 19%.

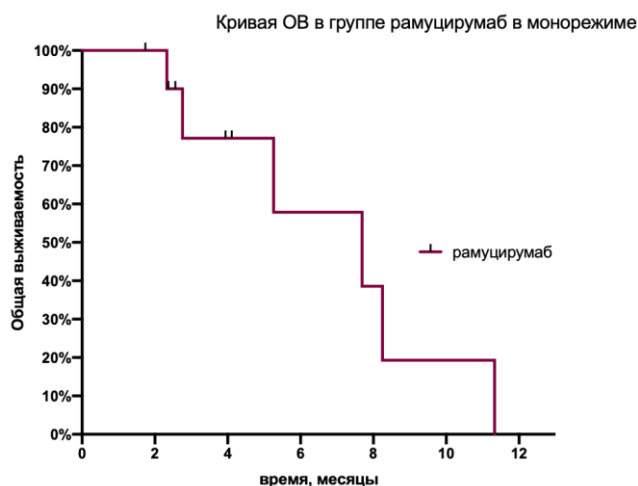


Рисунок 2 - ОВ больных ДРЖ в группе рамуцирумаб в монорежиме

3.1.4. Токсичность рамуцирумаба в монорежиме

Рамуцирумаб как антиангиогенный препарат обладает специфической токсичностью. Токсичность терапии оценена у 13 больных на 67 введений рамуцирумаба. Следует сказать, что как уже упоминалось ранее, у одного пациента после 2х введений рамуцирумаба диагностирована острая коронарная

смерть. Мы не связываем смерть пациента с лечением, так как у больного был отягощенный коморбидный фон и при аутопсии был выявлен системный атеросклероз коронарных артерий.

Токсичность терапии преимущественно не превышала 2 степени и была контролируемой и обратимой. Тошнота 1 степени диагностирована у 2 пациентов (15,4%). Анемия 1 степени зарегистрирована у 5 больных (38,5%), 2 степени у -1 пациента (7,7%), так же был выявлен 1 случай (7,7%) анемии 3 степени. Астения 1-2 степени наблюдалась у 5 больных (38,4%). Необходимо заметить, что достоверно связать астению с введением препарата у пациентов затруднительно, так как возможной причиной астении могла стать распространенность болезни. В отношении оценки происхождения анемии, в этой группе больных явлений нейтропении и тромбоцитопении не отмечено, а изолированное угнетение эритроцитарного ростка не описано ранее, как характерное нежелательное явления, развивающееся на фоне терапии рамуцирумабом. Подробно токсичность режима представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Токсичность рамуцирумаба в монорежиме во 2-й линии лечения больных ДРЖ

Вид токсичности \ Степень токсичности	0 n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
Анемия	6 (46,1)	5 (38,5)	1 (7,7)	1 (7,7)	0
Тошнота	11 (84,6)	2 (15,4)	0	0	0
Астения	8 (61,5%)	4(30,8%)	1 (7,7%)	0	0
Специфическая токсичность					
Артериальный тромбоз	0	0	0	0	0
Венозный тромбоз	11 (84,6)	1 (7,7)	1 (7,7)	0	0
Протеинурия	11 (84,6)	2 (15,4)	0	0	0
Кровотечение, кровоточивость	10 (76,9)	3 (23,1)	0	0	0
Гипертензия	10 (76,9)	3 (23,1)	0	0	0
Перфорация	0	0	0	0	0

Особый интерес представляет токсичность, обусловленная антиангиогенным эффектом рамуцирумаба:

- артериальных тромбозов и перфораций ни у одного больного на фоне терапии рамуцирумабом зарегистрировано не было;
- гипертензия 1 степени наблюдалась у 3 больных (23,1%);
- венозный тромбоз 1 степени (тромбоз поверхностных вен) отмечен в 1 случае (7,7%) и 2 степени (тромбоз глубоких вен) так же в 1 случае (7,7%);
- протеинурия выявленная у 2 больных (15,4%), не превышала 1 степени и была краткосрочной и обратимой;
- кровоточивость 1 степени, представленная эпизодами носовых кровотечений, была зафиксирована у 3 больных (23,1%).

Ни одной смерти, связанной с терапией зафиксировано не было.

3.1.5. Заключение

13 больным проводилось лечение по схеме рамуцирумаб 8 мг/кг в 1 и 15 дни 28-дневного цикла. На фоне проводимой терапии удалось достичь контроля роста опухоли у 38,5% больных. При медиане наблюдения 3,9 мес., МВБП пациентов ДРЖ, получавших рамуцирумаб в монотерапии, составила 2,27 мес. (95% ДИ от 1,7 до 2,8 мес.), а МОВ - 7,69 мес. (95% ДИ от 2,6 до 12,8 мес). Таким образом, монотерапия рамуцирумабом позволяет достичь контроля над симптомами заболевания и обладает приемлемым профилем токсичности, что позволяет сохранить качество жизни больного.

3.2 Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии терапии у больных диссеминированном раке желудка

3.2.1. Характеристика пациентов в группе рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

Химиотерапию в режиме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом получили 34 пациента: 25 мужчин (73,5%) и 9 женщин. (26,5%). Средний возраст больных составил 56,5 лет, с медианой возраста - 60 года. В первой линии терапии 8 (23,5%) пациентам были проведены трехкомпонентные режимы лечения и 26 (76,4%) - двухкомпонентные режимы терапии.

Подробная характеристика больных, включенных в лечебную группу, представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Клиническая характеристика пациентов в лечебной группе рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

		паклитаксел+ рамуцирумаб
Число больных		34
Возраст, лет	медиана	60
	среднее	56,5
	диапазон	28-75
Пол	мужчины	25 (73,5)
	женщины	9 (26,5)
ECOG	0	12 (35,3)
	1	17 (50,5)
	2	5 (14,7)
Первичная опухоль	есть	18 (52,9)
	нет	16 (47,1)
Локализация опухоли	КЭП	14 (41,2)
	желудок	20 (58,8)
Гистологический тип опухоли	высокодифференцированная	2 (5,9)
	умереннодифференцированная	7 (2,6)
	низкодифференцированная	9 (26,5)
	перстневидноклеточный рак	16 (47,1)
HER2 статус	положительный	4 (11,8)
	отрицательный	30 (88,2)
Число зон метастазирования	1-2	19 (55,9)
	3 и более	15 (44,1)

Продолжение таблицы 19

Зоны отдаленного метастазирования	асцит	13 (38,2)
	лимфатические узлы	23 (67,6)
	печень	15 (44,1)
	брюшина	23 (67,6)
	легкие	6 (17,6)
	плеврит	7 (20,6)
	яичники	6 (17,6)
	кости	5 (14,7)
	рецидив в анастомозе	5 (14,7)
Режим первой линии	монотерапия	0
	2-х компонентный	26 (76,5)
	3-х компонентный	8 (23,5)
Медиана наблюдения за больными, мес. (мин.- макс.)	7,7 (1,64-29,67)	

Из представленной таблице видно, что четверо (11,8%) больных с HER2 - положительным ДРЖ в первой линии химиотерапию получали в комбинации с трастузумабом. Медиана времени до прогрессирования болезни от начала первой линии лечения составила 5,1 мес. (от 0,62 до 68,9 мес.).

У 14 пациентов (41,2%) опухоль локализовалась в зоне кардио-эзофагеального перехода, рак желудка был выявлен у 18 больных (52,9%). В 16 случаях (47,1%) на первом этапе было выполнено хирургическое лечение в различном объеме.

Отдаленные метастазы локализовались в лимфатических узлах у 23 больных (67,6%), в печени – у 15 (44,1%), по брюшине – у 23 (67,6%) сопровождалась асцитом - у 13 (38,2%), в легких – у 6 (17,6%), яичниках – у 6 (17,6%) и у 7 пациентов (20,6%) был выявлен плеврит. Вовлечение в опухолевый процесс более трех органов отмечено у 16 (47,1) больных. Таким образом у пациентов, включенных в исследование, наблюдалась массивная распространенность болезни.

Общее состояние оценено по шкале ECOG как 0, 1 и 2 у 12 (35,3%), 17 (50,1%) и 5 (14,7%) пациентов соответственно.

3.2.2 Характеристика лечения по схеме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

34 больным было проведено 222 циклов лечения, по схеме паклитаксел 80 мг/м² в/в кап в 1,8,15 дни + рамуцирумаб 8 мг/кг в/в кап в 1 и 15 дни 28 дневного курса. Медиана количества курсов, проведенных одному больному, – 4 (от 1 до 28). Всего 1 курс лечения был получили 2,9% больных, 2 курса -32,4%, 3-5 курсов - 23,5%, 6-9 курсов – 17,6%, 10 и более циклов лечения проведено в 23,5% случаев. Характеристика лечения по количеству проведенных курсов представлена в таблице 20

Таблица 20- Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии по схеме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

Число курсов проведенных одному больному	Число курсов (%)
1 курс	1 (2,9)
2 курса	11 (32,4)
3 курса	4 (11,8)
4 - 5 курсов	4 (11,7)
6 – 9 курсов	6 (17,6)
10-13 курсов	5 (14,7)
20 курсов	1 (2,9)
21 курсов	1 (2,9)
28 курсов	1 (2,9)

При медиане наблюдения 7,7 мес. (от 1,64 до 29,67), прогрессирование болезни на фоне терапии второй линии зарегистрировано у 26 больных (76,5%), лечение завершено у 30 пациентов (88,2%).

Причинами прекращения проведения терапии были: прогрессирование болезни - 26 больных (76,5%), токсичность терапии - в 3 случаях (11,8%): кровотечение из распадающейся опухоли – 1 пациент (2,9%), ДВС синдром – 1 пациент (2,9%), тромбоэмболия легочной артерии – 1 пациент (2,9%) и, достигнув частичного эффекта, от продолжения лечения отказался 1 больной (2,9%). У 2 пациентов в связи с полинейропатией 3 степени, развившейся и прогрессирующей

на фоне лечения, доза паклитаксела сначала была редуцирована, а в последствии препарат был отменен.

Интенсивность дозы рамуцирумаба варьировала от 75% до 100% и в среднем - 7,9 мг/кг 1 раз в 2 недели, что составило 98,2% от запланированной дозы. Интенсивность дозы паклитаксела была от 33,3% до 100% и в среднем - 75,5 мг/м². С учетом токсичности химиотерапии 1-й линии и общего состояния, исходная редукция дозы паклитаксела была проведена у 3 больных.

Впоследствии химиотерапия третьей линии была проведена 17 пациентам (50%) из которых пять человек получили химиотерапию 4 линии.

3.2.3 Эффективность лечения по схеме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

Оценка эффективности лечения проведена у 33 больных (97,1%) получивших более двух циклов терапии. У одного больного во время 2 цикла произошла ТЭЛА мелких ветвей правой легочной артерии, что послужило причиной прекращения специфического противоопухолевого лечения. Результаты лечения больных представлены в таблице 21.

Таблица 21- Эффективность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения при ДРЖ

Параметр эффективности	Число больных
Полная регрессия	0
Частичная регрессия	12 (36,4%)
Стабилизация болезни	10 (30,6%)
Контроль роста опухоли	22 (66,4%)
Прогрессирование	11 (33,3%)
Не оценен	0
Медиана длительности частичной регрессии: 4,63 (95 % ДИ 0,3 - 29,5) мес.	
Медиана длительности стабилизации болезни: 4,34 (95 % ДИ 1,74- 13,83) мес.	
Медиана выживаемости без прогрессирования: 4,76 (95 % ДИ 0,0 - 10,5) мес.	
6-месячная ВВП	45%

12-месячная ВБП	14%
Медиана общей выживаемости: 12, 32 [95% ДИ 10,11-14,53] мес.	
6-месячная общая выживаемость	67%
12- месячная общая выживаемость	55%
18- месячная общая выживаемость	31%

Полной регрессии опухоли ни у одного больного зарегистрировано не было. Частичная регрессия отмечена у 12 больных (36,4%), стабилизация болезни - у 10 (30,6%). Таким образом, контроль роста опухоли достиг 66,4%. Прогрессирование процесса на фоне терапии выявлено в 11 случаях (33,3%). Медиана длительности стабилизации болезни достигла 4,34 мес. (95 % ДИ от 1,74 до 13,83 мес.). Медиана длительности частичной регрессии была равна 4,63 мес. (0,3 до 29,5 мес.).

При медиане наблюдения 7,7 мес. МВБП составила 4,76 мес. (95% ДИ 0,0 до 10,5 мес., n= 33) (Рисунок 3). Выживаемость без прогрессирования болезни в течение 6 месяцев достигла 45%, 12 месяцев живы 14 % больных. МОВ равна 12,32 мес. (95% ДИ от 10,11 до 14,53 мес. n= 33) (рисунок 4), при 6-месячной общей выживаемости 67%, одногодичной - 45 % и 18-месячной - 31% соответственно.

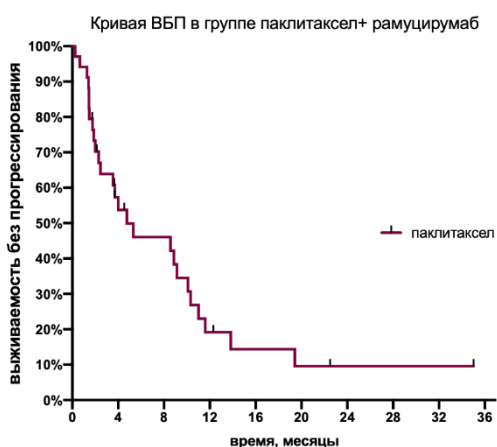


Рисунок 3 – Выживаемость без прогрессирования болезни больных ДРЖ в группе рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

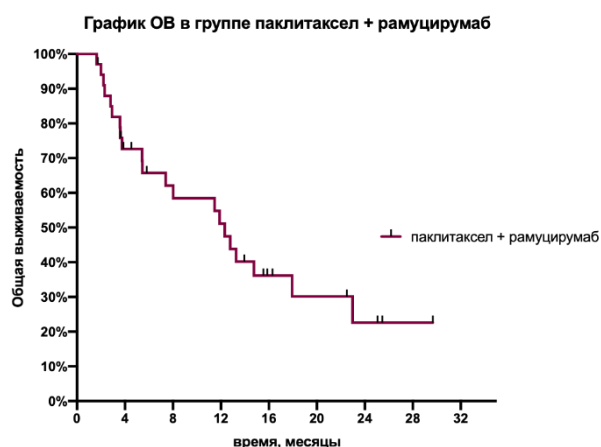


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных ДРЖ в группе рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом

3.2.4. Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения

На первом этапе с помощью однофакторного анализа по методу Кокса были отобраны признаки, которые могут потенциально оказывать влияние на ВБП. Были проанализированы следующие показатели:

- пол: мужской или женский;
- возраст: до 65 лет и старше 65 лет;
- локализация первичной опухоли: желудок или область кардиоэзофагеального перехода;
- гистологическое строение первичной опухоли: низкодифференцированная аденокарцинома и перстневидноклеточный рак (G3) или другие виды аденокарцином (G1+G2);
- время до прогрессирования болезни на первой линии: до 4,5 месяцев от начала терапии 1 линии или более;
- в соответствии с режимом первой линии химиотерапии пациенты были разделены на две группы: больные, получившие монотерапию или двухкомпонентные схемы лечения, и трехкомпонентные режимы;
- распространённость опухолевого процесса на момент начала второй линии;
- наличие неудаленной первичной опухоли на момент начала второй линии;
- метастатическое поражение брюшины на момент начала второй линии;
- асцит на момент начала второй линии;
- развитие артериальной гипертензии на фоне лечения.

При однофакторном анализе клиническую значимость показали такие факторы как наличие неудаленной опухоли в желудке, метастатический асцит и развитие артериальной гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом. Согласно полученным результатам МВБП была статистически значимо выше у больных с артериальной гипертензией на фоне введения рамуцирумаба: 11,01 мес. (95% ДИ: 9,23-12,79 мес.) против 3,55 мес. (95% ДИ: 1,71- 5,39 мес.) ($p=0,009$; $OR=3,61$; 95% ДИ: 1,38-9,47) и достоверно ниже при неудаленной первичной опухоли: 2,46

мес (95%ДИ: 0,00-11,07 мес.) против 9,13 мес. (95% ДИ : 4,9-13,35 мес.) ($p=0,024$; $OR=0,37$; 95% ДИ: 0,156-0,875) и наличии метастатического асцита – 1,87 мес (95%ДИ: 1,22-2,53 мес.) против 9,13 мес. (95% ДИ : 7,1-11,16 мес.) ($p=0,002$; $OR=0,26$; 95% ДИ: 0,11-0,61). Полученные результаты подробно представлены в таблице 22

Таблица 22 - Влияние клинико-морфологических факторов на ВБП по данным однофакторного анализа в группе паклитаксела и рамуцирумаба

		МВБП (ДИ 95%)	ОР (95% ДИ)	P
Пол	женский	2,464 (1,12-3,81)	0,479 (0,188-1,220)	0,123
	мужской	8,575 (2,62-14,53)		
Возраст	>65	5,322 (1,90-8,74)	1,081 (0,428-2,731)	0,870
	≤ 65	4,764 (0,00-11,87)		
Локализация первичной опухоли	желудок	4,764 (2,67-6,85)	0,808 (0,357-1,831)	0,610
	КЭП	8,575 (0,0-25,47)		
Гистологиче- ское строение	G1+G2	10,316 (3,35-17,29)	1,83 (0,69-4,88)	0,225
	перстневидноклето- чий+G3	3,713 (0,00-8,23)		
Время до про- грессирования на 1 линии	≤4,5 мес.	4,764 (2,94-6,58)	0,875 (0,392- 1,952)	0,744
	> 4,5 мес.	5,322 (0,00-14,80)		
1 линия хи- миотерапии	Моно или дуплет	5,322 (0,00-11,91)	1,586 (0,682- 3,688)	0,284
	Триплет	2,464 (1,12-3,80)		
Число зон ме- тастазирования	≤2	8,575 (2,39-14,75)	1,050 (0,479- 2,299)	0,904
	>2	4,00 (0,74-7,28)		
Первичная опухоль	да	2,464 (0,00-5,39)	0,369 (0,156- 0,875)	0,024
	нет	9,133 (4,90-13,35)		

Метастазы по брюшине	да	4,088 (0,00-11,07)	0,872 (0,378-2,015)	0,749
	нет	5,322 (0,00-12,25)		
Асцит	да	1,873 (1,22-2,53)	0,260 (0,11-0,606)	0,002
	нет	9,133 (7,10-11,16)		
Артериальная гипертензия	да	11,01 (9,23-12,79)	3,613 (1,378-9,473)	0,009
	нет	3,55 (1,71-5,39)		

На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ для выявления независимых факторов риска низкой МВБП у больных ДРЖ, получивших терапию второй линии по схеме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на выживаемость без прогрессирования

Фактор риска	p	ОР	95% ДИ	
Неудаленная первичная опухоль	0,019	3,13	1,21	8,07
Отсутствие артериальная гипертензия	0,005	5,83	1,85	18,35
Наличие асцита	0,003	4,199	1,70	9,66

Из анализа следует, что наличие неудаленной первичной опухоли, асцит и отсутствие гипертензии на фоне терапии являются независимыми негативными факторами прогноза низкой МВБП в этой группе больных.

3.2.5 Токсичность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения диссеминированного рака желудка

Оценена токсичность 222 курсов терапии проведенных 34 больным. У 3 пациентов лечение было прекращено с связи с токсичностью, 1 больной отказался от продолжения терапии. Ни одной смерти, связанной с лечением зафиксировано не было. Подробно токсичность режима представлена в таблице 24

Таблица 24 - Токсичность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения больных ДРЖ

Степень токсичности Вид токсичности	0 n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
Гематологическая токсичность					
Лейкопения	21 (61,8)	10 (29,4)	2 (5,9)	1 (2,9)	0
Нейтропения	10 (29,4)	8 (23,5)	6 (17,6)	6 (17,6)	4 (11,8)
Анемия	24 (70,6)	4 (11,8)	3 (8,8)	3 (8,8)	0
Тромбоцитопения	0	2 (5,9)	0	0	0
Негематологическая токсичность					
Полинейропатия	21 (61,8)	8 (23,5)	3 (8,8)	2 (5,9)	0
Тошнота	21 (61,8)	11 (32,4)	2 (5,9)	0	0
Рвота	25 (73,5)	8 (23,5)	1 (2,9)	0	0
Алопеция	12 (35,2)	12 (35,2)	10 (29,4)	0	0
Стоматит	30 (88,2)	3 (8,8)	1 (2,9)	0	0
Астения	25 (73,5)	5 (14,7)	4 (11,8)	0	0
Гепатотоксичность	29 (85,2)	4 (11,8)	1 (2,9)	0	0
Специфическая токсичность					
Артериальный тромбоз	0	0	0	0	0
Венозный тромбоз	31 (91,1)	1 (2,9)	1 (2,9)	0	1 (2,9)
Протеинурия	27 (79,4)	6 (17,6)	1 (2,9)	0	0
Кровотечение, кровоточивость	19 (55,8)	13 (38,2)	1 (2,9)	1 (2,9)	0
Гипертензия	22 (64,7)	6 (17,6)	3 (8,8)	2 (5,9)	1 (2,9)
Перфорация	0	0	0	1 (2,9)	0
ДВС	0	0	1 (2,9)	0	0

Гематологическая токсичность 1-2 степени зарегистрирована в 41,1% случаев : лейкопения - у 12 больных (35,3%), нейтропения - у 14 (41,1%), анемия – у 7 (20,6%) и тромбоцитопения - у 2 пациентов (5,9%).

Гематологическая токсичность 3-4 степени наблюдалась в 29,4% случаев и была представлена: лейкопенией 3 степени у 1 больного (2,9%), нейтропенией 3-4 степени у 10 пациентов (29,4%), анемией 3 степени у 3 больных (8,8%). Ни одного случая фебрильной нейтропении зарегистрировано не было.

Негематологическая токсичность редко превышала 1-2 степени, так полинейропатия выявлена у 11 больных (32,8%), тошнота - у 13 (38,3%), рвота отмечена у 9 пациентов (26,4%), алоpecia зарегистрирована в 22 случаев (64,2%), стоматит диагностирован у 4 пациентов (11,7%), астения - у 9 (26,5%) и гепатотоксичность наблюдалась у 5 больных (14,7%).

Полинейропатия 3 степени была выявлена 2 пациентов (5,9%) и послужила причиной отмены паклитаксела.

Особый интерес представляет токсичность, связанная с терапией рамуцирумабом:

- артериального тромбоза ни у одного больного зарегистрировано не было;
- венозный тромбоз выявлен у 3 пациентов: 1 степени (тромбофлебит поверхностных вен) – у 1 больного (2,9%), 2 степени (тромбоз глубоких вен) – у 1 (2,9%) и 4 степень (ТЭЛА) зафиксирован у 1 пациента (2,9%);
- протеинурия отмечена у 7 пациентов (20,5%): 1 степени у 6 больных (17,6%), 2 степени – 1 (2,9%), была краткосрочна и обратима, редукция дозы рамуцирумаба до 6 мг/кг проведена 1 больному;
- кровоточивость наблюдалась у 16 пациентов (47,1%): 1 степени - у 13 (38,2%), 2 степени - у 1 (2,9%) и у 1 больного (2,9%), она зафиксировано кровотечение 3 степени, что послужило причиной к прекращению терапии. В указанном случае кровотечение 3 степени из распадающейся опухоли кардиоэзофагеального перехода произошло на фоне нарастания эффекта проводимого лечения. Кровотечение было купировано и далее больному

специфической противоопухолевой терапии не проводилось в связи с достигнутой стойкой ремиссией болезни;

- через 14 дней после окончания 2 цикла терапии, у 1 пациента (2,9%) произошла перфорация стенки сигмовидной кишки. Необходимо уточнить, что у больного, после двух курсов лечения, было выявлено прогрессирование болезни в виде роста метастазов по брюшине, но учитывая период полувыведения рамуцирумаба ($T_{1/2}$ – 14 дней), мы описываем это событие как осложнение терапии;
- в 1 случае (2,7%) лечение осложнилось развитием ДВС синдрома, сопровождающегося кровотечением 2 степени из нижних отделов толстой кишки. Требуется отметить, что возможной причиной ДВС синдрома послужила недостаточность плазменного звена гемостаза, в связи с массивным билобарным метастатическим поражением печени у больного.

3.2.6 Заключение

В лечебной группе рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом частота объективного эффекта составила 36,4% контроль роста опухоли – 66,4%. МВБП достигла 4,63 мес. (95% ДИ от 0,3 до 29,5 мес.) , МОВ – 12,32 мес. (95% ДИ от 10,11 до 14,53 мес). Токсичность режима была умеренной, лимитирующей токсичностью, требующей отмены терапии паклитакселом, оказалась полинейропатия. Также причинами прекращения терапии были эпизоды токсичности, ассоциированные с терапией рамуцирумабом, такие как кровотечение из распадающейся опухоли (2,9%), ДВС синдром (2,9%) и тромбоэмболия легочной артерии (2,9%), но их общая частота не превысила 10%. Таким образом, обладая приемлемым профилем токсичности, режим лечения позволяет достичь не только контроль над симптомами болезни, но и значимо их уменьшить, позволяя пациенту сохранить социальную активность и не лимитировать его повседневную деятельность.

3.3 Эффективность режима рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами и сравнение его с комбинацией иринотекана и фторпиримидинов во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

3.3.1 Характеристика пациентов

В исследование включено 77 больных, 39 пациентов получили терапию по схеме FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб, 38 – в режиме FOLFIRI/XELIRI. Следует отметить широкий возрастной диапазон больных (от 26 до 75 лет), средний возраст пациентов в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб, составил 53 года, в группе FOLFIRI/XELIRI - 57 лет ($p=0,282$). Все больные, включенные в исследование, были в удовлетворительном состоянии, оцененном по шкале ECOG в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб как 0 у 5 (12,8%), 1 у 29 (74,4%) и 2 у 5 пациентов (12,8%) и в группе FOLFIRI/XELIRI - как 0 у 5 (15,6%), 1 у 25 (78,1%) и 2 у 2 пациентов (6,3%) ($p=0,637$). Первичная опухоль локализовалась в области кардиоэзофагеального перехода в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб в 11 случаях (28,3%), в группе FOLFIRI/XELIRI в 7 случаях (18,4%) ($p=0,421$).

Распространённость опухолевого процесса по локализации и количеству зон отдаленного метастазирования в группах была сопоставима. У всех пациентов был HER2-отрицательный статус опухоли. Из 39 пациентов в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб - 6 человек (15,4%) получили лечение в режиме XELIRI + рамуцирумаб и 33 больным (84,6%) была проведена терапия по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб. В группе FOLFIRI/XELIRI в 21 случае (55,3%) лечение было проведено в режиме XELIRI и 17 больным (44,7%) - по схеме FOLFIRI по указанному параметру группы статистически значимо различались ($p=0,006$).

На момент анализа данных у 55 пациентов было зарегистрировано прогрессированием болезни, при этом в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб - 12 (31,6%) больных получили 3 линию лечения, а в группы FOLFIRI/XELIRI 3 линия лечения была проведена в 26 (68,4%) случаях.

Подробная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 25

Таблица 25- Клиническая характеристика пациентов в лечебных группах FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб и FOLFIRI/XELIRI

		FOLFIRI/ XELIRI + R	FOLFIRI/ XELIRI	p
Число больных		39	38	
Возраст, лет	медиана среднее диапазон	55 53 26-73	57 57 28-75	0,282
Пол	мужчины женщины	19 (48,7) 20 (51,3)	18 (47,4) 20 (52,6)	1,0
ECOG	0 1 2	5 (12,8) 29 (74,4) 5 (12,8)	5 (15,6) 25 (78,1) 2 (5,2)	0,637
Первичная опухоль	есть нет	26 (66,7) 13 (33,3)	26 (68,4) 12 (31,6)	1,0
Локализация опухоли	КЭП желудок	11 (28,2) 28 (71,8)	7 (18,4) 31 (81,6)	0,421
Гистологи- ческий тип опухоли	высокодифференцирован- ная умереннодифференциро- ванная низкодифференцированная перстневидноклеточный рак	4 (10,3) 5 (12,8) 8 (20,5) 22 (56,4)	5 (13,2) 3 (7,9) 14 (36,5) 6 (42,1)	0,364
Число зон метастазиро- вания	1-2 3 и более	16 (41,0) 23 (59,0)	24 (63,2) 14 (36,8)	0,069
Зоны отда- ленного ме- тастазиро- вания	Асцит лимфатические узлы печень брюшина легкие плеврит яичники кости	23 (59,0) 18 (46,2) 11 (28,2) 32 (82,1) 5 (12,8) 8 (20,5) 7 (17,9) 2 (5,1)	20 (52,6) 17 (44,7) 12 (31,6) 24 (63,2) 2 (5,3) 2 (7,9) 7 (18,4) 1 (2,6)	0,77 0,40 0,807 0,077 0,431 0,192 1,61 1,0
Режим пер- вой линии	монотерапия 2-х компонентный 3-х компонентный	3 (7,7) 6 (15,4) 30 (76,9)	2 (5,3) 5 (13,2) 31 (81,6)	1,000
Режим вто- рой линии	FOLFIRI XELIRI	33 (84,6) 6 (15,4)	21 (55,3) 17 (44,7)	0,006

Выбор режима терапии второй линии во многом был обусловлен сохраняющимися явлениями токсичности первой линии лечения. Так у 93,5 %, получавших FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб была зарегистрирована полинейропатия 1-2 степени, которая лишь у 3 пациентов (3,8%) была обусловлена сахарным диабетом, в остальных случаях была непосредственно связана с предшествующей схемой химиотерапии (таблица 26).

Таблица 26 - Частота и степень полинейропатии перед началом второй линии

Степень полинейропатии	FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб	FOLFIRI/XELIRI
0 степень	0	5 (13,1)
1 степень	19 (48,7)	22 (57,8)
2 степень	20 (51,2)	11 (28,9)

3.3.2 Характеристика лечения

3.3.2.1 Характеристика лечения по схеме FOLFIRI/XELIRI в комбинации рамуцирумабом

Всего 39 пациентам было проведено 373 курса терапии: 325 курсов по схеме FOLFIRI и 48 - по схеме XELIRI. Медиана количества циклов, проведенных одному больному, – 9 (от 2 до 22 циклов).

Причинами прекращения лечения были: прогрессирование болезни – у 19 больных (48,7%), перфорация желудка - у 1 (2,6%), ТЭЛА – у 1 (2,6%), неконтролируемая диарея 3 степени – у 1 больного (2,6%) и 1 пациент (3,8%) отказался от лечения в связи с астенией 2 степени. На момент обработки данных 16 пациентов (41,0%) продолжали получать лечение.

Интенсивность дозы иринотекана была в пределах 75%-100%, в среднем - 173 мг/м² 1 раз в 14-21 день, что составило 94,1% от запланированного объема.

У больных, получавших режим FOLFIRI, интенсивность дозы струйного 5-ФУ колебалась от 0% до 100%, в среднем - 295 мг/м² 1 раз в 2 недели, что

составило 73,8 % от запланированной дозы, интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ варьировала от 83,3% до 100%, в среднем – 2301 мг/м² 1 раз в 14 дней и соответствует 95,8% от запланированного объема.

Из 6 больных, получивших лечения по схеме XELIRI, 3 (50,0%) пациентам проведено лечение с интенсивностью дозы капецитабина 100% и 3 (50,0%) – с дозовой интенсивностью 75%, в среднем – 1739,6 мг/м²/сут с 1 по 14 дни, что соответствует 86,9% от запланированной.

Интенсивность дозы рамуцирумаба находилась в диапазоне от 50% до 100%: для больных в группе FOLFIRI от 77,7% до 100%, в среднем 7,8 мг/кг 1 раз в 2 недели, что эквивалентно 98,4% запланированной дозы, для пациентов из группы XELIRI - от 50% до 100%, в среднем 15,33 мг/кг 1 раз в 21 день – 95,8% от планированного объема.

3.3.2.2 Характеристика лечения по схеме FOLFIRI/XELIRI

Всего 38 пациентам было проведено 278 курсов терапии: 175 курсов по схеме FOLFIRI и 103 - по схеме XELIRI. Медиана количества циклов, проведенных одному больному, – 6 (от 2 до 26 циклов).

Причинами прекращения лечения были: прогрессирование болезни у 30 больных (78,9%) и нежелательные явления 3-4 степени у 5 пациентов (13,2%): в 2 случаях (5,2%) - анемия 3 степени, в 1 случае (2,6%) – диарея 4 степени, 1 больного (2,6%) наблюдалось кровотечение из распадающейся опухоли в области кардиоэзофагеального перехода и у 1 пациента (2,6%) произошла перфорация желудка) На момент обработки данных, четыре пациента (10,5%) продолжали получать химиотерапию.

Интенсивность дозы иринотекана была в пределах 83,3%-100%, в среднем – 166,9 мг/м² 1 раз в 14-21 день, что составило 92,7% от запланированной объема.

У больных, получавших режим FOLFIRI, интенсивность дозы струйного 5-ФУ колебалась от 0% до 100%, в среднем равнялась 297 мг/м² 1 раз в 2 недели, что составило 73,7 % от запланированной дозы, интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ варьировала от 80,0% до 100%, в среднем – 2200 мг/м² 1 раз в 14 дней и является 91,6% от запланированного объема.

Из 17 больных, получивших лечения по схеме XELIRI, интенсивностью дозы капецитабина 100% колебалась от 75% до 100%, в среднем равнялась 1880 мг/м²/сутки, что советует 85,2% от запланированной. Характеристика лечения по количеству проведенных курсов представлена в таблице 27.

Таблица 27 - Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии по схеме FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб и XELIRI/FOLFIRI

	FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб		FOLFIRI/XELIRI	
	FOLFIRI 33 (100 %)	XELIRI 6 (100 %)	FOLFIRI 21 (100%)	XELIRI 17 (100%)
1 курс	1 (3,0)	0	0	0
2 курса	0	1 (16,7)	0	3 (17,6)
3 курса	1 (3,0)	0	2 (9,5)	2 (11,8)
4-5 курсов	4 (12,1)	2 (33,3)	2 (9,5)	4 (23,5)
6-8 курсов	10 (30,3)	0	5 (23,8)	6 (35,2)
9 курсов	4 (12,1)	1 (16,7)	6 (14,3)	0
10-11 курсов	0	1 (16,7)	0	1 (5,9)
12-14 курсов	5 (15,1)	0	6 (28,6)	0 (5,9)
15-17 курсов	6 (18,2)	0	0	0
18-26 курсов	2 (6,0)	1 (16,6)	0	1 (5,9)

3.3.2.3 Эффективность лечения

Непосредственный эффект лечения в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб оценен у 38 (97,4%) из 39 пациентов. В 6 случаях (15,8%) зарегистрирована частичная регрессия, в 29 (76,3%) - максимальным достигнутым эффектом была стабилизация болезни. Таким образом, частота контроля роста опухоли составила 92,3%. Прогрессирование болезни зафиксировано у 2 больных (5,1%).

В группе FOLFIRI/XELIRI частичная регрессия достигнута у 5 больных (13,2%), стабилизация болезни - в 29 случаях (76,3%). Таким образом, частота контроля роста опухоли составила 89,5%. Прогрессирование болезни на фоне лечения наблюдалось у 4 пациентов (9,5%). Результаты непосредственной эффективности терапии в группах не отличались. Медиана длительности частичной регрессии в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб составила 8,7 мес. (95 % ДИ от 0,0 до 17,7 мес.) против 3,0 мес. (95 % ДИ от 1,05 до 4,8 мес) в

группе FOLFIRI/XELIRI, различия в группах статистически достоверны ($p=0,049$). Медиана длительности стабилизации болезни FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб составила 7,6 мес. (95 % ДИ от 6,8 до 8,3 мес), в группой FOLFIRI/XELIRI – 5,5 мес. (95 % ДИ от 3,5 до 7,6 мес), различия в группах статистической достоверности не достигли ($p=0,097$). Результаты лечения больных представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Эффективность рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI/XELIRI в сравнении с FOLFIRI/XELIRI во второй линии лечения при ДРЖ

Параметр эффективности	FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб	FOLFIRI/XELIRI	p
Полная регрессия, n (%)	0	0	
Частичная регрессия, n (%)	7(17,9)	5 (13,2)	
Стабилизация болезни, n (%)	29(74,4)	29 (76,3)	
Контроль роста опухоли, n (%)	36(92,3)	34 (89,5)	
Прогрессирование, n (%)	2(5,1)	4 (9,5)	
Не оценен, n (%)	1(2,6)	0	
Медиана длительности частичной регрессии, мес.	8,7 (4,11-10,94)	5,5 (3,52-7,61)	0,049
Медиана длительности стабилизации болезни, мес.	7,6 (6,81-8,32)	3,0 (1,01-4,91)	0,097
МВБП, мес., 95 % ДИ	7,58 6,64 - 8,53	5,55 3,50 - 7,60	0,017
6-месячная ВБП,%	47,4%	34,2%	
12-месячная ВБП,%	7,9%	5,3%	

В группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб 6 месяцев без прогрессирования болезни прожили 47,4 % больных, 12 месяцев – 7,9 %; в группе FOLFIRI/XELIRI 6- месячная ВБП составила 32,4%, 12-месячная - 5,3%, различия в группах статистически не достоверны.

В группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб МВБП была статистически значимо выше чем в группе FOLFIRI/XELIRI и составила 7,58 мес. [95 % ДИ 6,64 - 8,53 мес.] против 5,55 мес. [95 % ДИ 3,50 - 7,60 мес.] ($p=0,017$; OR= 0,519; 95% ДИ: 0,303–0,891) (рисунок 6).

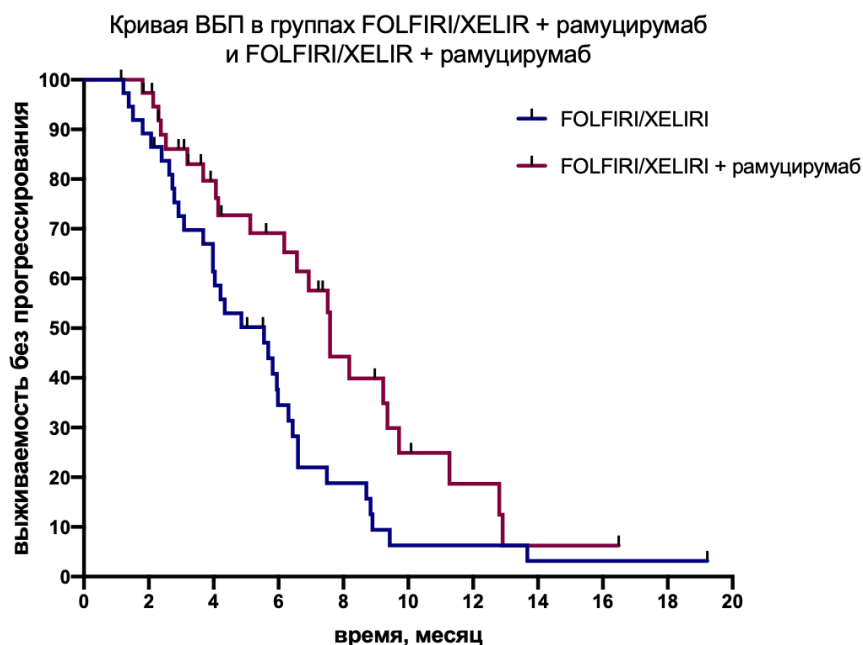


Рисунок 6– Выживаемость без прогрессирования больных ДРЖ в группе FOLFIRI/XELIRI и в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб ($p=0,017$)

Мы провели однофакторный анализ по методу Кокса, с целью выявления клинико-морфологических факторов, влияющих на эффективность рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI/XELIRI.

При анализе статистически значимое увеличение МВБП при добавление рамуцирумаба отмечено у больных: женского пола ($p=0,029$), моложе 65 лет ($p=0,001$), с локализацией первичного очага в желудке ($p=0,003$), перстневиднокелеточным раком ($p=0,043$), получивших трехкомпонентный режим химиотерапии в 1 линию ($p=0,004$), количеством зон отдаленного метастазирования 2 и менее ($p=0,003$), неудаленной первичной опухолью ($p=0,010$) и опухолевой диссеминацией по брюшине ($p=0,006$). Полученные результаты отражены в таблице 29.

Таблица 29 – Влияние клиническо-морфологических факторов на ВБП по данным однофакторного анализа в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб и группе FOLFIRI/XELIRI

		FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб n=39	FOLFIRI/ XELIRI n=38	HR (95% ДИ)	p
Пол	женский	20	20	0,397 (0,173-0,909)	0,029
	мужской	18	18	0,575 (0,270-1,227)	0,152
Возраст	>65	9	10	0,576 (0,150-2,210)	0,405
	<65	29	28	0,333 (0,171-0,639)	0,001
Локализация первичной опухоли	КЭП	10	7	1,131 (0,399-3,778)	0,841
	желудок	28	31	0,385 (0,205-0,722)	0,003
Гистологи- ческое стро- ение	G1-G2	17	22	0,526 (0,236 -1,176)	0,118
	перстневиднокле- точный + G3	21	16	0,435 (0,194-0,974)	0,043
Время до прогресси- рования на 1 линии	> 4,5 мес	27	30	0,485 (0,256-0,918)	0,026
	< 4,5 мес	11	8	0,621 (0,213 -1,812)	0,383
1 линия хи- миотерапии	Моно ил дуплет	9	8	1,182 (0,370- 3,777)	0,778
	триплет	29	30	0,397 (0,211-0,750)	0,004
Число зон метастази- рования	>= 3	23	14	0,612 (0,268-1,397)	0,244
	< 2	15	24	0,396 (0,180 -0,872)	0,021
Первичная опухоль	да	25	26	0,405 (0,204-0,803)	0,010
	нет	13	12	0,839 (0,338-2,082)	0,705
Метастазы по брюшине	да	32	24	0,392 (0,200-0,765)	0,006
	нет	6	14	0,628 (0,201-1,959)	0,423

3.3.3. Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения ДРЖ

Мы провели однофакторный анализ по методу Кокса, с целью выявления клинико-морфологических факторов влияющих на эффективность рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI/XELIRI. Были проанализированы следующие показатели:

- пол: мужской или женский;
- возраст: до 45 лет и старше 45 лет (пороговый уровень рассчитан на основании данных полученных при ROC-анализе);
- локализация первичной опухоли: желудок или область кардио-эзофагеального перехода;
- гистологическое строение первичной опухоли: перстневидноклеточный рак + G3 или G1+G2;
- время до прогрессирования болезни на первой линии: до 5,0 месяцев от начала терапии 1 линии или более 5,0 месяцев;
- в соответствии с компонентами режима первой линии химиотерапии пациенты были разделены на две группы: больные, получившие монотерапию или двухкомпонентные схемы лечения и трехкомпонентные режимы;
- обширность распространение процесса на момент начала второй линии;
- наличие первичной опухоли в желудке на момент начала второй линии;
- метастатическое поражение брюшины на момент начала второй линии;
- развитие артериальной гипертензии на фоне лечения.

Полученные результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность выживаемости без прогрессирования болезни у пациентов, получивших химиотерапию по схеме XELIRI/FOLFIRI+рамуцирумаб

Факторы		МВБП, мес	n	ОР (95% ДИ)	p
Пол	женский	7,589 (6,439-8,740)	20	0,782 (0,333-1,836)	0,573
	мужской	7,589 (5,005-10,163)	18		
Возраст	≤45	3,680 (2,467-4,892)	10	0,352 (0,138-0,897)	0,023
	> 45	8,181 (6,576-9,786)	28		
Локализация первичной опухоли	КЭП	5,125 (2,888-7,362)	10	0,639 (0,243-1,680)	0,364
	желудок	8,181 (6,573-9,788)	28		
Гистологическое строение	G1+G2	7,589 (7,448-7,730)	9	1,1683 (0,566-5,007)	0,349
	перстневидноклеточный + G3	7,589 (5,005-10,174)	29		
Время до прогрессирования на 1 линии	≤ 5,0 мес	7,589 (6,824-8,354)	29	1,431 (0,531-3,856)	0,478
	> 5,0 мес	6,177 (0,000-13,677)	9		
1 линия химиотерапии	Моно или дуплет	6,571 (0,923-11,430)	9	0,631 (0,254-1,565)	0,320
	Триплет	8,181 (6,136-10,199)	29		
Число зон метастазирования	≤ 2	9,363 (7,007-11,720)	15	0,422 (0,167-1,064)	0,068
	> 2	6,571 (3,930-9,211)	23		
Первичная опухоль	нет	8,811 (5,419-10,942)	25	1,726 (0,726-4,268)	0,211
	да	6,177 (3,258-9,096)	13		

Метастазы по брюшине	да	7,589 (6,701-8,478)	32	0,655 (0,211-2,034)	0,464
	нет	12,813 (0,00-26,136)	6		
Гипертензия	да	9,363 (6,278-12,449)	15	3,191 (1,171-8,699)	0,021
	нет	6,177 (3,274-9,079)	23		

При однофакторном анализе клиническую значимость показали такие факторы как, развитие гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом и возраст.

Согласно полученным результатам МВБП была статистически значимо выше у больных с артериальной гипертензией на фоне введения рамуцирумаба: 9,363 мес. [95% ДИ: 6,278-12,449 мес.] против 6,177 мес. [95% ДИ: 3,274-9,079 мес.] ($p=0,018$; $OR=3,191$; 95% ДИ: 1,711-8,699), - и у пациентов старше 45 лет: 8,181 мес. [95% ДИ : 6,576-9,786 мес.] против 3,680 [95%ДИ: 2,467-4,892 мес.] ($p=0,029$; $OR=0,352$; 95% ДИ: 0,138-0,897) (рисунки 7 и 8).

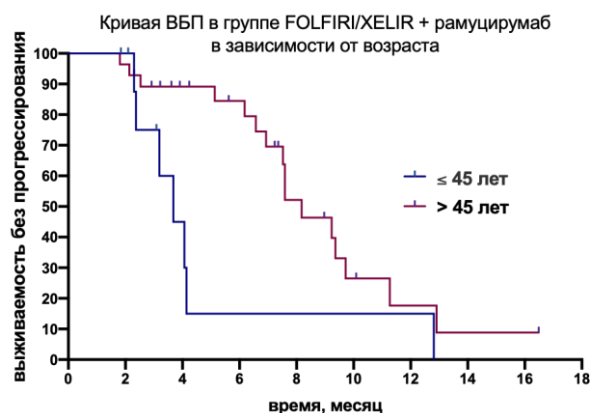
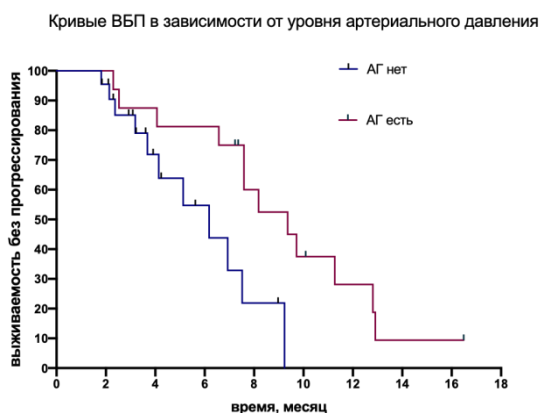


Рисунок 7 – Выживаемость без прогрессирования болезни больных ДРЖ в группе рамуцирумаб в комбинации FOLFIRI/XELIRI в зависимости от уровня артериального давления

Рисунок 8 – Выживаемость без прогрессирования болезни больных ДРЖ в группе рамуцирумаб в комбинации FOLFIRI/XELIRI в зависимости от возраста

Значения таких факторов как пол, гистологическое строение, локализация первичной опухоли и ее наличие, режим 1 линии химиотерапии и время до прогрессирования болезни на нем, а также число зон отдаленного метастазирования и опухолевая диссеминация по брюшине, выявлено не было.

На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ для выявления независимых предикторов низкой МВБП у больных РЖ, получивших терапию второй линии по схеме рамуцирумаб в комбинации FOLFIRI/XELIRI.

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на выживаемость без прогрессирования.

Фактор риска	p	OR	95% ДИ	
Возраст моложе 45 лет	0,020	3,40	1,21	9,52
Артериальная гипертензия	0,025	3,02	1,15	7,96

Из многофакторного анализа следует, что возраст моложе 45 лет и отсутствие артериальной гипертензии на фоне терапии были независимыми факторами риска низкой ВБП.

3.3.4 Токсичность и переносимость терапии

Токсичность лечения оценена у 76 больных на 650 курсах терапии: в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб у 38 пациентов - на 372 циклах и в группе FOLFIRI/XELIRI - у 38 пациентов на 278 циклах лечения соответственно.

Наиболее часто встречаемым видом токсичности была гематологическая. На фоне проводимой химиотерапии, лейкопения 1-2 степени в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб отмечена у 8 пациентов (21,0%), в группе FOLFIRI/XELIRI - у 4 больных (10,5%), в контрольной группе также наблюдался 1 эпизод (2,6%) лейкопении 3 степени. Нейтропения 1-2 степени в группе с рамуцирумабом отмечена в 17 случаях (44,7%), в группе без таргетного препарата - у 14 больных (36,8%). Нейтропения 3 степени зафиксирована у 7 пациентов (18,4%) каждой группы. Эпизодов нейтропении 4 степени и фебрильной нейтропении выявлено не было. Анемия 1-2 степени в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб выявлена у 11 больных (28,9%), в группе

контроля - у 8 пациентов (21,0%). Анемия 3 степени, развившаяся на фоне терапии, в группе с рамуцирумабом выявлена в 1 случае (2,6%), а группе без исследуемого препарата – в 2 случаях (5,2%). Тромбоцитопения 1-2 степени была у 8 больных (21,0%) в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб и в 7 случаях (18,4%) в группе контроля.

Негематологическая токсичность, как правило, не превышала второй степени. В группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб диарея 1-2 степени отмечена у 17 пациентов (44,7%) , в группе контроля – у 22 больных (57,8%). В группе с рамуцирумабом у 2 больных (5,2%) возникла диарея 3 степени. У 1 пациента (2,6%) в группе FOLFIRI/ XELIRI лечение осложнилось диареей 4 степени. Тошнота 1-2 степени возникла у 21 больного в группе с рамуцирумабом (55,2%) и в 19 случаях (50%) в группе контроля. Рвота 1 степени зафиксирована у 6 пациентов (15,8%) в каждой группе. Стоматит 1-2 ст. диагностирован у 9 больных(23,6%) в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб и у 10 пациентов (26,3%) в контрольной группе. Астения 1-2 степени наблюдалась у 20 больных (52,6%) в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб и в 19 случаях (50,0%)- в группе FOLFIRI/XELIRI. Проявления печеночной токсичности не были выраженными и носили транзиторный характер, так в группе FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб гепатотоксичность 1-2 степени зафиксирована у 13 больных (34,2%), а в группе контроля у 9 пациентов (23,8%).

Особый интерес представляет токсичность, связанная с терапией рамуцирумабом:

- 1) тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии выявлена у 2 больных, подробно будет описана ниже;
- 2) артериальных тромбозов ни у одного больного зарегистрировано не было;
- 3) артериальная гипертензия: 1 степени была отмечена у 8 больных (21,1%), 2 степени - у 7 (18,4%) и в 1 случае (2,6%) 3 степени. При развитии гипертензии 1-3 степени, после назначения адекватной антигипертензивой

терапии удалось достичь целевого уровня артериального давления, терапия рамуцирумабом была продолжена без редукции дозы;

4) венозный тромбоз был диагностирован у 10 пациентов (26,3%): 1 степени - у 4 больных (10,5%), 2 степени - у 4 (10,5%), 3 степени - у 2 больной (5,3%), у которых тромбоз глубоких вен нижних конечностей привел к тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. В одном случае ТЭЛА развилась во время 4-го цикла лечения, в связи, с чем 2 последующих курса химиотерапии были проведены без рамуцирумаба на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. После нормализации коагулограммы терапия рамуцирумабом была возобновлена в редуцированной дозе (6мг/кг) на фоне продолжения антикоагулянтной терапии. В последующем явлений гиперкоагуляции у данной пациентки отмечено не было. Во втором случае – на 2 цикле терапии, после купирования явлений гиперкоагуляции, химиотерапия была продолжена без рамуцирумаб;

5) протеинурия: 1 степени была зарегистрирована у 6 больных (15,8%), во всех случаях была кратковременной и обратимой. Препятствием для продолжения лечения не являлась;

6) кровоточивость: 1 степени - у 5 (13,2%), 2 степени - у 4 (10,5%) и 3 степени - у 1 (2,6%) больного. Кровотечение 3 степени наблюдалось из рецидива опухоли в области пищеводно-кишечного анастомоза, возможной причиной кровотечения могла быть как и токсичность рамуцирумаба, так и прогрессирование болезни;

7) у 2 больных (5,3%) на фоне нарастающего эффекта лечения произошла перфорация стенки желудка, своевременное хирургическое вмешательство позволило избежать летального исхода в обоих случаях. Одному из пациентов после ликвидации перфорации лечение было продолжено в прежнем режиме, второму пациенту после паллиативной гастрэктомии, выполненной в связи с перфорацией стенки желудка и осложнившейся демпинг-синдромом 3 степени тяжести, противоопухолевая терапия была прекращена.

В контрольной группе венозный тромбоз 1-2 степени зарегистрирован у 4 больных (10,5%), протеинурия 1 степени у 1 пациента (2,6%), кровоточивость/кровотечение 2 степени - у 1 больного (2,6%), 3 степени – у 1 больного (2,6%), перфорация 3 степени – выявлена у 1 пациента (2,6%). Указанные явления обусловлены течением злокачественного процесса и характерны для пациентов диссеминированным раком желудка. Летальных исходов во время лечения не зарегистрировано. Подробно токсичность режима представлена в таблице 32.

Таблица 32 - Токсичность комбинации рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во 2-й линии лечения больных ДРЖ

Степень Вид	FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб n=38					FOLFIRI/ XELIRI n=38				
	0 n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	0 n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
Гематологическая токсичность										
Лейкопения	29 (76,3)	7 (18,4)	2 (5,3)	0	0	30 (78,9)	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,6)	0
Нейтропения	14 (36,4)	9 (23,7)	8 (21,1)	7 (18,4)	0	16 (42,1)	9 (18,4)	5 (13,2)	7 (18,4)	0
Анемия	26 (68,4)	8 (21,1)	3 (7,9)	1 (2,6)	0	28 (73,7)	5 (13,2)	3 (7,9)	2 (5,3)	0
Тромбоцитопения	30 (78,9)	6 (15,8)	2 (5,3)	0	0	31 (81,6)	5 (13,2)	2 (5,3)	0	0
Негематологическая токсичность										
Диарея	18 (46,2)	11 (28,9)	7 (18,4)	2 (5,3)	0	15 (39,5)	12 (31,6)	10 (26,3)	0	1 (2,6)
Тошнота	17 (44,7)	19 (50,0)	2 (5,3)	0	0	19 (50,0)	18 (47,4)	1 (2,6)	0	0
Рвота	32 (84,2)	6 (15,8)	0	0	0	32 (84,2)	6 (15,8)	0	0	0
Стоматит	30 (78,9)	7 (18,4)	1 (2,6)	0	0	28 (73,7)	8 (21,1)	2 (5,3)	0	0
Астения	18 (47,2)	12 (31,6)	8 (21,1)	0	0	19 (50,0)	13 (34,2)	6 (15,8)	0	0
Гепатотоксичность	25 (65,8)	10 (26,3)	3 (7,9)	0	0	29 (76,3)	7 (18,4)	2 (5,3)	0	0

Специфическая токсичность										
Артериальный тромбоз	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Венозный тромбоз	28 (73,7)	4 (10,5)	4 (10,5)	2 (5,3)	0	33 (86,8)	2 (5,3)	2 (5,3)	0	0
Протеинурия	32 (84,2)	6 (15,8)	0	0	0	37 (97,3)	1 (2,6)	0	0	0
Кровотечение, кровоточивость	28 (73,7)	5 (13,2)	4 (10,5)	1 (2,6)	0	36 (94,7)	0	1 (2,6)	1 (2,6)	0
Гипертензия	23 (57,9)	8 (21,1)	7 (18,4)	1 (2,6)	0	35 (92,1)	3 (7,9)	0	0	0
Перфорация	36 (94,7)	0	0	2 (5,3)	0	37 (97,3)	0	0	1 (2,6)	0

3.3.5 Заключение

В группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб МВБП была статистически значимо выше чем в группе FOLFIRI/XELIRI и составила 7,58 мес. [95 % ДИ 6,64 - 8,53 мес.] против 5,55 мес. [95 % ДИ 3,50 - 7,60 мес.] ($p=0,017$; $OR=0,519$; 95% ДИ: 0,303–0,891). Медиана длительности частичной регрессии в группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб составила 8,7 мес. (95 % ДИ от 0,0 до 17,7 мес.) против 3,0 мес. (95 % ДИ от 1,05 до 4,8 мес) в группе FOLFIRI/XELIRI, различия так же достигли статистической достоверности ($p=0,049$). При однофакторном регрессионном анализе, статистически значимое увеличение МВБП при добавлении рамуцирумаба отмечено у больных: женского пола ($p=0,029$), моложе 65 лет ($p=0,001$), с локализацией первичного очага в желудке ($p=0,003$), перстневиднокелеточным раком ($p=0,043$), получивших трехкомпонентный режим химиотерапии в 1 линию ($p=0,004$), количеством зон отдаленного метастазирования 2 и менее ($p=0,003$), неудаленной первичной опухолью ($p=0,010$) и опухолевой диссеминацией по брюшине ($p=0,006$). Максимальный выигрыш в увеличение МВБП достигается у больных с артериальной гипертензией на фоне введения рамуцирумаба: 9,363 мес. (95% ДИ: 6,278-12,449 мес.) против 6,177 мес. (95% ДИ: 3,274-9,079 мес.) ($p=0,018$; $OR=3,191$; 95% ДИ: 1,711-8,699), и у пациентов старше 45 лет: 8,181 мес. (95% ДИ: 6,576-9,786 мес.)

против 3,680 (95%ДИ: 2,467-4,892 мес.) ($p=0,029$; $OR=0,352$; 95% ДИ: 0,138-0,897). Полученные результаты применения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI свидетельствуют о ее удовлетворительной переносимости и высокой эффективности во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка.

3.4. Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаба как в монотерапии, так и с различными комбинациями во второй линии лечения диссеминированного рака желудка

Мы провели однофакторный анализ по методу Кокса, с целью выявления клиничко-морфологических факторов, влияющих на эффективность рамуцирумаба как в монотерапии, так и в комбинации с различными режимами химиотерапии во второй линии лечения диссеминированного рака желудка. Анализ возможно было провести у 82 пациентов.

Были проанализированы следующие показатели:

- пол: мужской или женский;
- возраст: до 45 лет и старше 45 лет (пороговый уровень рассчитан на основании данных полученных при ROC-анализе);
- локализация первичной опухоли: желудок или область кардио-эзофагеального перехода;
- гистологическое строение первичной опухоли: перстневидноклеточный рак + G3 или аденокарцинома G1+G2;
- время до прогрессирования болезни на первой линии: до 4,0 месяцев от начала терапии 1 линии или более 4,0 месяцев;
- в соответствии с компонентами режима первой линии химиотерапии пациенты были разделены на две группы: больные, получившие монотерапию или двухкомпонентные схемы лечения и трехкомпонентные режимы;
- обширность распространение процесса на момент начала второй линии;
- наличие первичной опухоли в желудке на момент начала второй линии;
- метастатическое поражение брюшины на момент начала второй линии;

- асцит на момент начала второй линии;
- развитие артериальной гипертензии на фоне лечения;
- таксаны (доцетаксел) в первой линии терапии. Полученные результаты представлены в таблице 33

Таблица 33 - Влияние клинико-морфологических факторов на ВБП при однофакторном анализе в объединенной группе больных, получавших рамуцирумаб

Факторы		МВБП, мес.	n	ОР (95% ДИ)	p
Пол	мужской	6,932 (4,292-9,572)	50	1,267 (0,776-2,211)	0,404
	женский	6,571 (2,485-10,657)	32		
Возраст	≤45	2,464 (1,021-3,916)	19	0,353 (0,190-0,654)	0,001
	> 45	8,181 (6,567-9,784)	63		
Локализация первичной опухоли	желудок	7,589 (5,332-9,847)	53	1,091 (0,624-1,908)	0,761
	КЭП	5,125 (0,923-9,327)	29		
Гистологическое строение	G1+G2	7,589 (6,546-8,633)	20	1,709 (0,862-3,387)	0,125
	Перстневидноклеточный + G3	5,322 (2,346-8,229)	62		
Время до прогрессирования на 1 линии	≤ 4,0 мес.	9,725 (4,676-14,774)	21	1,387 (0,766-2,511)	0,280
	> 4,0 мес.	6,571 (3,355-9,787)	60		
1 линия химиотерапии	Моно или дуплет	4,764 (2,034-7,494)	41	0,813 (0,479-1,377)	0,439
	Триплет	8,181 (6,612-9,749)	41		

Число зон метастазирования	≤ 2	7,589 (5,034-10,144)	39	1,411 (0,831-2,396)	0,200
	> 2	5,322 (2,651-7,993)	43		
Первичная опухоль	да	6,867 (3,785-9,948)	45	0,896 (0,530-1,513)	0,680
	нет	6,932 (3,872-9,993)	37		
Метастазы по брюшине	да	6,932 (2,089-11,644)	62	1,175 (0,641-2,151)	0,602
	нет	6,867 (2,089-11,644)	20		
Асцит	да	4,074 (0,704-10,203)	41	0,564 (0,331-0,960)	0,035
	нет	7,589 (4,976-10,203)	41		
Гипертензия	да	9,232 (6,305-12,159)	31	1,684 (0,973-2,912)	0,059
	нет	4,764 (3,161-6,367)	51		
Доцетаксел в 1 линии лечения	да	8,181 (6,168-10,193)	32	1,671 (0,930-3,001)	0,082
	нет	4,074 (2,124-6,024)	52		

Из таблицы видно, что на МВБП пациентов статистически значимо повлияло наличие асцита ($p=0,035$) и возраст моложе 45 лет ($p=0,001$). МВБП была статистически значимо ниже у больных моложе 45 лет: 2,464 мес. [95% ДИ: 1,021-3,916 мес.] против 8,181 мес. [95% ДИ: 6,567- 9,784 мес.] ($p=0,001$; ОР=0,351; 95% ДИ: 0,190-0,654), а так же при наличии асцита : 4,074 мес [95%ДИ: 0,704-10,203 мес.] против 7,589 мес. [95% ДИ : 4,976-10,203 мес.] ($p=0,035$; ОР=0,564; 95% ДИ: 0,331-0,960). Отмечается некоторая тенденция к увеличению МВБП у больных, получивших режим первой линии терапии с доцетакселом ($p=0,082$) и

при развитии гипертензии во время лечения рамуцирумабом ($p=0,059$). Стремление к статистической достоверности такого фактора риска как «режим первой линии с доцетакселом», возможно обусловлена тем, что у этих больных общее состояние было лучше, что и позволило назначить пациентам в первой линии лечения трехкомпонентный режим терапии.

Такие факторы как пол, локализация первичной опухоли, гистологическое строение опухоли, время до прогрессирования болезни на 1 линии терапии, режим первой линии лечения, число отдаленных зон метастазирования, наличие неудаленной первичной опухоли и диссеминация по брюшине, клинической значимости не продемонстрировали.

В многофакторный анализ были включены, как признака которые имели статистическую достоверность $p<0,05$ так и признаки, у которых имелась тенденция к статистической достоверности ($p<0,1$).

При многофакторном анализе подтверждена независимая неблагоприятная прогностическая значимость асцита ($p=0,020$) и возраста моложе 45 лет ($p=0,001$) и благоприятная значимость развития гипертензии во время терапии рамуцирумабом ($p=0,040$) (таблица 34).

Таблица 34 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на ВБП

Фактор риска	P	OR	95% ДИ	
Возраст моложе 45 лет	0,001	0,349	0,185	0,660
Асцит	0,020	0,524	0,304	0,901
Гипертензия на фоне терапии	0,040	1,810	1,027	3,189

3.5. Первая линия терапии HER2-позитивного рака желудка

3.5.1 Характеристика пациентов в группе больных HER2-позитивным раком желудка

В исследование было включено 55 пациентов HER2-позитивным ДРЖ: в группу трехкомпонентных режимов ХТ + трастузумаб (1 группа) – 30 больных, в группу двухкомпонентных режимов ХТ + трастузумаб (2 группа) – 25 пациентов. Медиана возраста в 1 группе составила 57 лет, во 2 группе - 60 лет ($p=0,808$). Большинство пациентов были в удовлетворительном общем состоянии, оценённом по шкале ECOG в 1 группе как 0 у 8 (26,7%) и 1 у 22 (73,3%), во 2 группе – как 0 у 5 (20,0%), 1 у 16 (64,0%), 2 у 3 (12,0%) и 3 у 1 (4,0) больного соответственно.

Первичная опухоль присутствовала у 20 пациентов (66,7%) в 1 группе и у 18 больных (72,0%) во 2 группе лечения ($p=0,670$).

В группе трехкомпонентных режимом с трастузумабом несколько чаще опухоль была представлена низкодифференцированной аденокарциномой: в 14 случаях (46,7%) против 5 (20,0%), однако, во второй группе у 20% больных встречался перстневидноклеточный рак (0,012).

Больные в группах были сопоставимы по распространенности метастатического процесса.

Медиана времени наблюдения в 1 группе достигла 16,1 мес (1,84 -50,46), в группе двухкомпонентных режимов + трастузумаб – 7,4 месяца (0,76 -80,36).

Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 35.

Таблица 35– Характеристика пациентов HER2 -позитивным раком желудка

Режим лечения		1 группа mDCF/ FLOT/ FOLFIRINOX + трастузумаб	2 группа FOLFOX / XELOX + трастузумаб	p
Число больных		30	25	
Возраст, лет	медиана среднее диапазон	57 56,9 26-74	60 57,6 37-72	0,808
Пол	мужчины женщины	25 5	16 9	0,128
ECOG	0 1 2 0	8 (26,7) 22 (73,3) 0 0	5 (20,0) 16 (64,0) 3 (12,0) 1 (4,0)	0,156
Первичная опухоль	есть нет	20 (66,7) 10 (33,3)	18 (72,0) 7 (28,0)	0,670
Локализация опухоли	КЭП желудок	13 (43,3) 17 (56,7)	6 (24,0) 19 (76,0)	0,163
Гистологиче- ский тип опухоли	высоко и умеренно- дифференцированная низкодифференциро- ванная перстневидноклеточ- ный рак	16 (53,3) 14 (46,7) 0 (0)	15 (60,0) 5 (20,0) 5 (20,0)	0,012
Число зон метастазиро- вания	1-2 3 и более	20 (66,7) 10 (33,3)	14 (56,0) 11 (44,0)	0,578
Зоны отдаленного метастазиро- вания	асцит	8 (26,7)	9 (36,0)	0,562
	лимфатические узлы	17 (56,7)	16 (64,0)	0,783
	печень	16 (53,0)	9 (36,0)	0,278
	брюшина	12 (40,0)	16 (64,0)	0,106
	легкие	4 (13,3)	5 (20,0)	0,716
	плеврит	2 (10,0)	2 (8,0)	1,0
	яичники	1 (3,3)	1 (4,0)	1,0
2 линия терапии	да нет	17 (56,6) 2 (6,6)	10 (83,3) 2 (16,7)	0,620
Медиана наблюдения за больными, мес. (минимум-максимум)		16,1 (1,84-50,46)	7,4 (0,76 -80,36)	

3.5.2 Характеристика лечения пациентов в группе больных HER2 - позитивным раком желудка

В комбинации с различными режимами химиотерапии трастузумаб получили 50 пациентов. Трёхкомпонентные режимы с добавлением трастузумаба проведены в 30 случаях (54,5%), двухкомпонентные – в 25 (45,5%).

3.5.2.1 Характеристика лечения больных HER2-позитивным раком желудка в группе FOLFIRINOX + трастузумаб

Режим химиотерапии FOLFIRINOX + трастузумаб был назначен 9 больным, которым проведено 75 циклов терапии. Медиана количества курсов, проведенных одному больному, - 9 (от 3 до 9). Причинами прекращения терапии были: токсичность лечения – у 2 пациентов (22,2%), 6 больным – химиотерапия были завершены в связи с выполнением плана лечения. 1 пациент (11,1%) находится в процессе курса терапии. Все 8 больных, завершивших курс лечения, получали трастузумаб в виде поддерживающей терапии: в 7 случаях - до прогрессирования болезни, и в 1 случае - пациент отказался от введения трастузумаба через 2 года поддерживающей терапии. Характеристика лечения по количеству проведенных курсов представлена в таблице 36.

Таблица 36- Характеристика лечения по количеству проведенных курсов терапии по схеме FOLFIRINOX + трастузумаб

Число курсов, проведенных одному больному	Число курсов (%)
3 курса	1 (11,1)
7 курсов	1 (11,1)
8 курсов	1 (11,1)
9 курсов	5 (55,6)
12 курсов	1 (11,1)

Интенсивность дозы иринотекана варьировала в пределах 73,8-100%, в среднем составила 171мг/м² 1 раз в 14 дней, что эквивалентно 95% от запланированного объема лечения. Дозовая интенсивность оксалиплатина была от

69% до 100%, в среднем равнялась 83,2 мг/м² 1 раз в 14 дней, что соответствует 94,3% от планируемой. Интенсивность дозы струйного 5-ФУ колебалась от 75% до 100%, в среднем - 233,8 мг/м² 1 раз в 14 дней, то есть 89% от запланированного объема терапии. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ наблюдалась в пределах 70-100%, что составило 2129 мг/м² в виде 48-часовой инфузии 1 раз в 14 дней и эквивалентно 95% от запланированного объема. Интенсивность дозы трастузумаба равна 100%.

Редукция доз химиотерапевтических препаратов проведена у 5 больных (55,6%): 1 больному, учитывая общее состояние пациента ECOG=2, коррекция режима выполнена перед началом терапии, в 4 случаях – в процессе химиотерапии в связи с токсичности.

Из 8 пациентов, завершивших курс лечения, прогрессирование болезни выявлено в 7 случаях (77,8 %), в срок от 4,9 месяцев до 16,4 месяцев, всем 7 больным проведена химиотерапия второй линии, 1 пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания 44,1+ месяц.

3.5.2.2 Характеристика лечения больных HER2-позитивным раком желудка в группе FLOT/mDCF + трастузумаб

Всего 21 пациенту проведено 174 цикла терапии: 156 курсов по схеме FLOT и 18 курсов – mDCF. Медиана количества курсов, проведенных одному больному, - 9 (от 1 до 9 курсов). Причинами прекращения терапии 1 линии были: плановое решение (в связи с завершением полного курса лечения) – у 14 (66,6%) пациентов, отечный синдром – у 1 (4,8%), инфекционные осложнения - у 2 (9,5%), глубокая гематологическая токсичность, - у 1 (4,8%), прогрессирование на фоне лечения выявлено в 1 случае (4,8%) и 2 больных (9,5%) - отказались от продолжения терапии. Характеристика лечения по количеству проведенных курсов представлена в таблице 37.

Таблица 37- Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии по схеме FLOT/mDCF

Число курсов, проведенных одному больному	число курсов (%)
3 курса	1 (4,8)
6 курсов	1 (4,8)
7 курсов	1 (4,8)
8 курсов	4 (19,0)
9 курсов	14 (66,7)

Интенсивность дозы доцетаксела была в пределах 33-100% и в среднем составила 47 мг/м² 1 раз в 14 дней, что соответствует 92,4% от запланированной дозы. Интенсивность дозы оксалиплатина находилась в диапазоне от 66% до 100% и в среднем - 83,6 мг/м² 1 раз в 14 дней, что равняется 92,7% от планируемой. Интенсивность дозы цисплатина составила 100%, что эквивалентно 40 мг/м² 1 раз в 14 дней. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ колебалась от 66% до 100%, в среднем - 2387 мг/м² в/в инфузия 1 раз в две недели и соответствует 94,3% от планируемой.

3.5.2.3. Характеристика лечения пациентов в группе больных HER2-позитивным раком желудка в группе FOLFOX/XELOX + трастузумаб

Всего 25 пациентам проведено 178 курсов терапии. Медиана количества курсов лечения, проведенных одному больному, - 8,0 (от 1 до 12 циклов). Причинами завершения химиотерапии были: прогрессирования болезни в 4 случаях (16,0%), плановое решение (в связи с завершением полного курса лечения) – в 17 (68,0%) пациентов и четверо пациентов х (16,0%) продолжают получать терапию на момент обработки данных. Характеристика лечения по количеству проведенных курсов представлена в таблице 38.

Таблица 38 - Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX

Число курсов, проведенных одному больному	число курсов (%)
1 курс	1 (4,0)
2 курса	1 (4,0)
4-5 курсов	3 (12,0)
6 курсов	5 (20,0)
7 курсов	2 (8,0)
8 курсов	6 (24,0)
9-12 курсов	7 (28,0)

12 пациентов (60%) получили терапию в режиме FOLFOX, 8 больных (40%) - в режиме XELOX. Интенсивность дозы оксалиплатина колебалась в пределах 88-100%, в среднем составила 94 мг/м², что соответствует 98% от запланированной дозы. Интенсивность дозы струйного 5-ФУ варьировала от 0 до 100%, что эквивалентно 378 мг/м² и соответствует 98,1% от планируемой. Интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ находилась в диапазоне от 83,3 до 100%, равняется 2378 мг/м² и соответствует 99,0% от планируемой. Дозовая интенсивность капецитабина была от 80 до 100%, и составила 2269 мг/м² с 1 по 14 дни цикла, что эквивалентно 90,7% от планируемой.

3.5.3 Эффективность лечения больных HER2-позитивным раком желудка

Непосредственная эффективность терапии оценена у 50 больных на 395 курсах лечения: у 30 больных в первой лечебной группе на 249 курсах и у 20 пациентов на 146 курсах терапии во второй лечебной группе. Результаты лечения больных представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Эффективность лечения больных HER2-позитивным раком желудка

Параметр эффективности	1 группа mDCF/ FLOT/ FOLFIRINOX + трастузумаб	2 группа FOLFOX / XELOX + трастузумаб	p
Полная регрессия, n (%)	0 (0)	2 (10,0)	
Частичная регрессия, n (%)	23 (76,7)	10 (50,0)	
Объективный ответ, n (%)	23 (76,7)	12 (60,0)	
Стабилизация болезни, n (%)	6 (20,0)	7 (35,0)	
Контроль роста опухоли, n (%)	29 (96,7)	19 (95,0)'	
Прогрессирование, n (%)	1 (3,3)	1 (5,0)	
Медиана длительности частичной регрессии, мес.	6,77 (2,27-41,36)	4,19 (2,56-37,55)	0,772
Медиана длительности стабилизации болезни, мес.	3,70 (1,84-8,97)	6,63 (0,76-16,33)	0,292
МВБП, мес., 95 % ДИ	9,66 7,8 - 11,52	11,07 7,46 - 14,69	0,8
6-месячная ВБП,%	63,6	60	
12-месячная ВБП,%	23	20	
МОВ, мес., 95 % ДИ	не достигнута	не достигнута	
6-месячная ОВ,%	76	70	
12-месячная ОВ,%	53,3	40	

В первой группе частичный эффект достигнут 23 больных (76,7%) во второй - в 10 (50,0%) случаях. Частота регистрации стабилизации болезни в группах значимо не отличалась и составила 20,0% и 35,0% соответственно. Таким образом, контроль роста опухоли в первой группе отмечен у 96,7% пациентов, во второй у 95,0%.

Медиана длительности частичной регрессии в первой группе составила 6,77 мес. (ДИ 95% 2,27-41,36) и 4,19 мес. (ДИ 95% 2,56-37,55) во второй группе (p=0,761). Медиана длительности стабилизации болезни в первой группе была 3,70 мес. (ДИ 95% 1,84-8,97), во второй - 6,63 мес. (ДИ 95% 0,76-16,33)

достоверных различий также выявлено не было ($p=0,292$). Результаты лечения больных представлены в таблице 39.

Отдаленные результаты лечения пациентов HER позитивным раком желудка выглядели следующим образом. МВБВ в группе mDCF/ FLOT/FOLFIRINOX+ трастузумаб составила 9,66 мес. (ДИ 95% 7,80 мес. по 11,52 мес., $n=30$) в группе FOLFOX/XELOX + трастузумаб была равна 11,07 мес. (ДИ 95% 7,46 мес. по 14,69 мес, $n=20$) и статистически значимо не различались. ($p=0,800$; OR=0,908; 95% ДИ: 0,430-1,918) (Рисунок 11).

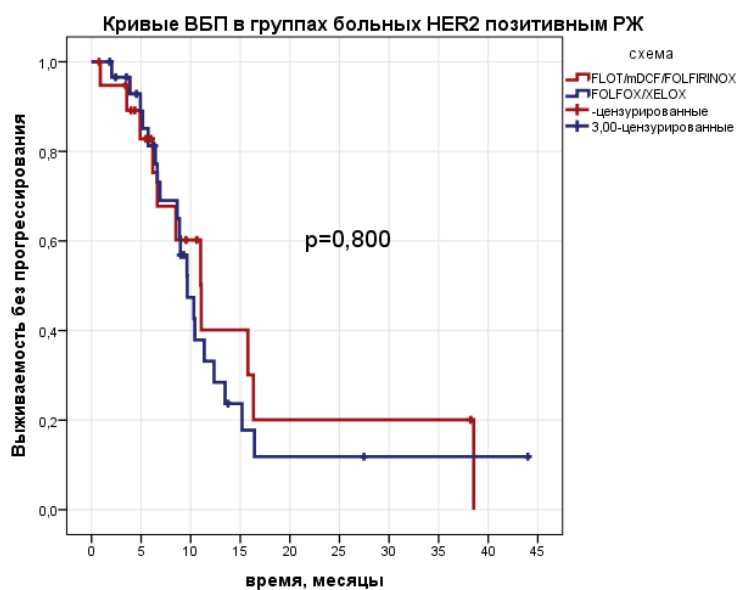


Рисунок 11 - Выживаемость без прогрессирования больных ДРЖ в группе mDCF/ FLOT/FOLFIRINOX+ трастузумаб и в группе FOLFOX / XELOX + трастузумаб

6- месячная и 12- месячная ВБП в группах также статистически значимых различий не достигли и составили 63,6% и 23% в группе mDCF/ FLOT/FOLFIRINOX + трастузумаб и 60,0% и 20% в группе FOLFOX/XELOX + трастузумаб.

МОВ в лечебных группах достигнуты не были. В первой группе 6-месячная ОВ составила 76%, 12-месячная - 53,3%. В группе FOLFOX / XELOX + трастузумаб 6-месячная ОВ составила 70%, 12-месячная 40,0%. Различия в группах статистической достоверности не достигли.

При оценке эффективности режимов лечения, добавление к стандартной комбинации третьего цитостатика – иринотекана или доцетаксела, так же статистически значимо не повлияло на МВБП ($p=0,921$). Полученные результаты представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Эффективность лечения больных HER2-позитивным раком желудка различными режимами химиотерапии

	FOLFIRINOX + трастузумаб (n=9)	FLOT/mDCF + трастузумаб (n=21)	XELOX/FOLFOX + трастузумаб (n=20)
МВБП, мес. 95 % ДИ	6,90 (4,122-9,677)	10,42 (9,062-11,767)	11,07 (7,487-14,687)
$p= 0,663$ (FOLFIRINOX и FLOT/mDCF) $p= 0,767$ (FOLFIRINOX и XELOX/FOLFOX) $p=0,613$ (и FLOT/mDCF и XELOX/FOLFOX)			

Различия между группами, так же не достигли достоверности, Стоит отметить малочисленность исследуемых групп, что не позволяет нам сделать окончательные выводы (рисунок 12).

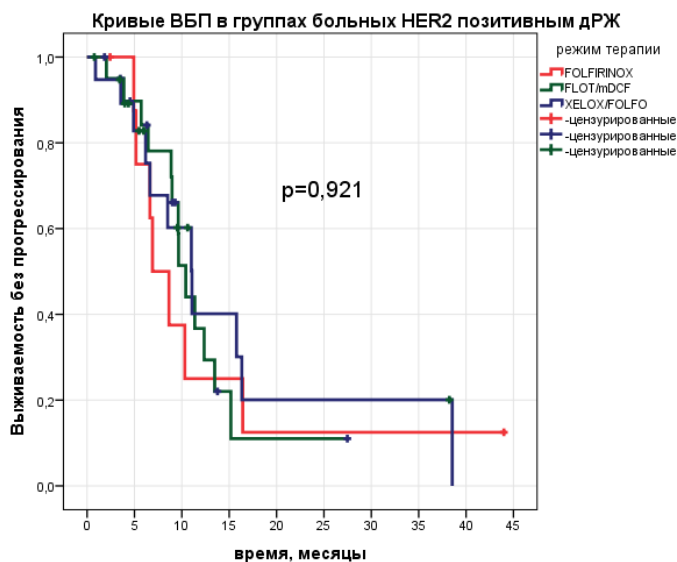


Рисунок 12 – Выживаемость без прогрессирования больных HER2 - позитивным ДРЖ в группах mDCF/ FOLFIRINOX+ трастузумаб, FLOT+ трастузумаб, и FOLFOX / XELOX + трастузумаб

Мы оценили прогностическую значимость длительности ВБП на первой линии терапии в отношении МОВ, пороговый уровень рассчитан на основании данных полученных при ROC-анализе и равен 7 месяцев. В группе больных со временем ВБП менее 7 месяцев, МОВ составила 14,1 мес. (ДИ 95% 5,91 - 22,50), в группе со временем ремиссии на первой линии лечения более 7 месяцев, МОВ не достигнута (рисунок 13).

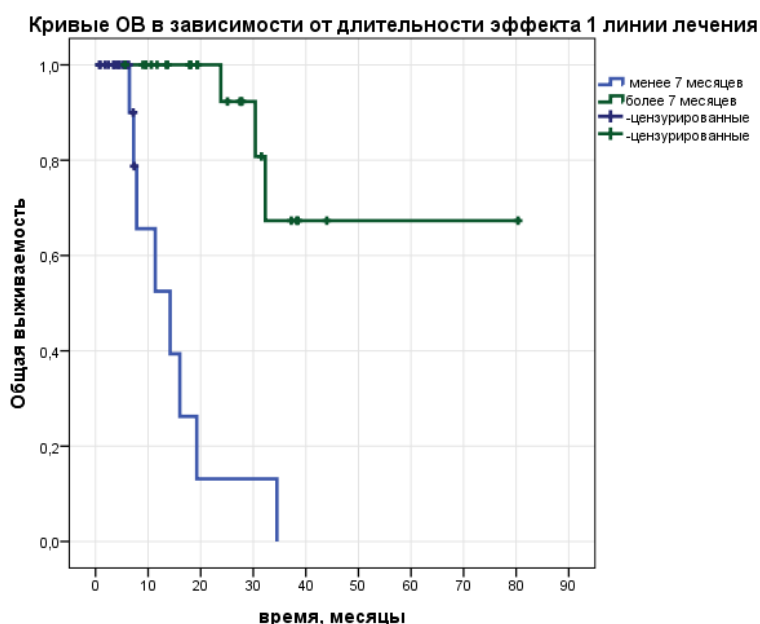


Рисунок 13 – ОВ больных HER2-позитивным ДРЖ в зависимости от длительности эффекта первой линии лечения

5.5.4 Факторы риска, влияющие на ВБП у больных HER2-позитивным раком желудка

Так как режим лечения не оказал статистически значимого влияния на МВБП, на следующем этапе с помощью однофакторного анализа по методу Кокса были отобраны признаки, которые могут оказывать потенциальное влияние на ВБП. Были проанализированы следующие показатели:

- возраст: старше или моложе 55 лет (пороговый уровень рассчитан на основании данных полученных при ROC-анализе);
- метастазы в печени на момент начала лечения;
- метастазы по брюшине на момент начала лечения;
- асцит на момент начала лечения;

- число зон отдаленного метастазирования: не более 2 или 3 зоны и более;
- наличие первичной опухоли: есть или нет;
- достигнутый эффект лечения;
- режим 1 линии терапии.

Полученные результаты представлены в таблице 41

Таблица 41 - Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность ВБП у пациентов HER 2 позитивным РЖ

		МВБП, мес (95% ДИ)	n	ОР (95% ДИ)	P
Возраст	≤ 55	6,64 (3,87-16,76)	21	0,352 (0,166 -0,747)	0,005
	> 55	13,47 (6,56-16,18)	29		
Метастазы в печени	Да	10,415 (7,44-13,40)	23	1,102 (0,448-1,840)	0,787
	Нет	10,316 (8,584-12,048)	27		
Локализация первичной опу- холи	Желудок	11,0 (8,03-14,1)	29	1,282 (0,602-2,732)	0,518
	КЭП	9,69 (8,36-11,0)	18		
Первичная опухоль	нет	13,47 (9,01-17,94)	17	2,746 (1,178-6,399)	0,020
	да	8,87 (5,71-12,04)	33		
Число зон мета- стазирования	≤2	11,06 (8,64-13,7)	30	1,188 (0,569-2,484)	0,645
	>3	9,65 (7,3-12,01)	20		
Достигнутый эффект лечения	Объективный ответ достигнут	11,07 (9,11-13,03)	35	2,200 (1,002-4,875)	0,046
	Объективный ответ не достигнут	8,87 (3,08-14,66)	15		
Метастазы по брюшине	Да	8,97 (7,47-10,47)	26	0,626 (0,302-1,294)	0,206
	Нет	11,07 (9,69-12,45)	24		

Продолжение таблицы 41

Асцит	Да	8,87 (4,90-12,84)	16	0,589 (0,272-1,274)	0,174
	Нет	11,10 (9,92-12,22)	34		
Режим лечения	mDCF/ FLOT/ FOLFIRINOX + трастузумаб	9,69 (7,76-11,56)	30	0,689 (0,413-1,819)	0,706
	FOLFOX / XELOX +трастузумаб	11,07 (7,45-14,69)	20		
Режим лечения	FLOT+ трастузумаб	9,66 (8,26-11,01)	19	0,768 (0,331-1,768)	0,540
	FOLFOX / XELOX + трастузумаб	11,07 (7,46-14,69)	20		

Согласно полученным результатам МВБП была статистически значимо выше у больных с удаленной первичной опухолью: 13,47 мес. (95% ДИ: 9,01-17,94 мес.) против 8,87мес. (95% ДИ%: 5,71-12,04 мес.) ($p=0,020$; $OR=2,746$; 95% ДИ: 1,178-6,399), - и у пациентов старше 56 лет: 13,07 мес. (95% ДИ : 6,56-16,18мес.) против 6,64 (95%ДИ: 3,87-16,76мес.) ($p=0,005$; $OR=0,352$; 95% ДИ: 0,166-0,747) и достигших объективного ответа 11,07 мес. (95% ДИ: 9,11-13,03 мес.) против 8,87мес. (95% ДИ%: 3,08-14,66 мес.) ($p=0,046$; $OR=2,200$; 95% ДИ: 1,002- 4,875).

Отмечалась некоторая тенденция к увеличению ВБП у больных с отсутствием метастатического асцита ($p=0,174$), однако число больных недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы. В многофакторный анализ вошло три признака, выявленные при однофакторном анализе, статистически значимо влияющие МВБП в группе больных HER2-позитивным ДРЖ. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 42.

Таблица 42 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на выживаемость без прогрессирования у больных HER2-позитивным раком желудка.

Фактор риска	p	ОР	95% ДИ	
Первичная опухоль не удалена	0,041	0,390	0,167	0,912
Моложе 55 лет	0,022	0,393	0,176	0,876
Достигнутый объективный ответ	0,781	1,132	0,471	2,272

Из многофакторного анализа следует, что наличие опухоли в желудке ($p=0,41$) и возраст моложе 55 лет ($p=0,022$) оказывают достоверное негативное влияние на ВВП у больных HER2-позитивным ДРЖ, а такой фактор, как достигнутый объективный ответ, напротив, - потерял прогностическую значимость ($p=0,781$).

3.5.5 Токсичность лечения пациентов в группе больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка

3.5.5.1 Токсичность комбинации FOLFIRINOX + трастузумаб

Оценена токсичность 75 курсов терапии у 9 больных.

Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией 1 степени у 4 больных (44,4%) и 2 степени - у 1 пациента (11,1%). Нейтропения 1-2 степени наблюдалась у 3 больных (33,2%), 3 степени – у 2 (22,2%) и 4 степени - у 4 пациентов (44,4%). У 2 пациентов (25%) зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, потребовавшие изменения дозового режима и вторичную профилакику Г-КСФ.

У больных раком желудка анемия зачастую является первым клиническим симптомом болезни, она может быть связана как с хронической кровопотерей опухолевой язвы, так и с токсико-анемическим синдромом. Анемия 1 степени перед началом курса терапии отмечена у 1 больного (11,1%) и 2 степени - в 2 случаях (22,2%). У 1 больного, после 1 курса терапии, отмечено снижение уровня

гемоглобина до 3 степени, потребовавшей гемотрансфузии 2 доз эритроцитарной взвеси. Тромбоцитопения 1 степени выявлена у 2 пациентов (22,2%) и 2 степени – в 1 случае (11,1%).

Негематологическая токсичность редко превышала 2 степени. Диарея 1-2 степени встречалась у 5 больных (55,5%), стоматит 1-2 степени - у 5 (55,6%), тошнота 1-2 степени – у 8 (88,8%), гепатотоксичность 1-2 степени – у 5 (55,6%) и астения 1-2 степени отмечена у 8 пациентов (88,8%). Зафиксирован 1 случай (11,1%) диарея 4 степени, развившийся после 1 цикла терапии и потребовавший редукции дозы иринотекана. У 2 пациентов (22,2%) после 8 цикла лечения выявлена гепатотоксичность 3 степени, в связи, с чем 1 больному лечение было завершено досрочно, другому - цикл был перенесен на 7 дней. Ни у одного из пациентов не развилась сердечная недостаточность или значимое снижения фракции выброса. Смертельных исходов, связанных с лечением, не было. Подробно токсичность режима представлена в таблице 43.

Таблица 43 - Токсичность комбинации FOLFIRINOX + трастузумаб в 1-й линии лечения больных HER2-позитивным ДРЖ

Вид токсичности					
	0	1ст.	2ст.	3 ст.	4 ст.
Не гематологическая токсичность					
Диарея	3 (33,0)	1 (11,1)	4 (44,4)	0	1 (11,1)
Стоматит	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)	0	0
Тошнота	3 (37,5)	5 (55,6)	3 (33,3)	0	0
Рвота	4 (44,4)	4 (44,4)	1(11,1)	0	0
Гепатотоксичность	3 (33,3)	2 (22,2)	3 (33,3)	2(22,2)	0
Астения	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)	0	0
Полинейропатия	2 (22,2)	3 (33,3)	4 (44,4)	0	0
Кардиотоксичность	9 (100%)	0	0	0	0
Аллергическая реакция	8 (88,8)	1 (11,1)	0	0	0

Гематологическая токсичность					
Лейкопения	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,1)	0	0
Нейтропения	0	1(11,1)	2 (22,2)	2(22,2)	4 (44,4)
Фебрильная нейтропения	6 (75,0)	-	-	2 (22,2)	0
Анемия	4 (44,4)	1 (11,1)	3 (33,3)	1(11,1)	0
Тромбоцитопения	2 (22,2)	6 (66,7)	1(11,1)	0	0

3.5.5.2 Токсичность комбинации FLOT/mDCF + трастузумаб

При изучении побочных эффектов оценено 174 цикла химиотерапии у 21 больных. Гематологическая токсичность была наиболее частым регистрируемым видом токсичности. Так нейтропенией 1-2 степени лечение осложнилось у 5 больных (23,8%), нейтропения 3-4 степени наблюдалась в 13 случаях (61,9%). У 4 пациентов (19,0%) зафиксированы эпизоды фебрильной нейтропении, которые потребовали удлинения интервалов между курсами химиотерапии, редукции доз препаратов и назначение вторичной профилактики Г-КСФ. На момент включения в исследования нормальный уровень гемоглобина был у 12 (66,7%), анемия 1 степени диагностирована у 6 больных (28,6%). Анемия 1-2 степени во время лечения наблюдалась у 14 больных (66,7%). Тромбоцитопения 1 степени была отмечена у 7 пациентов (33,0%).

Негематологическая токсичность в большинстве наблюдений не превышала 2 степени. Наиболее часто наблюдались следующие виды токсичности 1-2 степени: гепатотоксичность – у 8 больных (38,1%), тошнота – у 13 (61,9%), астения – у 13 (61,9%) и полинейропатия – у 12 (61,9%) пациентов.

Нежелательные явления 3ст встречались в единичных случаях и были представлены отеком синдромом – у 1 пациента (4,8%) и полинейропатией - у 2 больных (9,5%) и онихолизисом у 1 больного (4,8%). Необходимо отметить, что полинейропатия имела прогрессирующее течение, нарастала после окончания курсов терапии и трудно поддавалась коррекции.

Подробно токсичность режима представлена в таблице 44.

Таблица 44- Токсичность комбинации FLOT/mDCF + трастузумаб в 1-й линии лечения больных HER2-позитивным ДРЖ

Вид токсичности					
	0	1ст.	2ст.	3 ст.	4 ст.
Не гематологическая токсичность					
Стоматит	16 (76,2)	4 (19,0)	1(4,8)	0	0
Диарея	13 (61,9)	7 (33,3)	1 (4,8)	0	0
Тошнота	8 (38,1)	11 (52,4)	2 (9,5)	0	0
Рвота	14 (66,7)	6 (28,6)	1 (4,8)	0	0
Гепатотоксичность	13 (61,9)	4 (19,0)	4 (19,0)	0	0
Астения	8 (38,1)	9 (42,9)	4 (19,0)	0	0
Отечный синдром	15 (71,4)	3 (14,3)	2 (9,5)	1 (4,8)	0
Полинейропатия	7 (33,3)	4 (19,0)	8 (38,1)	2 (9,5)	0
Кардиотоксичность	20 (95,2)	1 (4,8)	0	0	0
Онихолизис	15 (71,4)	3 (14,3)	2 (9,5)	1 (4,8)	
Аллергическая реакция	0	0	0	0	0
Гематологическая токсичность					
Лейкопения	11 (52,4)	6 (28,6)	2 (9,5)	1 (4,8)	0
Нейтропения	3 (14,3)	1 (4,8)	4 (19,0)	5 (23,8)	8 (38,1)
Фебрильная нейтропения	17 (81,0)	-	-	4 (19,0)	0
Анемия	7 (33,3)	6 (28,6)	8 (38,1)	0	0
Тромбоцитопения	12 (66,7)	7 (33,3)	0	0	0

3.5.5.3 Токсичность комбинации FOLFOX/XELOX + трастузумаб

При изучении побочных эффектов режима было оценено 146 циклов терапии проведенных 20 больным. Наиболее часто встречаемым видом токсичности была гематологическая. Так лейкопения 1-2 степени была зафиксирована у 4 пациентов (20,0%). Нейтропения 1-2 степени отмечена у 9 пациентов (45,0%), 3 степени – у 1 (5,0%) больного. Зарегистрирован 1 эпизод

фебрильной нейтропении (5,0%), послуживший причиной редукции доз. Анемия 1-2 степени во время лечения наблюдалась у 10 больных (50,0 %), у 2 пациентов (10,0%) с исходной анемией 2 во время курсов лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до анемии 1 степени и у 2 (10,0%) отмечено разрешение явлений анемии. Анемия не требовала редукции доз и увеличения интервалов между курсами химиотерапии не у одного больного. Тромбоцитопения 1 степени выявлена у 7 больных (35,0%) и не требовала удлинения интервалов между курсами терапии. Подробно токсичность режима представлена в таблице 45.

Таблица - 45 Токсичность комбинации FOLFOX/XELOX + трастузумаб в 1-й линии лечения больных HER2-позитивным ДРЖ

Вид токсичности					
	0	1ст.	2ст.	3 ст.	4 ст.
Не гематологическая токсичность					
Стоматит	18 (90,0)	2(10,0)	0	0	0
Диарея	15 (75,0)	5 (25,0)	0	0	0
Тошнота	9 (45,0)	10 (50,0)	1 (5,0)	0	0
Рвота	19 (95,0)	1 (5,0)	0	0	0
Гепатотоксичность	13 (65,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	0	0
Астения	11 (55,0)	6 (30,0)	3 (15,0)	0	0
Полинейропатия	9 (45,0)	8 (40,0)	3 (15,0)	0	0
Кардиотоксичность	0	0	0	0	0
Аллергическая реакция	19 (95,0)	2(10,0)	0	0	0
Гематологическая токсичность					
Лейкопения	16 (80,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	0	0
Нейтропения	10 (50,0)	7 (35,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	0
Фебрильная нейтропения	19 (95,0)	0	0	1 (5,0)	0
Анемия	10 (50,0)	5 (25,0)	5 (25,0)	0	0
Тромбоцитопения	13 (65,0)	7 (35,0)	0	0	0

Негематологическая токсичность не превышала 2 степени. Тошнота 1- 2 степени встречалась у 11 больных (55,0%). Гепатотоксичность 1-2 степени наблюдалась у 7 пациентов (35,0%). В единичных случаях отмечена рвота 1 степени (5,0%) и аллергические реакции на первую инфузию трастузумаба (5,0%). Астения 1-2 степени была выявлена в 9 случаях (45,0 %), полинейропатия 1-2 степени – у 11 больных (55,0%). Значимого снижения фракции выброса (более 10%) не было выявлено. Ни у одного из пациентов не развилась сердечная недостаточность.

3.5.6 Заключение

В исследование были продемонстрированы равные МБВВ в лечебных группах mDCF/ FLOT/FOLFIRNOX+ трастузумаб и FOLFOX/XELOX+ трастузумаб, которые достигли 9,66 мес. (ДИ 95% 7,80 мес. по 11,52 мес., n=30) и 11,07 мес. (ДИ 95% 7,46 мес. по 14,69 мес, n=20) соответственно (p=0,800; OR=0,908; 95% ДИ: 0,430-1,918). Непосредственная эффективность режимов: первой группе частичный эффект достигнут 21 больного (76,7%) во второй - в 10 (50,0%) случаях, однако различия не достигли статистической значимости (p=0,071). Частота регистрации стабилизации болезни в группах также значимо не отличалась и составила 20,0% и 35,0% соответственно (p=0,327). Таким образом, контроль роста опухоли в первой группе отмечен у 96,7% пациентов, во второй у 95,0% (p=1,0). При многофакторном анализе показано, что наличие опухоли в желудке (p=0,03) и возраст моложе 56 лет (p=0,011) оказывают достоверное негативное влияние на ВВП у больных HER2-позитивным ДРЖ. Таким образом, непосредственная эффективность двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом в первой линии терапии у больных ДРЖ статистически значимо не отличается, при меньшей токсичности двухкомпонентных режимов.

3.6 Комбинация бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения диссеминированного рака желудка.

3.6.1 Характеристика пациентов

В исследование приняло участие 12 больных ДРЖ. Сразу уточним, что столь малое число пациентов в группе обусловлено статистической гипотезой, предусматривающей проведения промежуточного анализа, после включения 12 больных в исследование. В исследование включено 9 женщин (75,0%) и 3 мужчин (25,0%), с зарегистрированным прогрессирование болезни на фоне 1 линии химиотерапии или в течение 4 месяцев после ее завершения. Необходимо отметить преобладание в характеристике больных лечебной группы таких неблагоприятных факторов прогноза как: ECOG=2 в 41,7% случаев, наличие первичной опухоли у 75,0%, локализация опухоли в области кардиоэзофагеального перехода у 66,7%, перстневидноклеточный рак у 66,7%, вовлечение в опухолевый процесс 3-х и более органов 66,7%, с поражение брюшины у 66,7% и наличием асцита у 50,7% больных. В первой линии терапии 4 пациента (33,3%) получали режим XELOX и в 8 случаях (66,7) – трехкомпонентные схемы лечения. МВБП на 1 линии терапии составила 6,4 мес (95% ДИ от 5,10 до 7,86 мес. n= 12). Бевацизумаб в комбинации с FOLFIRI получили 6 пациентов (50,0%), в комбинации с XELIRI – 6 больных (50,0%). Медиана времени наблюдения за больными составила 10,8 месяцев.

Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 4б

Таблица 46 - Характеристика больных

Число больных		12
Возраст, лет	медиана	48,5
	среднее	49,3
	диапазон	34-67
Пол	мужчины	3 (25,0)
	женщины	9 (75,0)
ECOG	0	1 (8,3)
	1	6 (50,0)
	2	5 (41,7)
Первичная опухоль	есть	9 (75,0)
	нет	3 (25,0)
Локализация опухоли	КЭП	8 (66,7)
	желудок	4 (33,3)
Гистологический тип опухоли	высоко и умеренно дифференцированная	3 (25,0)
	низкодифференцированная	1 (8,3)
	перстневидноклеточный рак	8 (66,7)
HER-2/neu	отрицательный	12 (100,0)
	положительный	0
Число зон метастазирования	1-2	4 (33,3)
	3 и более	8 (66,7)
1 линия химиотерапии	XELOX	4 (33,3)
	FLOT	7 (58,3)
	FOLFIRINOX	1 (8,3)
МВБП 1 линия, мес.	6,4 (5,10-7,86)	
Зоны отдаленного метастазирования	асцит	6 (50,7)
	лимфатические узлы	6 (50,0)
	печень	2 (16,7)
	брюшина	8 (66,7)
	легкие	1 (8,3)
	плеврит	2 (16,7)
	яичники	5 (41,7)
2 линия лечения	FOLFIRI+ бевацизумаб	6 (50,0)
	XELIRI + бевацизумаб	6 (50,0)
Медиана наблюдения за больными, месяцев (минимум-максимум)	10,8 (3,35-23,3)	

3.6.2 Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии

Всего 12 больным было проведено 79 циклов химиотерапии. Минимальное количество курсов, проведенное одному больному -1, максимальное – 15. Медiana количества курсов лекарственной терапии, проведенных одному пациенту, - 8. Причиной прекращения лечения у всех 12 больных (100%) являлось прогрессирование болезни.

Интенсивность дозы иринотекана была в пределах 60,0%-100%, в среднем – 160,3 мг/м² 1 раз в 14-21 день, что составило 82,1% от запланированной объема.

У 6 больного, получавших режим FOLFIRI, интенсивность дозы струйного 5-ФУ колебалась от 0% до 100%, в среднем равнялась 182 мг/м² 1 раз в 2 недели, что составило 43,2 % от запланированной дозы, интенсивность дозы инфузионного 5-ФУ варьировала от 75,0% до 100%, в среднем – 2100 мг/м² 1 раз в 14 дней и является 84,3% от запланированного объема.

Из 6 больных, получивших лечения по схеме XELIRI, интенсивностью дозы капецитабина колебалась от 70% до 100%, в среднем равнялась 1600 мг/м²/сутки, что советует 80,1% от запланированной. Характеристика лечения по количеству проведенных курсов представлена в таблице 47.

Таблица 47 - Характеристика лечения по количеству проведенных курсов химиотерапии по схеме FOLFIRI/XELIRI в комбинации с бевацизумабом

Число курсов, проведенных одному больному	Абс. число (%)
1 курс	1 (8,3)
2 курса	4 (33,3)
8 курсов	2 (16,7)
9 курсов	2 (25,1)
12 курсов	1 (8,3)
15 курсов	1 (8,3)

3.6.3 Эффективность лечения

Оценка эффекта лечения выполнена у всех пациентов, включенных в исследование. У одного больного (8,3%) обследование выполнено после 1 курса терапии, в связи с клинически выраженным нарастанием симптомов болезни, и зарегистрировано прогрессирование болезни. Частичная регрессия отмечена у 3 больных (25,0%), стабилизация болезни зафиксирована также у 3 (25,0%). Таким образом, контроль роста опухоли достигнут у 50,0% пациентов. Прогрессирование зарегистрировано у 6 (50,0%) пациентов. Медиана длительности стабилизации болезни составила 4,6 мес. [95 % 0,00-0,00]. Медиана длительности частичной регрессии – 10,29 мес. [0,00-21,76].

В соответствии со статистической гипотезой, в связи с тем, что контроль роста опухоли достигнут лишь у 6 пациентов (50,0%), набор в данную лечебную группу был завершён досрочно. Результаты лечения представлены в таблице 48.

Таблица 48-- Эффективность терапии FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб

Параметр эффективности	FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб
Полная регрессия, n (%)	0 (0)
Частичная регрессия, n (%)	3 (25,5)
Стабилизация болезни, n (%)	3 (25,5)
Контроль роста опухоли, n (%)	6 (50,0)
Прогрессирование, n (%)	6 (50,0)
Медиана длительности частичной регрессии, мес.	7,2 (4,17-10,35)
Медиана длительности стабилизации болезни, мес.	6,70 (6,34-7,03)
МВБП, мес., 95 % ДИ	4,60 (1,62 - 7,57)
6-месячная ВБП,%	44,4
12-месячная ВБП,%	22
МОВ, мес., 95 % ДИ	10,87 (8,29-13,46)
6-месячная ОВ,%	67
12-месячная ОВ,%	33,3

При медиане наблюдения 10,8 мес. МВБП у больных ДРЖ достигла 3,58 мес. [95% ДИ от 1,29 до 5,86 мес., n=12] (рисунок 15). 6-месячная ВБП равна 25,0%, 12-месячная ВБП – 17%. МОВ от момента начала химиотерапии 2 линии составила 10,87 мес. [95% ДИ от 8,29 до 13,46 мес.]. 6-месячная ОВ равна 67,0%, 12-месячная ВБП – 33,3% (рисунок 16).

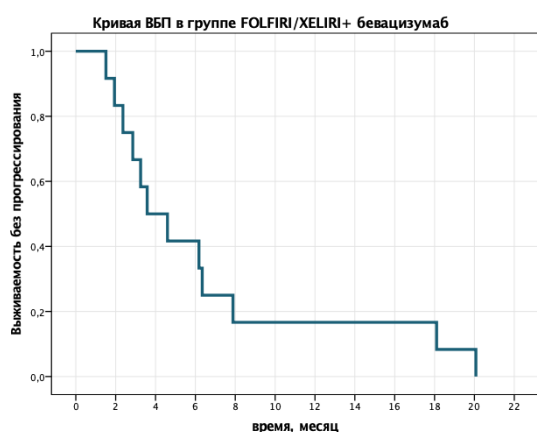


Рисунок 15– ВБП в группе больных FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб

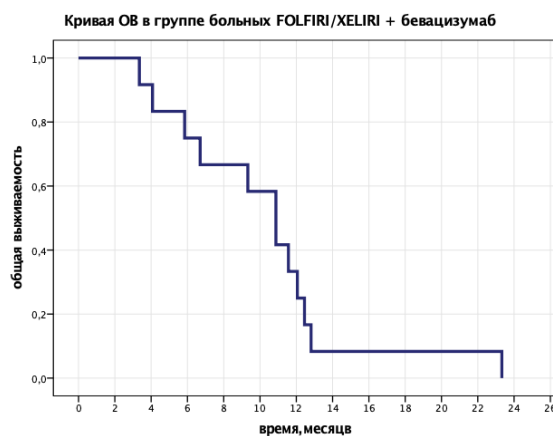


Рисунок 16 - ОВ в группе больных FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб

3.6.4 Токсичность терапии

При изучении побочных эффектов режима было оценено 79 циклов терапии проведенных 12 больным. Наиболее часто встречаемым видом токсичности была гематологическая. Так лейкопения 1-2 степени была зафиксирована у 4 пациентов (33,3%). Нейтропения 1-2 степени отмечена у 6 пациентов (33,3%), 3 степени – у 2 (16,6%) больного. Зарегистрирован 2 эпизода фебрильной нейтропении (16,6%), послуживший причиной редукции доз. Анемия 1-2 степени во время лечения наблюдалась у 6 больных (50,0 %). Анемия не требовала редукции доз и увеличения интервалов между курсами химиотерапии не у одного больного. Тромбоцитопения 1 степени выявлена у 2 больных (16,6%) и не требовала удлинения интервалов между курсами терапии.

Негематологическая токсичность не превышала 2 степени. Тошнота 1- 2 степени встречалась у 3 больных (25,0%). Гепатотоксичность 1-2 степени

наблюдалась у 6 пациентов (50,0%). В единичных случаях отмечена рвота 1 степени (8,3%). Астения 1-2 степени была выявлена в 6 случаях (50,0 %), Диарея 1-2 степени наблюдалась у 5 больных (41,6%), 3 степени – у 1 пациента (8,3) и в 1 случае отмечена наблюдалась диарея 4 степени (8,3), развившаяся после 1 курса терапии на фоне стремительного прогрессирования болезни.

Особый интерес представляет токсичность, связанная с терапией бевацизумабом:

- артериального тромбоза ни у одного больного зарегистрировано не было;
- венозный тромбоз 1 степени выявлен у 2 пациентов (16,6%) и был представлен тромбофлебитом поверхностных вен;
- протеинурия 1 степени отмечена у 2 пациентов (16,6%), носила транзиторный, краткосрочный характер;
- кровоточивость 1 степени наблюдалась у 3 пациентов (25,0%), была представлена скудными краткосрочными носовыми кровотечениями
- Гипертензия 1 степени диагностирована у 2 больных, не превышала 1 степени и легко поддавалась коррекции антигипертензивной терапией.

Подробно токсичность режима представлена в таблице 49

Таблица 49 – Токсичность комбинации FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб во второй линии лечения пациентов ДРЖ

Вид токсичности	Степень токсичности	0 n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
Гематологическая токсичность						
Лейкопения		7 (58,3)	2 (16,6)	2 (16,6)	1 (8,3)	0
Нейтропения		2 (16,6)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,6)	2 (16,6)
Анемия		6 (50,0)	4 (33,3)	2 (16,6)	0	0
Тромбоцитопения		10 (83,3)	2 (16,6)	0	0	0
Негематологическая токсичность						
Тошнота		9 (75,0)	2 (16,6)	1 (8,3)	0	0
Рвота		11 (91,6)	1 (8,3)	0	0	0
Алоpecia		6 (50,0)	6 (50,0)	0	0	0
Стоматит		6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)	0	0
Астения		6 (50,0)	4 (33,3)	2 (16,6)	0	0
Гепатотоксичность		5 (50,0)	4 (33,3)	2 (16,6)	0	0
Диарея		5 (50,0)	3 (25,0)	2 (16,6)	1 (8,3)	1 (8,3)
Специфическая токсичность						
Артериальный тромбоз		12 (100,0)	0	0	0	0
Венозный тромбоз		10 (83,3)	2 (16,6)	0	0	0
Протеинурия		10 (83,3)	2 (16,6)	0	0	0
Кровотечение, кровоточивость		9 (75,0)	3 (25,0)	0	0	0
Гипертензия		10 (83,3)	2 (16,6)	0	0	0
Перфорация		0	0	0	0	0

3.6.5 Заключение

При проведении 2 линии по схеме FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб контроль роста опухоли достигнут у 50,0% пациентов. Таким образом, в связи с тем, что контроль роста опухоли, достигнут лишь у 6 пациентов (50,0%), набор в данную лечебную группу был завершен. МВБП составила 4,60 мес. [95% ДИ от 1,62 до 7,57 мес., n=12], МОВ пациентов от начала химиотерапии 2 линии - 10,87 мес [95% ДИ от 8,29 до 13,46 мес.]. При анализе больных, включенных в данную лечебную группу, целесообразно заметить, что возможной причиной неудачи исследования было же преобладание в характеристике больных лечебной группы таких неблагоприятных факторов прогноза как: ECOG=2 в 41,7% случаев, наличие первичной опухоли у 75,0%, локализация опухоли в области кардиоэзофагеального перехода у 66,7%, перстневидноклеточный рак у 66,7%, вовлечение в опухолевый процесс 3-х и более органов 66,7%, с поражением брюшины у 66,7% и наличием асцита у 50,7% больных.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение лекарственной терапии 2-й линии при раннем прогрессировании ДРЖ на фоне или сразу после завершения 1-й линии лечения является актуальной и сложной задачей. Спектр препаратов, эффективных при данной локализации злокачественной опухоли, достаточно узок [19,53,59,63,48,121].

Представленный нами опыт применения рамуцирумаба в клинической практике свидетельствует о хорошей переносимости препарата, специфические побочные эффекты которого в целом соответствуют доложенным в клинических исследованиях (Таблица 50).

Таблица 50 – Специфическая токсичность рамуцирумаба по данным НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина и международных исследований.

Нежелательные явления (НЯ)	Степень ПЭ	R n=11	НМИЦ онкологии (n=34)	Исследование REGARD (n=236)	Исследование RAINBOW (n=327)
Артериальная гипертензия	любая	36,4%	35,3%	16%	25%
	≥ 3	0	8,8%	8%	15%
Кровотечение	любая	9,1%	44,2%	13%	42,2%
	≥ 3	0	2,9%	3%	4,2%
Протеинурия	любая	18,2%	20,6%	3%	17%
	≥ 3	0	0	<1%	1%
Венозные тромбозы	любая	0	8,9%	5,5%	5,5%
	≥ 3	0	2,9%	2,5%	3,3%
Гастроинтестинальные перфорации	любая	0	2,9	0,8%	1,2%
	≥ 3	0	2,9	0,8%	1,2%

НЯ - нежелательные явления; R- рамуцирумаб

Наиболее частым отмеченным нами побочным эффектом рамуцирумаба явилась артериальная гипертензия, однако тяжелая гипертензия, послужившая причиной прекращения лечения, была зафиксирована только у 8,8%.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. Так основными критериями включения пациентов в исследования REGARD и RAINBOW помимо наличия морфологически верифицированной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода и проведения 1-й линии лечения платино- или фторпиримидин-содержащими режимами являлся хороший функциональный статус больного, соответствующий оценке 0-1 по шкале ECOG, регистрация прогрессирования процесса на фоне 1-й линии лечения или в течение 4 месяцев после введения последней дозы химиопрепарата по поводу диссеминированного процесса (в течение 6 месяцев после окончания адъювантной химиотерапии). Не включали больных, в анамнезе которых фиксировались любые артериальные тромбоэмболии, включая инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, эпизоды транзиторных ишемических атак, цереброваскулярных нарушений в течение последних 6 месяцев перед рандомизацией или наличие гастроинтестинальных кровотечений 3 и более степени тяжести, венозных тромбозов на протяжении последних 3-х месяцев и плохо контролируемая гипертензия.

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 с наиболее благоприятным прогнозом.

В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии.

Многофакторный анализ объединенных данных двух международных исследований REGARD и RAINBOW показал, что независимыми неблагоприятными факторами прогноза выживаемости больных, получивших

рамуцирумаб во второй линии лечения, являются следующие исходные клинические характеристики пациентов: наличие перитонеальных метастазов, соматический статус 1 по шкале ECOG, время до прогрессирования процесса с момента начала 1-й линии лечения менее 6 месяцев, низкая дифференцировка опухоли и наличие первичного очага, при однофакторном анализе в их число входили еще число зон метастазирования 3 и более, потеря веса в течение последних 3-х месяцев 10% и более, продолжительность времени с момента постановки диагноза 9 и более месяцев, масса больного менее 60кг, диффузный подтип по классификации Лаурена [47]. В нашем исследовании независимыми неблагоприятными факторами были наличие неудаленной опухоли в желудке и асцита. Так же нам удалось выявить такой благоприятный фактор, как развитие артериальной гипертензии на фоне лечения.

Полученные нами как МВБП так и МОВ сопоставимы с данными международных исследований. При лечении рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом наблюдаемые нами показатели выживаемости больных не уступают данным исследования RAINBOW, и даже несколько их превосходят (таблица 51).

Таблица 51 - Результаты лечения больных ДРЖ рамуцирумабом в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина и в международных исследованиях

	Рамуцирумаб в монорежиме		Рамуцирумаб + паклитаксел	
	НМИЦ	REGARD	НМИЦ	RAINBOW
МВБП, мес.	1,840	2,27	4,76	4,4
МОВ, мес.	7,622	7,69	12,32	9,6

Таким образом, анализ результатов применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике подтверждают данные международных исследований.

Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии терапии. Однако у значительной части больных

применение наиболее эффективной комбинации рамуцирумаба с паклитакселом ограничено нейротоксичностью, связанной с предшествующим лечением, и применением таксанов в составе первой линии химиотерапии.

Одной из популярных комбинаций 2-й линии лечения является режим FOLFIRI, данные, по эффективности которого представлены в таблице 52.

Таблица 52- Эффективность режима FOLFIRI во 2-й линии лечения больных ДРЖ по данным клинических исследований II фазы

	Assersohn L, 2004 [19]	Kim SI, 2005 [69]	Sym SJ, 2008 [111]	Mauger- Sacca M, 2013 [83]	Ramswamy A, 2018 [98]
N	38	57	97	70	91
ОО, %	29	Не указана	12,3	22,8	29,7
МВБП, мес.	3,7	2,5	2,2	3,8	3,98
МОВ, мес.	6,4	7,6	6,2	6,2	7,73

Добавление рамуцирумаба к режиму FOLFIRI в нашем исследовании позволило обеспечить МВБП (7,6 мес.), численно значительно превосходящую аналогичный параметр, полученный в исследованиях режима FOLRIRI (табл. 50) и равной МОВ, продемонстрированной авторами приведенных работ.

В 2019г. Klempner SJ и соавт. опубликован первый ретроспективный опыт применения рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI у 26 оцененных больных в рутинной практике 3-х академических институтов США с 2014 по 2018 г.г. Объективный эффект был достигнут у 23% больных, МВБП составила 6 мес., МОВ – 13,4 мес., 6- и 12-месячная выживаемость – 90 и 41% соответственно[70].

Мы получили сходные данные: ОО=17%, МВБП – 7,6 мес, хотя показатели 6- и 12- месячной выживаемости, составившие соответственно 55,3%, 28,9%, уступают американским (таблица 53).

Таблица 53 – Основные характеристики больных и эффективность комбинаций рамуцирумаба с цитостатиками во 2-й линии лечения больных ДРЖ

Исследование Характеристика	Настоящее исследование	Klempner SJ, et al [70]	Wilke H, et al. RAINBOW [121]
Режим	Рамуцирумаб + FOLFIRI	Рамуцирумаб + FOLFIRI	Рамуцирумаб + паклитаксел
Число больных	39	26	330
Присутствие первичной опухоли желудка, % больных	66,7	75,9	63
Низкодифференцированная аденокарцинома, % больных	76,9	75,9	56
Поражение ≥ 3 зон, % больных	59	Не указано	37
Поражение брюшины, % больных	82,1	44,8	49
Наличие асцита, % больных	59	44,8	39
Дуплет в 1-й линии, % больных	15,4	79,3	77
Триплет в 1-й линии, % больных	76,9	20,7	23
ECOG ≥ 1 , % больных	87,2	54,8	65
ОО, % больных	17,9	20,7	28
Прогрессирование болезни, %	5,1	17,2	13
Длительность ЧР, мес.	8,7	Не указано	4,4
МВБП, мес.	7,58	6	4,4
МОВ, мес.	Не достигнута	13,4	9,6
6-месячная выживаемость, %	55,3	90	72
12-месячная выживаемость, %	28,9	41	40

Наше исследование не является сравнительным, однако не прямое сопоставление основных характеристик пациентов и полученных результатов с

литературными данными, представленное в таблице 51, показывает, что контингент больных, включенных в наше исследование, характеризуется большей тяжестью общего состояния ($ECOG \geq 1$ у 87,2% больных, в исследовании Klempner – у 54,8%, в исследовании RAINBOW – у 65%), более обширным распространением процесса (наличие 3 и более зон метастазирования у 59% больных, в исследовании RAINBOW – 37%), большей частотой поражения брюшины (82%, в исследовании Klempner SJ - 45%, в исследовании RAINBOW - 49%) и наличия асцита (59%, в исследовании Klempner SJ - 45%, в исследовании RAINBOW - 39%), частота низкодифференцированного РЖ (77%) была такой же, как в ретроспективном анализе Klempner SJ (76%), но больше, чем в исследовании RAINBOW (56%), однако наиболее агрессивный перстневидной клеточный рак в исследовании Klempner SJ был только у 3/26 (11,5%) больных, в нашем – у 22/39 (56,4%). Первичная опухоль не была удалена у большей части больных во всех исследованиях. Характер химиотерапии 1-й линии в нашем исследовании отличался большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы (все с доцетакселом) получило 77% больных, в исследованиях Klempner и RAINBOW - 21% и 23%, соответственно [70,121].

Таким образом, включенный в наше исследование контингент больных характеризовался крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на это, достигнутая МВБП (7,6 мес) не уступает аналогичному параметру, полученному Klempner SJ (6 мес). МВБП, представленная в исследовании RAINBOW для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом (4,4 мес.), явно меньше, чем при комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI, что свидетельствует о перспективности ее применения и изучения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI в сравнении со стандартной комбинацией рамуцирумаба с паклитакселом в рандомизированном исследовании [70].

Зарегистрированная в нашей работе токсичность комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI практически повторяет данные исследования RAISE (таблица 7)[73]. В работе Klempner SJ и число, и тяжесть отмеченной токсичности значительно меньше (Таблицы 54 и 55).

Таблица 54 – Токсичность комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI по данным некоторых исследований

Исследование	R+FOLFIRI (Klempner et al) n=26 [70]		R+FOLFIRI/XELIRI (n=39)		RAISE: R+FOLFIRI (n=536) [73]	
	Степень тяжести побочных эффектов (% больных)					
Побочный эффект	любая	≥ 3	Любая	≥ 3	любая	≥ 3
Анемия	7,0	0	31,6	2,6 (16)	17	2
Лейкопения			23,7	0	14	3
Нейтропения	13,8		63,2	18,4	58	38
Тромбоцитопения			31,1	0	28,7	3,7
Диарея	31	0	52,6	5,3	60	11
Тошнота			55,3	0	50	3
Рвота			15,8	0	30	4
Стоматит			21,0	0	31	4
Гепатотоксичность			34,2	0	13	6
Полинейропатия			0	0	11	1
Астения	69	6,9	52,7	0	58	12
R -рамуцирумаб						

Частота и тяжесть специфических побочных эффектов, зафиксированных в нашем исследовании, в целом совпадают с представленными в литературе (таблица 54). Единственным побочным эффектом, частота которого превышала данные других исследований, была артериальная гипертензия: в нашем исследовании она была зарегистрирована у 42% больных (у 33% на комбинации рамуцирумаба с XELIRI, у 56,3% на комбинации рамуцирумаба с FOLFIRI,

$p=0,395$), в исследованиях RAINBOW и RAISE – у 25% и 27%, соответственно. Однако при однофакторном анализе именно развитие артериальной гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом явилось в нашем исследовании благоприятным фактором прогноза длительного контроля заболевания. Наши данные совпадают с данными небольшого исследования Roviello G. и соавторов, согласно которым наличие артериальной гипертензии является клиническим предиктором эффективности рамуцирумаба и коррелирует с увеличением как ВБП, так и ОВ.

Таблица 55 – Специфическая токсичность рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией по данным различных авторов

Исследование	RAINBOW (n=327)[121]		RAISE (n=536)[73]		R+FOLFIRI/XELIRI (n=39)	
	Степень тяжести побочных эффектов (% больных)					
	любая	≥ 3	любая	≥ 3	любая	3 ст.
Побочный эффект						
Венозный тромбоз	5,5	3,3	9	4	26,3	5,3 (2чел)
Протеинурия	17	1	18	4	15,8	0
Кровотечение/ кровоточивость	42,2	4,2	44	3	26,3	2,6 (1 чел)
Гипертензия	25	15	27	12	42,1	2,6 (1чел.)
Гастроинтестинальные перфорация	1,2	1,2	3	3	5,3 (2чел.)	5,3 (2чел.)
R- рамуцирумаб						

Полученные результаты применения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI свидетельствуют о ее удовлетворительной переносимости и высокой эффективности во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Такой побочный эффект как артериальная гипертензия может являться

суррогатным предиктором эффективности лечения. Целесообразно изучение эффективности данной комбинации в сравнении со стандартной комбинацией 2-й линии лечения: рамуцирумаб + паклитаксел, - в рандомизированном исследовании.

При HER2-позитивном ДРЖ трастузумаб с интенсивностью дозы 6 мг/кг 1 раз в 3 недели остается стандартным и обязательным компонентом первой линии лечения. Попытка применить лапатиниб – тирозинкиназный ингибитор рецепторов HER2, равно как и попытки повысить эффективность трастузумаба путем эскалации дозы или комбинации его с пертузумабом, успехом не увенчались[58,105].

Комбинация трастузумаба с ХТ триплетами является эффективной и хорошо переносимой, обеспечивая больным МВБП в 9,7 мес., при стандартном сочетании трастузумаба с оксалиплатином и фторпиримидинами была достигнута МВБП в 11 мес., разница не является статистически значимой. В исследовании TOGA МВБП для комбинации трастузумаба с цисплатином и фторпиримидинами в численном выражении была меньше, составляя 6,7 мес., что может быть связано с большим объемом выборки, нельзя исключить также различие в производных платины: в TOGA – цисплатин, в нашем случае – оксалиплатин [20].

При сравнении результатов применения комбинации трастузумаба с триплетами или дуплетами, обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в эффективности: ОЭ 76,7 и 60,0%, контроль заболевания - 96,7 и 95%, одинаковая ВБП, как медиана, так и 6- и 12 месячная: 63,6% и 60%, 23% и 20%, соответственно, одинаковая продолжительность частичной регрессии (7,3 и 5,3 мес.) и стабилизации болезни (8,9 и 11 мес.), 6-месячная выживаемость – 76 и 70%, соответственно.

При равной эффективности применение триплетов сопровождается увеличением частоты тяжелых побочных эффектов ХТ.

Согласно полученным результатам, отсутствие статистически значимых различий в эффективности свидетельствует о нецелесообразности эскалации режима ХТ в комбинации с трастузумабом в первой линии лечения больных

HER2-позитивным ДРЖ. Для окончательного заключения необходимо рандомизированное исследование.

ВЫВОДЫ

1. Результаты анализа эффективности первой линии лечения больных HER2-позитивным раком желудка свидетельствуют о том, что добавление третьего цитостатика к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами не целесообразно, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни.

2. Применение рамуцирумаба во второй линии лечения в монотерапии на российской популяции больных позволяет добиться МВБП 2,27 мес и МОВ 7,69 мес, что подтверждает результаты международного исследования REGARD и его самостоятельную эффективность.

3. Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом продемонстрировала ОЭ равный 36,4%, МВБП- 4,63 мес МОВ - 12,32 мес во второй линии лечения российской популяции больных ДРЖ, что соответствует результатам международного исследования RAINBOW и практическому опыту других стран.

4. Предварительные результаты исследования рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами показывают перспективность ее дальнейшего изучения (КРО -92,3%, МВБП- 7,58 мес. и МОВ не достигнута), в качестве реальной альтернативы стандартному режиму второй линии лечения, необходимость которой обусловлена высокой частотой полинейропатии после первой линии химиотерапии.

5. Во второй линии лечения больных ДРЖ добавление рамуцирумаба к иринотекану в комбинации с фторпиримидинами позволяет статистически значимо увеличить МВБП с 5,55 мес до 7,58 мес ($p=0,017$).

6. При многофакторном анализе когорты пациентов, получивших рамуцирумаб в монорежиме или в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения, артериальная гипертензия явилась благоприятным прогностическим фактором выживаемости больных без прогрессирования болезни, в качестве неблагоприятных факторов выделены возраст моложе 45 лет и наличие асцита.

7. Комбинации бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами позволила получить КРО у 50,0% при МВБП 4,6 мес. у больных с

неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Целесообразно дальнейшее изучение комбинации после переработки статистической гипотезы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACRG	-Азиатская группа по изучению рака (Asian Cancer Research Group)
ASCO	-Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology)
CPS	-комбинированный показатель позитивности (Combined Positive Score)
CTCAE	-общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
ECOG	-Восточная объединенная группа онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	-рецептор эпидермального фактора роста (Epidermal growth factor receptor)
EMT	-Эпителиально-мезенхимальный переход (Epithelial to mesenchymal transition)
FISH	-Флуоресцентная гибридизация in situ (Fluorescence in-situ hybridization)
HER2	-рецептор эпидермального фактора роста, тип 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
MSI	-Микросателлитная нестабильность (Microsatellite instability)
NGS	-секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing)
PD-1	-рецептора программируемой клеточной смерти 1 (Programmed cell death 1)
PDL-1	-лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (Programmed death-ligand 1)
R	-рамуцирумаб (Ramucirumab)

RECIST	-критерии ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
VEGFR	-рецептор фактора роста эндотелия (Vascular endothelial growth factor receptor)
VEGF-A	-Фактор роста эндотелия сосудов тип А (Vascular endothelial growth factor A)
АТ	-антитело
ВБП	-выживаемость без прогрессирования
ИКИТ	-ингибиторы контрольных иммунных точек
КРО	-контроль роста опухоли
КТ	-компьютерная томография
КЭП	-кардиоэзофагеальный переход
МВБП	-медиана выживаемости без прогрессирования
МЗ РФ	-Министерство здравоохранения Российской Федерации
МОВ	-медиана общей выживаемости
НД	-нет данных
НЯ	-нежелательные явления
ОВ	-общая выживаемость
ОО	-объективный ответ
ОР	- отношение рисков
ОСТ	-оптимальная симптоматическая терапия (best supportive care)
ОШ	-отношение шансов
РЖ	-рак желудка
США	-Соединенные Штаты Америки
ХТ	-химиотерапия
ЧОО	-частота объективного ответа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базин, И.С. Химиотерапия диссеминированного рака желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Базин Игорь Сергеевич. – Москва, 1996. – 23 с.
2. Беляк, Н. П. Оптимизация лекарственного лечения диссеминированного рака желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Беляк Наталья Петровна. – Москва, 2010. – 21с.
3. Волков, Н.М. Поиск путей повышения эффективности химиотерапии рака желудка за счет индивидуализации лечения на основе молекулярных маркеров: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.01.12; 03.01.04 / Волков Никита Михайлович. – Санкт-Петербург, 2010. – 24 с.
4. Завалишина, Л. Э. Сравнительный анализ определения HER2-статуса рака желудка в биопсийном и операционном материале / Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, И.Ю. Виноградова и др. // Архив патологии. – 2014. – Т.76, №(6). – С.22-32.
5. Зенюков, А.С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза при раке желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Зенюков Артём Сергеевич. – Москва, 2011. – 23 с.
6. Зорькин, В.Т. Исследование биомолекулярных маркеров и активности неоангиогенеза при раке желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Зорькин Вячеслав Тимофеевич. – Томск, 2010. – 21 с.
7. Канагавел, Д. Химиотерапия второй линии у больных диссеминированным раком желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Канагавел Д. – Москва, 2009. – 21 с.
8. Каприн, А Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.: илл.

9. Кит, О. Современные подходы к паллиативному лечению распространенного рака желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Кит О. – Ростов-на-Дону, 2004. – 21 с.
10. Маркович, А.А. Лечение диссеминированного рака желудка у пожилых больных / А.А. Маркович, Н.С. Бесова, Н.Н. Загузина и др. // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2007. – № 3. – С. 12-20.
11. Степанов, И. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка / И.В., М.В. Завьялова, Е.С. Григорьева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – N 4 (40).
12. Трусилова, Е. Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка. Предварительные результаты / Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова и др. // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология, радиология. – 2013. – Т. 46(4). – С. 6-13.
13. Трусилова, Е.В. Мультидисциплинарный подход в лечении больных диссеминированным раком желудка / Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, С.В. Хохлова и др. // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20 (5). – С. 33-36.
14. Трусилова, Е.В. Эффективность доцетаксела в режимах комбинированной химиотерапии при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Трусилова Елена Владимировна. – М., 2013.
15. Aktas, S.H. A new angiogenesis prognostic index with vegfa, plgf, and angiopoietin1 predicts survival in patients with advanced gastric cancer / S.H. Aktas, Y. Akbulut, T. Zengin et al. // J. Med. Sci. – 2017. – Vol. 47. – P. 399-406.
16. Al-Batran, S. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie / S. Al-Batran, J. Hartmann, S. Probst et al. // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.1435-1442.

17. Al-Batran, S.E. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+) / S.E. Al-Batran, C. Pauligk, N. Homann et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49(4). – P. 835-842.
18. Araujo-Filho, I. Prevalence of helicobacter pylori infection in advanced gastric carcinoma / I. Araujo-Filho, J. Brandao-Neto, L.A.M. Pinheiro et al. // *Arq. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 43. – P. 288-292.
19. Assersohn, L. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma / L. Assersohn, G. Brown, D. Cunningham et al. // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15. – P.64-69.
20. Bang, Y-J. 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, randomized controlled trial / Y-J Bang , E. Van Cutsem, A. Feyereislova et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 687-697.
21. Bang, Y. Phase II study of sunitinib as a second-line treatment for advanced gastric cancer / Y.J. Bang, Y.K. Kang, W.K. Kang et al. // *Investig. New Drugs.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1449-1458.
22. Bodoky, G. Clinical Benefit and Health-Related Quality of Life Assessment in Patients Treated with Cisplatin/S-1 Versus Cisplatin/5-FU: Secondary End Point Results From the First-Line Advanced Gastric Cancer Study (FLAGS) G. Bodoky, M.E. Scheulen, F. Rivera et al. // *J. Gastrointest Cancer.* – 2015. – Vol. 46(2). – P.109-117.
23. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68 (6). – P. 394-424.
24. Brenner, H. Epidemiology of stomach cancer / H. Brenner, D. Rothenbacher, V. Arndt // *Methods Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 472. – P. 467-477.

25. R, Bruno. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer / R. Bruno, C.B. Washington, J.F. Lu, et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 56 (4). – P. 361-369.
26. Camargo, M.C. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis / M.C. Camargo, W.H. Kim, A.M. Chiaravalli et al. // *Gut.* – 2014. – Vol. 63(2). – P. 236-243.
27. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 513(7517). – P. 202-209.
28. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 513. – P. 202-209.
29. Cao, W. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer / W. Cao, W. Yang, G. Lou et al. // *Anticancer Drugs.* – 2009. – Vol. 20. – N 4. P. 287-293.
30. Carmeliet, P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R.K. Jain // *Nature.* – 2011. – Vol. 473. – P. 298-307.
31. Cascinu, S. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer/ S. Cascinu, F. Graziano, N. Cardarelli et al. // *Anticancer Drugs.* – 1998. – Vol. 9. – P. 307-310.
32. Charles, S.F. KEYNOTE-059 co-hort 1: efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) mono-therapy in patients with previously treated advanced gastric cancer / S.F. Charles, D. Toshihiko, W.J. Raymond et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 4(5). – e180013.
33. Chen, C. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis / C. Chen, F. Zhang, N. Zhou et al. // *Oncoimmunol.* – 2019. – Vol. 8(5). – e1581547.
34. Cheng, J. Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis / J. Cheng, M. Cai, X. Shuai et al. // *Critical Rev. Oncol. Hematol.* – 2019. – Vol. 143. – P. 27-45.
35. Chiorean, E.G. Phase I study of every 2- or 3-week dosing of ramucirumab, a human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial

growth factor receptor-2 in patients with advanced solid tumors / E.G. Chiorean, H.I. Hurwitz, R.B. Cohen, et al. // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 1230-1237.

36. Cho, Y-H. Irinotecan Monotherapy Versus Irinotecan-Based Combination as Second-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis / Y-H. Cho, S.Y. Yoon, S-N. Kim // *Cancer Res. Treat.* – 2017. – Vol. 49(1). – P. 255-262.

37. Citri, A. EGF-ERBB signalling: towards the systems level / A. Citri, Y. Yarden // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2006. – Vol. 7(7). – P. 505-516.

38. Clarke, J.M. Targeted inhibition of VEGF receptor 2: An update on ramucirumab / J.M. Clarke, H.I. Hurwitz // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2013. – Vol. 13. – P.1187-1196.

39. Cobleigh, M.A. Multinational study of the efficacy and safety of humanized monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that had progressed after chemotherapy for metastatic disease / M.A. Cobleigh, C.L. Vogel, D. Tripathy et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P. 2639.

40. Cristescu, R. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes / R. Cristescu, J. Lee, M. Nebozhyn et al. // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21(5). – P. 449-456.

41. Cunningham, D. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer / D. Cunningham, N. Starling, S. Rao et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 36-46.

42. Cunningham, D. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: the REAL 2 trial. / D. Cunningham, S. Rao, N. Starlin, et al. // *ASCO Ann. Meeting Proceedings J. Clin. Oncol.* – 2006. – 2418S.

43. Dank, M. 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 / M. Dank, J. Zaluski, C. Barone, et al. // *Ann.Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1450-1457. doi:10.1093/annonc/mdn166 Published online 16 June 2008.

44. Fonkoua, L. Enhanced efficacy of anti-VEGFR2/taxane therapy after progression on immune checkpoint inhibition (ICI) in patients (pts) with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (mGEA) / L.A. Fonkoua, S. Chakrabarti, M.B. Sonbol et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38, 15 suppl. – P. 4541-4541.

45. Ford, A.C. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia (Review) / A.C. Ford, Y. Yuan, D. Forman et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583>.

46. Ford, H.E. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled / H.E. Ford, A. Marshall, J.A. Bridgewater, et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 15, Iss.1. – P. 78-86.

47. Fuchs, C.S. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data / C.S. Fuchs, K. Muro, J. Tomasek et al. // *J. Gastric Cancer.* – 2017. – 17(2). – P.132-144.

48. Fuchs, C.S. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial / C.S. Fuchs, J. Tomasek, C.J. Yong et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 31-39.

49. Fuchs, C.S. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial / C.S. Fuchs, K. Shitara, M. Di Bartolomeo et al. // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20(3). – P. 420-435.

50. Glimelius, B. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer/ B.Glimelius, K. Hoffman, U. Haglund et al. // *Ann. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P.189-190.

51. Gongchen, W. Efficacy and safety of oxaliplatin-based regimen versus cisplatin-based regimen in the treatment of gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials / W. Gongchen, Y. Binfeng, F. Zhaoyuan et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 24(6). – P. 614-623.

52. Grady, W.M. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer / W.M. Grady, J. Willis, P.J. Guilford et al. // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P. 16-17.
53. Graziano, F. A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer / F. Graziano, V. Catalano, A.M. Baldelli et al. // *Ann. Oncol.* – 2000. – Vol.11. – C. 1263-1266.
54. Gschwind, A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy / A. Gschwind, O. Fischer, A. Ullrich et al. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – N 4. – P. 361-370.
55. Guimbaud, R. 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 / R. Guimbaud, C. Louvet, P. Ries, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(31). – P. 3520-3526.
56. Guo, X. A comparison between triplet and doublet chemotherapy in improving the survival of patients with advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Guo, F. Zhao, X. Ma et al. // *BMC Cancer* – 2019. – Vol. 19. – P.1125.
57. He, C. Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer / C. He, X.Y. Bian, X.Z. Ni et al. // *W. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(14). – P. 2171-2178.
58. Hecht, J.R. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC - A randomized phase III trial / J.R. Hecht, Y.J. Bang, S.K. Qin et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, ish5. – P. 443-451.
59. Hironaka, S. 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 plat-

inum: WJOG 4007 trial / S. Hironaka, S. Ueda, H. Yasui et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 4438-4444.

60. Iacovelli, R. Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies / R. Iacovelli, F. Pietrantonio, A. Farcomeni et al. // *PLoS ONE.* – Vol. 20149(9). – e108940.

61. Janowitz, T. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data / T. Janowitz, P. Thuss-Patience, A. Marshall et al. // *Br. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 14. – P. 381-387.

62. Jo, J. Docetaxel monotherapy as a second- line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis / J.C. Jo, J.L. Lee, M.H. Ryu et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 936-941.

63. Kang, J. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone / J. Kang, S. Lee, H. Lim et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1513-1518.

64. Kang, Y. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): efficacy and safety results / Y. Kang, W.K. Kang, D.B. Shin et al. // *ASCO Ann. Meet. Proc. J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24(18).

65. Kang, Y.K. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial / Y.K. Kang W.K. Kang D.B. Shin et al. // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20(4). – P. 666-673.

66. Kang, Y.K. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): a double-blinded, randomized, phase III trial / Y.K. Kang, T. Satoh, M.H. Ryu et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, suppl. 4S. – abstr. 2.

67. Kang, Y. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial / Y.K. Kang, W.K. Kang, D.B. Shin et al. // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20(4). – P. 666-673.
68. Keam, S. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval Susan J. Keam Springer Nature Switzerland AG 2020.
69. Kim, S.T. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer / S.T. Kim, W.K. Kang, J.H. Kang et al. // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1850-1854.
70. Klempner, S. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis / S.J. Klempner, S.B. Maron, L. Chase et al. // *Oncologist.* – 2019. – Vol. 24(4). – P. 475-482.
71. Kodaera, Y. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric Cancer (CCOG0302 study) / Y. Kodaera, S. Ito, Y. Mochizuki et al. // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2667-2671.
72. Kohei, Y. Prognostic impacts of the combined positive score and the tumor proportion score for programmed death ligand-1 expression by double immunohistochemical staining in patients with advanced gastric cancer / K. Yamashita, M. Iwatsuki, K. Harada et al. // *Gastric Cancer.* – 2020. – Vol. 23(1). – P. 95-104.
73. Koizumi, W. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial / W. Koizumi, H. Narahara, T. Hara // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 215-221.
74. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification / P. Lauren // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1965. – Vol. 64. – P. 31-49.
75. Lee, K.W. A Multicenter Randomized Phase II Study of Docetaxel vs. Docetaxel Plus Cisplatin vs. Docetaxel Plus S-1 as Second-Line Chemotherapy in Metastatic Gastric Cancer Patients Who Had Progressed after Cisplatin Plus Either S-1 or

Capecitabine / K.W. Lee, B.J. Kim, M.J. Kim et al. // *Cancer Res. Treat.* – 2017. – Vol. 49(3). – P. 706-716.

76. Leung, S.Y. Microsatellite instability, Epstein- Barr virus, mutation of type II transforming growth factor beta receptor and BAX in gastric carcinomas in Hong Kong Chinese / S.Y. Leung, S.T. Yuen, L.P. Chung et al. // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 79(3-4). – P. 582-588.

77. Li, J. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial / J. Li, S. Qin, J. Xu et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(26). – P. 3219-3225.

78. Liu, L. Novel biomarkers for the identification and targeted therapy of gastric cancer / L. Liu, L. Cao, B. Gong et al. // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 9(9). – P. 1217-1226.

79. Liu, X. Prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in gastric cancer: a meta-analysis / X. Liu, J. Liu, H. Qiu et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 782. doi: 10.1186/s12885-015-1813-9.

80. Lordick, F. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. / F. Lordick, Y.K. Kang, H.C. Chung et al. // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 1470-2045.

81. Loresen, S. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitacel plus ramucirumab as second line therapy for patients with advanced or metastatic adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results for RAMIRIS Study of the AIO / S. Loresen, Thuss-Paience, C. Pauligk et al. // *ASCO J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – Issue 15, suppl.

82. Makoto, Natsume. Placental growth factor is a predictive biomarker for ramucirumab treatment in advanced gastric cancer / M. Natsume, T. Shimura, H. Iwawaki et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 83(6). – P. 1037-1046.

83. Maugeri-Saccà, M. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort / M. Maugeri-Saccà, L. Pizzuti,

D. Sergi et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 32(1). – P. 67. doi: 10.1186/1756-9966-32-67.

84. Meza-Junco, J. Metastatic gastric cancer – focus on targeted therapies/ J. Meza-Junco, M.B. Sawyer // *Biologics* – 2012. – Vol. 6. – P. 137-146.

85. Moehler, M.H. Maintenance therapy with avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) vs continuation of first-line chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic gastric cancer: the phase 3 JAVELIN Gastric 100 trial / M.H. Moehler, J. Taïeb, J.S. Gurtler, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, suppl. – abstr. TPS4134.

86. Mondaca, S. Phase II study of trastuzumab with modified docetaxel, cisplatin, and 5 fluorouracil in metastatic HER2-positive gastric cancer/ S. Mondaca, M. Margolis, F. Sanchez-Vega et al. // *Gastric Cancer March* – 2019. – Vol. 22, Issue 2. – P. 355-362.

87. Nardone, G. Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions / G. Nardone, A. Rocco, P. Malfertheiner // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 261-270.

88. Nguyen, L.T. Helicobacter pylori virulence and the diversity of gastric cancer in Asia / L.T. Nguyen, T. Uchida, K. Murakami et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1445-1453.

89. Ohtsu, A. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study / A. Ohtsu, M.A. Shah, E. Van Cutsem et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29(30). – P. 3968-3976.

90. Ohtsu, A. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study / A. Ohtsu, J.A. Ajani, Y.X. Bai et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3935-3943.

91. Ohtsu, A. Pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel as second-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: phase 3 KEYNOTE-061 study / A. Ohtsu, J. Tabernero, Y.J. Bang, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, suppl. 4S. – abstr. TPS183.

92. Okines, N. Metaanalysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-fluorouracil (5-FU) in advanced oesophago-gastric cancer / N.Okines, P.McCloud, Y.K. Kang et al. // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1529-1534.
93. Park, D.J. Serum vegf-a and tumor vessel vegfr-2 levels predict survival in caucasian but not asian patients undergoing resection for gastric adenocarcinoma / D.J. Park, A.N. Seo, C.Yoon et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 1508-1515.
94. Park, H. FOLFIRINOX for the Treatment of Advanced Gastroesophageal Cancers: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial / H. Park, RU. Jin, A. Wang-Gillam et al.// *JAMA Oncol.* -2020-Published online May 29, 2020
95. Pavlakis, N. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): A multinational placebo-controlled phase II Trial / N. Pavlakis, K.M. Sjoquist, A.J. Martin, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 2728-2735.
96. Peter, C. Thuss-Patience. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study / P.C. Thuss-Patience, M.A. Shah, A. Ohtsu et al. // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 640-653.
97. Pyrhonen, S. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer/ S. Pyrhonen, T. Kuitunen, P. Nyandoto et al. // *P. Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71. – P. 587-591.
98. Ramaswamy, A. Modified 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan as a feasible and efficacious second-line chemotherapeutic regimen in advanced gastric cancers / A. Ramaswamy, V. Ostwal, K. Gupta et al. // *South Asian J. Cancer.* – 2018. – Vol. 7(4). – P. 219-222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17
99. Ratti. M. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches / M. Ratti, A. Lampis, J.C. Hahne et al. // *Cellular Molecular Life Sci.* – 2018. – Vol. 75. – P. 4151-4156.

100. Rawla, P. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention / P. Rawla, A. Barsouk // *Prz. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 14(1). – P. 26-38.
101. Rizzo, A. Third- and later-line treatment in advanced or metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Rizzo, V. Mollica, A.D. Ricci, et al. // *Future Oncol.* – 2019. – Vol. 16(2). – P. 4409-4418.
102. Sapari, N.S. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis / N.S. Sapari, M. Loh, A. Vaithilingam et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7(4). – e36275.
103. Satoh, T. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study / T. Satoh, R.H. Xu, H.C. Chung et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 2039-2049.
104. Shah, M. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium./ M. Shah, Y.Y. Janjigian, R. Stoller, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 3874-3879.
105. Shah, M.A. HELOISE: Phase IIIb randomized multicenter study comparing standard-of-care and higher-dose trastuzumab regimens combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma / M.A. Shah, R.H. Xu, Y.J. Bang, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35(22). – P. 2558-2567. JCO2016716852.
106. Shitara, K Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer / K. Shitara, Y.J. Bang, S. Iwasa et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 2419-2430.
107. Shitara, K. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study / K. Shitara, H. Iwata, S. Takahashi et al. // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 827-836.

108. Shunsuke, Kagawa. A multi-institution phase II study of docetaxel and S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer (DASH study) / S. Kagawa, A. Muraoka, T. Kambara et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81(2). – P. 387-392.

109. Smyth, E.C. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial / E.C. Smyth, A. Wotherspoon, C. Peckitt et al. // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 1197-1203.

110. Spratlin, J.L. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2 / J.L. Spratlin, R.B. Cohen, M. Eadens et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 780-787.

111. Sym, S.J. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane / S.J. Sym, M.H. Ryu, J.L. Lee et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 31(2). – P. 151-156. doi: 10.1097/COC.0b013e31815878a2

112. Syn, N. Chemotherapy for advanced gastric cancer / A.D. Wagner, N.L.X. Syn, M. Moehler et al. // *Cochrane Database* – 2017. – Vol. 7. – Art № CD004064.

113. Taberero, J. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study / J. Taberero, E.V. Cutsem, Y.J. Bang, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37(18). – LBA4007.

114. Taberero, J. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study / J. Taberero, T. Yoshino, A.L. Cohn, et al. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 499-508.

115. Thuss-Patience, P.C. 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). / P.C.Thuss-Patience, A. Kreyzschmar, D. Bichev et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 47(15). – P. 2306-2314.

116. Togasaki, K. Clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of unresectable advanced or recurrent gastric cancer: an evidence-based review of therapies / K. Togasaki, Y. Sukawa, T. Kanai et al. // *Onco Targets Ther.* 2018. – Vol. 11. – P. 8239-8250.

117. Van Cutsem, E. 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. / E. Van Cutsem, V.M. Moiseyenko, S.A. Tjulandin et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4991-4997.

118. Vogl, U. Ramucirumab plus paclitaxel or FOLFIRI in platinum-refractory advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma-experience at two centres / U.M Vogl, L. Vormittag, T. Winkler et al. // *J. Gastrointest Oncol.* – 2020. – 11(2). – P. 366-375.

119. Waddell, T.S. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). / T.S. Waddell, I. Chau, Y. Barbachano et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, suppl. – abstr. LBA4000.

120. Wagner, A. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review) / A.D. N.L.X. Syn, M. Moehler et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017, Issue 8.

121. Wilke, H. 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 / H. Wilke, K. Muro, E. Van Cutsem et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1224-1235.

122. Witte, L. Monoclonal antibodies targeting the VEGF receptor-2 (Flk1/KDR) as an antiangiogenic therapeutic strategy / L. Witte, D.J. Hicklin, Z. Zhu et al. // *Cancer Metastasis Rev.* – 1998. – Vol. 17. – P. 155-161.

123. Wong, S.S. Genomic landscape and genetic heterogeneity in gastric adenocarcinoma revealed by whole-genome sequencing / S.S. Wong, K.M. Kim, J.C. Ting et al. // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 5477.

124. Yamada, Y. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial / Y. Yamada, N. Boku, J. Mizusawa et al. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4(7). – P. 501-510.

125. Yang, L. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second line choice for advanced gastric cancer / L. Yang, X. Jiang, H. Yan et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 43. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0772-4>

126. Yarden, Y. Untangling the ErbB signaling network / Y. Yarden, M. Sliwkowski // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 127-137.

127. Yarden, Y. Untangling the ErbB signalling network / Y. Yarden, M.X. Sliwkowski // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 2(2). – P. 127-137.

128. Yelena, Y. Janjigian. Phase II Trial of Sorafenib in Patients with Chemotherapy Refractory Metastatic Esophageal and Gastroesophageal (GE) / Y.Y. Janjigian, E.Vakiani, G.Y. Ku et al. // *Junction Cancer. PLoS One.* – 2015. – Vol. 10(8). – e0134731.

129. Zhang, M. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients / M. Zhang, Y. Dong, H. Liu et al. // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 28(6). – P. 37933.

130. Zheng, Z. Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PDL1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer / Z. Zheng, Y. Guo, C.P. Zou // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99(7). – e18332.