

*На правах рукописи*

**ТИТОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА**

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

14.01.12 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

**Москва – 2020**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович)

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Горбунова Вера Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

**Болотина Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Нариманов Мехти Нариманович**, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Подольская городская клиническая больница» Министерства здравоохранения Московской области

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «18» февраля 2021 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.23).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (115478, г. Москва Каширское шоссе, д.24) и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)

Автореферат разослан «.....» .....202\_ года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований 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) (Bray F. с соав., 2018).

В настоящее время системная химиотерапия является единственным методом лечения метастатического и нерезектабельного РЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) (Базин И., 1996; Кит О., 2004; Iakovelli R. с соавт., 2014). Несмотря на успехи в разработке современных режимов лечения медиана общей 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 (Маркович А., 2007; Glimelius B. соавт., 1994;). 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 (Bang F. С соавт., 2010).

Современные методы молекулярно-генетической диагностики, такие как NGS (секвенирование нового поколения) и microarray-анализ позволили выявлять широкий спектр генетических аномалий при РЖ (Cristescu R. с соавт., 2015; Wong S. с соавт., 2014). 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/neu, MSI/MMR, CPS, и EBV (Liu L. с соавт., 2015; Leung S. с соавт., 2015; Camargo M. с соавт., 2014).

Значимый успех в развитие лекарственного лечения РЖ 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 (Bang Y. с соавт.,2010). Одним из факторов неблагоприятного прогноза при РЖ является высокая плотность сосудисто-микроциркуляторного русла в опухоли (Зенюков А., 2011; Зорькин В., 2010; Sammaro G.,2019). 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 (Ohtsu A., с соавт.,2011; Woll E., с соавт.,2017). Они продемонстрировали увеличение объективного эффекта и медианы ВБП, однако не было достигнуто увеличение МОВ и поэтому этот препарат не был одобрен для практического использования при РЖ (Ohtsu A., с соавт.,2011). Однако появление нового ингибитора ангиогенеза рамуцирумаба обусловило новый виток исследований антиангиогенной терапии и привело к значимым клиническим результатам (Fuchs C., с соавт.,20114; Wilke H., с соавт.,2011).

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. Cunninghame, S. Hironaka, Y. Kang, F. Lordick, M. Natsume, N.Pavlakis, P. Thuss-Patience, H. Wilke, SF. 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, проблема метастатического РЖ изучалась в работах Н.С. Бесовой, Е.В. М.Н. Нариманова, 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-препарата трастузумаба) 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 контроль роста опухоли (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. Разработать и оценить новые лекарственные комбинации с рамуцирумабом (с иринотеканом и фторпиримидинами) по непосредственным (ЧОО и КРО) и отдаленным результатам (медианы ВБП и ОВ) в качестве второй линии больных ДРЖ.

5. Определить целесообразность (МВБП) 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 монорежиме и в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения больных ДРЖ.

7. Проанализировать собственный опыт применения бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии терапии больных ДРЖ.

### **Методы и методология 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» Минздрав России

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 оценивался по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определялась 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).

### **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 ДРЖ. На основании полученных результатов сделан важный вывод о том, что добавление третьего цитостатика (иринотекан, доцетаксел) к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами (XELOX, FOLFOX) нецелесообразно, так как не увеличивает ни ЧОО, ни МВБП.

В настоящей работе впервые в России на опыте лечения 86 больных оценена эффективность и токсичность рамуцирумаба в монорежиме и в комбинации с химиотерапией во второй линии терапии больных ДРЖ. На основе полученных результатов установлено, что применение рамуцирумаба в монотерапии у 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 терапии 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 также 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, отмечено, что 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 диссеминированным РЖ. 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 контроль роста опухоли, исследование будет завершено досрочно. КРО был достигнут у 6 больных (50%), на этом исследование было завершено. Однако, учитывая, что комбинация бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами позволяет достичь КРО у 50,0% (6 пациентов) при МВБП в 4,6 мес., сделан вывод о целесообразности дальнейшего изучения комбинации, возможно в сравнении с аналогичной комбинацией с рамуцирумабом.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В настоящей работе впервые в России изучена эффективность трастузумаба в комбинации с трехкомпонентными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2 позитивным ДРЖ. Изучена эффективность и токсичность рамуцирумаба и режимов на его основе во второй линии терапии пациентов ДРЖ. Разработан и внедрен в клиническую практику новый режим на основе рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом в фторпиримидинами. Проанализирован собственный опыт применения бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии терапии больных ДРЖ и сделан вывод о целесообразности дальнейшего изучения комбинации, возможно в сравнении с аналогичной комбинацией с рамуцирумабом.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой в представленной работе проблеме. Автор лично принимал участие в лечебном процессе у группы пациентов, вошедших в исследование. Автором разработан дизайн исследования, произведен сбор данных на основе медицинской документации; определены факторы для создания базы данных и сформированы электронные таблицы для проведения статистического анализа. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация данных, полученных в результате исследования. Автором сформулированы выводы и оформлена диссертационная работа.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки»), области исследования п.6. «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».



### 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 нецелесообразно, так как не увеличивает ни ОО, ни МВБП.

2. Применение рамуцирумаба во второй линии лечения в монотерапии на российской популяции больных позволяет добиться 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., МОВ - 12,32 мес. во второй линии лечения российской популяции больных ДРЖ, что соответствует результатам международного исследования RAINBOW и практическому опыту других стран.

4. Первые результаты исследования рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами показывают перспективность разработанной комбинации для 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 новая комбинация рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами позволяет статистически значимо увеличить МВБП с 5,55 мес. до 7,58 мес. ( $p=0,017$ ).

6. 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 с новой статистической гипотезой.

7. 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.

### **Внедрение результатов исследования**

Терапия рамуцирумабом в монорежиме и в комбинации с паклитакселом внедрена в качестве 2-й линии химиотерапии больных ДРЖ в клиническую практику онкологических учреждений РФ; новая лекарственная комбинация рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами апробирована и внедрена в клиническую практику онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и онкологических учреждений РФ.

Терапия трастузумабом в комбинации с различными схемами химиотерапии в первой линии лечения у больных РЖ апробирована и внедрена в клиническую практику онкологических учреждений РФ, в том числе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Апробация**

Апробация диссертация состоялась 12 июля 2019 года на совместной научной конференции отделений НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные результаты работы доложены на:

- Конференция RUSSCO «Опухоли ЖКТ» (Москва 12-13 апреля 2019г.)
- Конференция «Новое в практической онкологии» (Москва 29-30 ноября 2019г.)
- Конференция «Диагностика и лечения рака желудка» (Московская область, Новая Купавна 19-20 апреля 2019г.)
- XXI Российский онкологический конгресс (Москва 14-16 ноября 2017г.)
- ESMO Congress 2019 (Barcelona, Spain 27 сентября- 01 октября 2019г.)

- ESMO World Congress on Gastrointestinal cancer (Barcelona, Spain 03 июля – 06 июля 2019г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работы, из них 11 статьей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 170 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 14 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 16 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

В исследование включен 191 больной ДРЖ и КЭП. Набор и анализ клинического материала осуществлен в период с 2015г. по февраль 2019г. В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено лечение с использованием режимов: рамуцирумаб (n= 13), 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 оценивался по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определялась 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). Дизайн и

построение научной работы отвечает требованиям научно-доказательной медицины.

### **Рамуцирумаб в монорежиме во второй линии терапии при ДРЖ**

Химиотерапию препаратом рамуцирумаб в монорежиме получили 13 пациентов, 9 мужчин (69,2%) и 4 женщины (30,8%). 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%. 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%). Прогрессирование болезни после 4 введений рамуцирумаба выявлено в 6 случаях (46,2%). 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). 6-месячная ВБП равна 17%. МОВ в лечебной группе составила 7,69 мес. (95% ДИ от 2,6 до 12,8 мес. n=11), 6-месячная ОВ - 58%, 10- месячная ОВ – 19%.

### **Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии терапии у больных ДРЖ**

Химиотерапию в режиме рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом получили 34 пациента: 25 мужчин (73,5%) и 9 женщин. (26,5%).

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.

Полной регрессии опухоли ни у одного больного зарегистрировано не было. Частичная регрессия отмечена у 12 больных (36,4%), стабилизация болезни - у 10 больных (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). 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), при 6-месячной общей выживаемости 67%, одногодичной - 45 % и 18-месячной - 31%.

**Оценка эффективности нового комбинированного режима рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами (5-фторурацил, капецитабин) и сравнение его с комбинацией иринотекана с фторпиримидинами во второй линии лечения больных ДРЖ**

В исследование включено 77 больных, 39 пациентов получили терапию по схеме FOLFIRI/XELIRI+ рамуцирумаб, 38 – в режиме FOLFIRI/XELIRI.

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.

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. Отдаленные результаты лечения

оказались следующими: 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), при большей длительности стабилизации в группе с рамуцирумабом в 2 месяца различия в группах статистической достоверности не достигли ( $p=0,097$ ).

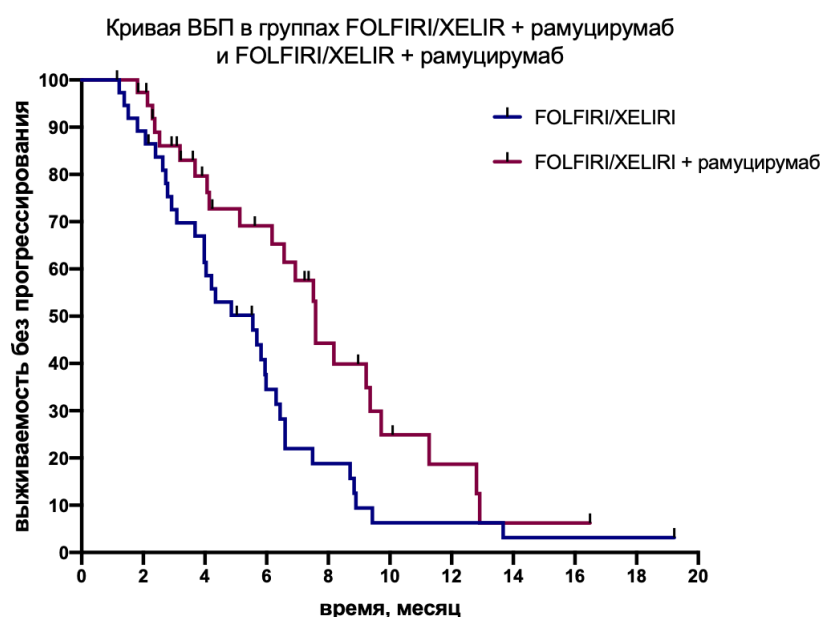
В группе FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб 6 месяцев без прогрессирования болезни прожили 47,4 % больных, 12 месяцев – 7,9 %; в группе FOLFIRI/XELIRI 6- месячная ВБП составила 32,4%, 12-месячная - 5,3%, различия в группах статистически не достоверны.

Результаты терапии рамуцирумабом в монорежиме и в комбинации различными схемами химиотерапии представлены в таблице 1.

**Таблица 1** - Эффективность терапии рамуцирумабом в монорежиме и в комбинации различными схемами химиотерапии

	Рамуцирумаб n=11	Рамуцирумаб + паклитаксел n=33	Рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI n=38
КРО, %	38,5	66,4	92,3
МВБП, мес.	2,27	4,76	7,58
МОВ, мес.	7,69	12,32	НД
КРО – контроль роста опухоли, МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, МОВ – медиана общей выживаемости, НД- не достигнут			

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 1).



**Рисунок 1** – Выживаемость без прогрессирования больных дРЖ в группе FOLFIRI/XELIR и в группе FOLFIRI/XELIR + рамуцирумаб ( $p=0,017$ )

Проведен однофакторный анализ по методу Кокса, с целью выявления клиничко-морфологических факторов, влияющих на эффективность рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI/XELIR. По результатам анализа 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 линии лечения ( $p=0,004$ ), количеством зон отдаленного метастазирования 2 и менее ( $p=0,003$ ), неудаленной первичной опухолью ( $p=0,010$ ) и опухолевой диссеминацией по брюшине ( $p=0,006$ ).

**Факторы риска, влияющие на ВБП у больных, получивших рамуцирумаба как в мототерапии, так и с различными комбинациями во второй линии лечения больных дРЖ**

При однофакторном анализе на МВБП пациентов статистически значимо влияло 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). Отмечалась 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 ( $p=0,059$ ). 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 2).

**Таблица 2** - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на ВБП

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

### **Первая линия терапии у больных при HER2 позитивном ДРЖ**

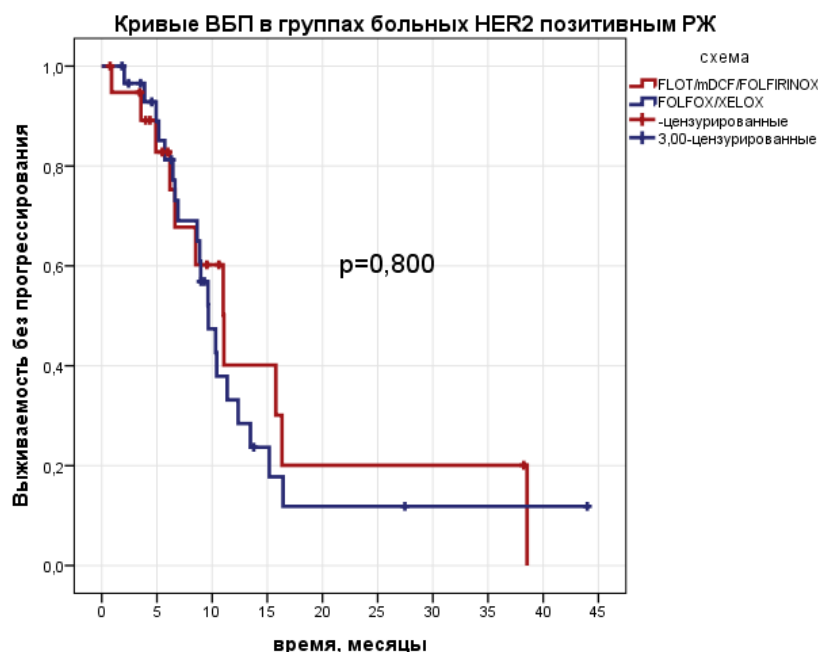
В исследование было включено 55 пациентов HER2- позитивным ДРЖ: в группу трехкомпонентных режимов ХТ + трастузумаб (1 группа) – 30 больных, в группу двухкомпонентных режимов ХТ + трастузумаб (2 группа) – 25 пациентов.

Непосредственная эффективность терапии оценена у 50 больных. Результаты лечения пациентов HER2- позитивным раком желудка выглядели следующим образом: МВБВ в группе mDCF/ FLOT/FOLFIRNOX+ 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 ( $p=0,800$ ; ОР=0,908; 95% ДИ: 0,430-1,918). 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.

Таким образом, оценка эффективности режимов лечения показала, что добавление к стандартной комбинации третьего цитостатика – иринотекана или доцетаксела не повлияло на увеличение непосредственной эффективности и так же статистически значимо не повлияло на МВБП ( $p=0,921$ ) (Рисунок 2).



**Рисунок 2** - Выживаемость без прогрессирования больных ДРЖ в группе mDCF/ FLOT/FOLFIRINOX+ трастузумаб и в группе FOLFOX / XELOX + трастузумаб ( $p=0,921$ )

Проведен многофакторный анализ по методу Кокса, с целью выявления клинико-морфологических факторов, влияющих на эффективность терапии при HER2- позитивном ДРЖ. 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 ( $p=0,781$ ).

### **Комбинация бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения ДРЖ**

В исследование приняло участие 12 больных ДРЖ. Малое число пациентов в группе обусловлено статистической гипотезой, предусматривающей проведение промежуточного анализа после включения 12 больных в исследование.

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 связи с тем, что контроль роста опухоли достигнут лишь у 6 пациентов (50,0%), и в соответствии со статистической гипотезой набор в данную лечебную группу был завершён досрочно. При медиане наблюдения 10,8 мес. МВВП у больных ДРЖ достигла 3,58 мес. (95% ДИ от 1,29 до 5,86 мес.,  $n=12$ ). 6-месячная ВВП равна 25,0%, 12-месячная ВВП – 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 ВВП-33.3%.

## 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 нецелесообразно, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни.

2. Применение рамуцирумаба во второй линии лечения в монотерапии у 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. Первые результаты изучения нового режима рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами показывают его высокую эффективность (КРО - 92,3%, МВБП - 7,58 мес. и МОВ не достигнута) при удовлетворительной переносимости и перспективе ее дальнейшего использования 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 комбинации иринотекана 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 с новой статистической гипотезой.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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 ее высокую эффективность, хорошую переносимость и перспективу ее использования в качестве альтернативы режиму 2-й линии лечения ДРЖ - рамуцирумаб с паклитакселом для пациентов с сохраняющимися явлениями полинейропатии после первой линии химиотерапии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бесова, Н.С. Применение рамуцирумаба в лечении больных диссеминированной аденокарциномой желудка в реальной клинической практике: предварительный анализ опыта национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, В.А. Горбунова, О.О. Гордеева, А.А. Трякин, А.В. Снеговой, Р.Ю. Насырова, А.А. Румянцев, Е.А. Ворошилова, Е.В. Артамонова // Медицинский совет. - 2017. - №14. - С.30-37.

2. Бесова, Н.С. Результаты применения рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения больных диссеминированной her2-негативной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода. Опыт национального медицинского

исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Блохина. / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Трусилова, В.А. Горбунова, А.А. Трякин, О.О. Гордеева, А.А. Румянцев, Р.Ю. Насырова, Л.Г. Жукова, А.В. Снеговой, Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк, А.А. Феденко // Медицинский совет. – 2018. - №10. - С. 34-40.

3. Титова, Т.А. Применение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения пожилого больного диссеминированным раком желудка. / Т.А. Титова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова, Р.Н. Насырова, А.А. Феденко. // Медицинский совет. - 2018. - №14. - С.169-171.

4. Титова, Т.А. Клинический пример быстрого достижения стойкой и длительной ремиссии в результате применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения больного диссеминированной аденокарциномой желудка. / Т.А. Титова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова, Ю.П. Кувшинов, А.А. Филатов, А.Ф. Кецба, А.А. Феденко. // Медицинский совет. - 2018. - №10. - С.150-153.

5. Обухова, О.А. Влияние дополнительного энтерального питания с высоким содержанием белка и  $\omega$ -3 жирных кислот на пищевой статус и функциональное состояние при проведении химиотерапии у больных раком желудка. / О.А. Обухова, С.Г. Багрова, Н.С. Бесова, Ш.Р. Кашия, И.А. Курмуков, Т.А. Титова, Т.Ю. Харитиди, А.А. Феденко // Вопросы питания. - 2018- №5. - С.106-107.

6. Бесова, Н.С. Рамуцирумаб в комбинации с двухкомпонентным режимом терапии на основе иринотекана в качестве второй линии лечения диссеминированного рака желудка, пример из клинической практики. / Н.С. Бесова, В.А. Горбунова, А.А. Феденко, О.А. Малихова // Фарматека. - 2018. - №7. - С.102-104.

7. Титова, Т.А. Клинический пример повышения эффективности паклитаксела во 2-й линии лечения путем его комбинации с рамуцирумабом при диссеминированном раке желудка. / Т.А. Титова, Е.В. Артамонова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Медицинский совет. - 2019. - №10. - С.136-140.

8. Бесова, Н.С. Результаты применения трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка. / Н.С Бесова, Т.А. Титова, С.Г. Багрова, Е.С. Обаревич, В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова // Медицинский совет. - 2019. - №10. - С.120-127.

9. Бесова, Н.С. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Д.Л. Строяковский, Е.В. Перминова, С.Г. Багрова, Е.С. Обаревич, В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова, И.С. Стилиди // Медицинский совет. - 2019. - №10. - С. 100-109.

10. Бесова, Н.С. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. /Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Артамонова, А.А. Трякин, Д.Л. Строяковский, Е.В. Перминова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Н.П. Беляк, Р.В. Орлова, Г.М. Телетаева, Е.Ю. Ратнер, А.С. Мочалова, О.О. Гордеева, А.С. Жабина, С.В. Гамаюнов, А.В. Смолин, А.Ю. Повышев, М.И. Андриевских, И.С. Стилиди // Медицинский Совет. – 2020. - №9. - С.165-174.

11. Титова, Т.А. Клинический пример длительного контроля диссеминированного перстневидноклеточного рака желудка на фоне химиотерапии второй линии лечения в комбинации с бевацизумабом / Т.А. Титова, Н.С. Бесова, Е.В. Артамонова // Медицинский Совет. – 2020. - №9. - С.165-174.