На правах рукописи

БЕСОВА НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН **Стилиди Иван Сократович**

Официальные оппоненты:

Ветшев Федор Петрович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Кутукова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии факультета постдипломного обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «28» января 2027 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.23).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru

Автореферат разослан «.....» .....2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук **Гордеев Сергей Сергеевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Актуальность темы обусловлена не только высокой заболеваемостью раком желудка (РЖ) как в мире, так и в России, но и высокой смертностью с быстрым ухудшением качества жизни пациентов. Если в мире по данным GLOBOCAN 2022 г. среди всех злокачественных заболеваний РЖ стоит на 5 месте по заболеваемости и смертности [Bray F., 2024], то в Российской Федерации в 2023 г. в структуре злокачественных заболеваний РЖ занял 5 ранговое место по заболеваемости и 2 место по смертности [Каприн А.Д. 2024]. К раку желудка относят аденокарциному желудка и/или кардиоэзофагеального перехода (КЭП)

Длительное бессимптомное течение РЖ, низкий уровень онкологической настороженности у населения и медицинского персонала, отсутствие эффективных скриннинговых программ приводят к частому выявлению заболевания на поздних стадиях. В 2023 г. в России при первичной диагностике частота запущенных форм РЖ составила 54,4% [Каприн А.Д. 2024], из них в 35,6% диагноз постановлен на IV стадия, 40% пациентов погибли в течение первого года после постановки диагноза. Аналогичные данные представлены в зарубежной литературе: на момент постановки диагноза от 30 до 44% пациентов уже имеют отдаленные метастазы РЖ [Bernards N., 2013, Qiu M. Z., 2018]. Продолжительность жизни больных диссеминированным РЖ (дРЖ) без противоопухолевой лекарственной терапии, которая является основным методом лечения, колеблется в пределах 3 - 5 месяцев (мес.) [Pyrhönen S., 1995, Glimelius B., 1997]. Несмотря на расширение спектра эффективных противоопухолевых препаратов, медиана общей выживаемости (мОВ) больных по-прежнему редко превышает 12 мес., 5-летняя выживаемость - 5% [Fitzmaurice C., 2015]. Базовой составляющей противоопухолевых режимов является химиотерапия (ХТ).

Важное значение для выживаемости пациентов с дРЖ имеет эффективность 1-й линии ХТ. Fanotto V. (2017), показана ассоциация длительности выживаемости без прогрессирования (мВБП), т.е. продолжительности контроля заболевания, достигнутого на 1-й линии, с дальнейшей выживаемостью больных. При этом, как доказано в крупных мета-анализах, комбинированная ХТ обладает значимо более высокой эффективностью по сравнению не только с оптимальной симптоматической терапией (ОСТ), но и с монохимиотерапией [Guo X., 2019, Ter Veer E., 2016, Wagner A.D.,2017, Wagner A.D.,2010]. Однозначных рекомендаций по выбору оптимального режима 1-й линии не выработано. Признанным стандартом являются разнообразные комбинации фторпиримидинов с производными платины [Kang Y. K., 2009, Lee K.W., 2021, Nishikawa K., 2018, Okines A. F., 2010], альтернативным вариантом является бесплатиновая комбинация иринотекана с инфузиями 5-фторурацила (5-ФУ) [Guimbaud R., 2014, Li Q., 2017, Mohammad N.H., 2015, Muro K., 2019]. Интенсификация режима 1-й линии

путем добавления доцетаксела к платино-фторпиримидиному дуплету в исследовании Van Cutsem E. [Van Cutsem E., 2006, Van Cutsem E., 2015] привела к повышению эффективности лечения и разработке различных его модификаций [Shah M.A., 2011, Wang J., 2016, Al-Batran S. E., 2008, Al-Batran S. E., 2013, Al-Batran S. E., 2016]. Однако преимущество трехкомпонентных режимов (триплетов) по сравнению с двухкомпонентными (дуплетами) в 1-й линии терапии при дРЖ до сих пор неоднозначно. Данные одних рандомизированных исследований свидетельствуют о превосходящей эффективности триплетов [Van Cutsem E., 2006, Wang J., 2016, Zaanan A., 2025], результаты других – эти данные не подтверждают [Ramaswamy A., 2024, Yamada Y., 2019]. Эффективность комбинация платино-фторпиримидинового дуплета с доцетакселом в России представлена на небольших группах пациентов. Учитывая противоречивость данных зарубежных исследований, целесообразно изучение эффективности данного режима на более крупной российской популяции пациентов и проведение сравнения с эффективностью дуплетов, что позволит получить собственное мнение по спорному вопросу. С учетом отсутствия альтернативных триплетов и ограниченный выбор эффективных режимов 1-й линии, представляется целесообразным изучение противоопухолевой активности комбинации платино-фторпиримидинового дуплета с иринотеканом.

Среди молекулярных опухолевых маркеров предиктивное значение при дРЖ имеет только гиперэкспрессия рецепторов Her2/neu, наличие микросателлитной нестабильности (MSI) в опухоли и гиперэкпрессия PD-L1, рассчитанная с помощью показателя позитивности опухолевых и иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих PD-L1 (CPS).

При HER2-позитивном дРЖ стандартом является комбинация химиотерапевтического дуплета с трастузумабом, ингибирующим рецепторы HER-2 [Bang Y. J., 2010]. При ее назначении частота объективного ответа (ЧОО) составила 47%, мВБП-6,7 мес., медиана общей выживаемости (мОВ)-13,8 мес. Попытки повышения эффективности режима за счет таргетной составляющей: повышение разовой дозы трастузумаба [Shah M.A., 2017], комбинация трастузумаба с другим таргетным препаратом пертузумабом [Tabernero J., 2018], замена на тирозин-киназный ингибитор рецепторов HER2 лапатиниб [Hecht J.R., 2016], к успеху не привели. В наше время, время развития иммунотерапии, комбинация пембролизумаба с трастузумабом и платино-фторпиримидиновым дуплетом привела к значимому повышению эффективности 1-й линии лечения при PD-L1 позитивных опухолях (CPS>1) [Janjigian Y. Y., 2023] по сравнению с существовавшим стандартом.

Возможность повышения эффективности лекарственной терапии за счет интенсификации режима ХТ не изучена. В литературе присутствуют единичные публикации о применении трастузумаба в комбинации с триплетами mDCF [Mondaca S., 2019] и FOLFIRINOX [Park H., 2020], данные ретроспективных сравнительных анализов,

свидетельствующих о превосходящей эффективности комбинации трастузумаба с режимом mDCF по сравнению с комбинацией трастузумаба с дуплетами в отношении общей выживаемости (ОВ) [Orillard E., 2022, Guo X., 2019]. Для ликвидации данного пробела представляется целесообразным проведение собственного исследования по сравнению эффективности комбинации трастузумаба с триплетами или дуплетами в 1-й линии лечения.

Повышение непосредственной эффективности ХТ и неудовлетворенность отдаленными результатами лекарственной терапии воскресила интерес к применению хирургического метода как элемента комбинированного лечения больных дРЖ. Происходит активное накопление опыта по изучению целесообразности конверсионного лечения, т.е. дополнения химиотерапии хирургическим лечением при возможности удаления всех опухолевых очагов, разрабатываются показания для достижения оптимальных результатов. Однозначное мнение по этому вопросу пока не сформировано [Al-Batran S. E., 2024].

Увеличению продолжительности жизни пациентов способствует проведение лекарственной терапии 2-й линии, что доказано в рандомизированных исследованиях в сравнении с оптимальной симптоматической терапией (ОСТ), Предпочтительным вариантом является комбинация паклитаксела с рамуцирумабом [Wilke H., 2014], Лимитировать применение данного режима может остаточная кумулятивная нейротоксичность после 1-й линии лечения с включением производных платины, а также применение доцетаксела в 1-й линии или периоперационной химиотерапии. В связи с этим актуально изучение возможности применения паклитаксела с рамуцирумабом при доцетаксел-резистентных формах и разработка альтернативных комбинаций с рамуцирумабом.

В рандомизированных исследованиях рамуцирумаба показанием для его назначения служило прогрессирование заболевания на фоне или в течение первых 4-х месяцев после окончания химиотерапии 1-й линии. Можно предположить, что при более длительном интервале времени после окончания химиотерапии 1-й линии будет возможен возврат к предыдущему режиму, т.е. его реинтродукция. Подобная тактика применима при других солидных опухолях и наиболее активно разрабатывается при диссеминированном колоректальном раке [Amatu A., 2022, Chibaudel B., 2013, Kim J. J., 2018, Kotaka M., 2020, Mauri G., 2020]. При дРЖ в современной научной литературе этому вопросу посвящены единичные работы [Okines A. F., 2010, Cotes Sanchís A., 2020]. Учитывая узкий спектр противоопухолевых препаратов, активных при дРЖ, представляется актуальным изучение этой тактики на собственном клиническом материале.

Важной современной тенденцией в онкологии является поиск новых прогностических и предиктивных маркеров, позволяющих уточнить распространенность опухоли в организме и определить ее чувствительность к проводимому лечению в динамике. Одним из таких

направлений является определение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) или фрагментов циркулирующей опухолевой ДНК в крови больного или наличия диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ). Появляется все больше доказательств того, что выявление ДОК в КМ [Choe H. J., 2020] или циркулирующей в крови опухолевой ДНК является еще одним независимым неблагоприятным фактором прогноза выживаемости пациентов с различными злокачественными опухолями (рак молочной железы, яичников, предстательной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого). В отношении РЖ подобные исследования единичны [Dhiman A., 2022]. Показано, что наличие ДОК в КМ пациентов операбельным РЖ ассоциировано с сокращением безрецидивной и общей выживаемости, свидетельствуя о диссеминации процесса даже на ранних стадиях развития опухоли [Seeliger H., 2003]. Аналогичные исследования при дРЖ практически отсутствуют. Представляется перспективным изучение прогностического значения как наличия ДОК в КМ больных дРЖ, так и их динамики на фоне лекарственной терапии.

Таким образом, многообразие нерешенных проблем лечения пациентов с дРЖ и современные мировые тенденции в этой области требуют анализа собственных результатов многолетней работы для выработки оптимальной тактики лечения.

Цель исследования

Разработка новых режимов лекарственной терапии и новых тактических подходов к лечению пациентов с диссеминированным раком желудка для улучшения персонализации лечения и увеличения выживаемости больных.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность трехкомпонентных режимов FOLFIRINOX и FLOT в 1-й линии химиотерапии у пациентов с диссеминированным раком желудка на собственном клиническом материале в рамках проспективных клинических исследований II фазы.
2. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов применения трехкомпонентных (FOLFIRINOX, FLOT) и двухкомпонентных (платино-фторпиримидиновых дуплетов) режимов химиотерапии 1-й линии при диссеминированном раке желудка для выявления преимуществ какой-либо стратегии.
3. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения трастузумабом в комбинации с химиотерапевтическими триплетами или дуплетами в 1-й линии терапии пациентов с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка.
4. Оценить отдаленные результаты удаления первичного очага (конверсионного лечения) после эффективной химиотерапии при диссеминированном раке желудка в рамках поискового проспективного исследования.
5. Определить частоту выявления и клиническое значение диссеминированных

опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированным раком желудка, их динамику на фоне противоопухолевой терапии в рамках поискового проспективного исследования.

6. Изучить эффективность и целесообразность реинтродукции режима 1-й линии в рамках поискового проспективного исследования.

7. Изучить эффективность рамуцирумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии во 2-й линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в рамках российского многоцентрового наблюдательного исследования.

Методология и методы исследования

Исследования проведены на основе базы данных пациентов с диссеминированным раком желудка, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Набор больных в группы химиотерапии 1-й линии осуществляли последовательно проспективно с 2012г. по 2022г. по единым критериям включения/невключения, в группу дуплетов в соответствии с критериями включения/невключения дополнительно включены ретроспективные данные пациентов, получавших терапию в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 в 2007-2011 гг. Всего в данное исследование вошло 403 пациента.

Исследование роли и места хирургического метода в лечении пациентов с диссеминированным раком желудка проведено при проспективном наборе больных с 2010г. по 2022г. В предварительный анализ включено 55 пациентов.

Изучение эффективности трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии носило проспективный характер. Включено 73 пациента, получивших лечение в 2015–2022 гг.

Исследование диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных проводили проспективно: 43 пациента получали лечение в качестве экспериментальной составляющей в рамках исследования эффективности режима FOLFIRINOX в химиотерапии 1-й линии при диссеминированном раке желудка.

Для ретроспективного анализа результатов реинтродукции режима 1-й линии использованы данные 48 пациентов, получивших лечение в 2013–2021 гг.

Набор пациентов в наблюдательное исследование рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка осуществлялся в рамках наблюдательного исследования с июня 2016 г. по 03.04.2019 г. Ретроспективно собраны данные о 199 пациентах, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=84), ГБУЗ "МГОБ № 62 ДЗМ", ГБУЗ ООД (г. Иркутск), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), ГАУЗ "РКОД МЗ РТ" (г. Казань), АО Группы

компаний «Медси» (г. Москва), МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва), ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (г. Москва), БУ «Окружная клиническая больница» (г. Ханты-Мансийск), ГАУЗ "ЧОКЦО И ЯМ" (г. Челябинск).

В окончательный анализ включено 163 пациента, лечение рамуцирумабом которым проведено в следующих режимах: рамуцирумаб в монорежиме (n=17), рамуцирумаб + паклитаксел (n=104), рамуцирумаб + FOLFIRI (n=42).

Ответ на лечение оценивали по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определяли согласно шкале NCI CTC AE v.4.0. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010, SPSS (v.21 for Windows).

Научная новизна

В рамках проспективных исследований впервые в России проведен сравнительный анализ эффективности различных вариантов 1-й линии химиотерапии пациентов с диссеминированным раком желудка. Исследована эффективность комбинации FOLFIRINOX, не входящая в международные клинические рекомендации в качестве 1-й линии лечения. По результатам ретроспективного сравнительного анализа показана равная эффективность режимов FOLFIRINOX и FLOT в отношении выживаемости, что подтверждено данными сравнительного анализа методом псевдорандомизации. Согласно полученным результатам, режим FOLFIRINOX является альтернативой комбинации FLOT в 1-й линии лечения. Выигрыш в общей выживаемости от назначения комбинации FOLFIRINOX по сравнению с режимом FLOT получили пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG 1 (при ECOG 0 или 2 различий не получено), пациенты с метастазами в печени, а также пациенты с олигометастатической болезнью. Полученные данные позволяют определить показания к назначению каждого из триплетов.

Результаты сравнительного ретроспективного исследования, подтвержденные данными анализа с помощью метода псевдорандомизации, показали, что химиотерапевтические триплеты обладают превосходящей эффективностью в отношении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с дуплетами. В связи с этим их назначение в 1-й линии терапии является предпочтительным для большинства пациентов. Показано преимущество триплетов, особенно режима FOLFIRINOX, при назначении пациентам с олигометастатической болезнью, являющихся кандидатами для хирургического лечения в случае полной регрессии отдаленных метастазов после проведения химиотерапии и при возможности полного удаления всех опухолевых проявлений независимо от степени злокачественности опухоли.

Согласно полученным данным, дуплеты в 1-й линии целесообразно назначать пациентам с функциональным статусом по шкале ECOG 2, пожилым больным, при опухолях низкой степени злокачественности, при удаленной первичной опухоли, при обширной распространенности заболевания с наличием более 2 анатомических областей отдаленного метастазирования.

Впервые в России проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациентов с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка трастузумабом в комбинации с трехкомпонентными или двухкомпонентными режимами химиотерапии. Показана нецелесообразность интенсификации режима химиотерапии до трехкомпонентного в комбинации с трастузумабом. Аналогичных данных в мировой литературе не опубликовано.

Впервые в России проведено проспективное исследование динамики диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка. Подтверждена диагностическая и прогностическая ценность данного биомаркера для определения субклинической распространенности опухолевого процесса и его значимость для мониторинга динамики опухолевого процесса на фоне лечения. Аналогичных данных в мировой литературе не представлено.

В работе проведен первый промежуточный анализ эффективности конверсионного лечения пациентов с диссеминированным раком желудка, показавший, что хирургическое удаление первичного очага и зон регионарного метастазирования способствует увеличению выживаемости при условии отсутствия остаточной опухоли. Впервые удалось определить показание для оперативного вмешательства после эффективной лекарственной терапии – это отсутствие признаков прогрессирования процесса более 3,4 мес. после окончания химиотерапии.

Впервые в России проведено изучение тактики реинтродукции режима первой линии химиотерапии, определено показание для ее применения. Показана целесообразность подобной тактики в случае отсутствия прогрессирования заболевания более 4 мес. с момента окончания 1-й линии химиотерапии. Работ, посвященных данной теме, в мировой практике почти нет.

Результаты многоцентрового наблюдательного исследования эффективности рамуцирумаба с различными режимами химиотерапии показали равную эффективность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом и режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ, что позволяет включать рамуцирумаб во 2-ю линию лечения пациентов с полинейропатией. Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI также является комбинацией выбора при наличии противопоказаний для назначения паклитаксела и внесена в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии и в клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Результаты сравнительного анализа свидетельствуют о равной

эффективности комбинаций рамуцирумаба с паклитакселом и рамуцирумаба с режимом FOLFIRI при клинических признаках резистентности к таксанам.

Теоретическая и практическая значимость работы

На большом клиническом материале ведущего онкологического центра Российской Федерации впервые получены данные о преимуществах различных вариантов 1-й линии лекарственной терапии больных HER2-негативным диссеминированным раком желудка, показана эффективность режима FOLFIRINOX в качестве альтернативного комбинации FLOT триплета 1-й линии. При отсутствии прямого сравнения двух режимов полученные в настоящей работе данные указывают на их равную эффективность. Проведенное исследование впервые в России показало преимущества триплетов над дуплетами по выживаемости больных. Результаты подтверждены сравнительным анализом с помощью метода псевдорандомизации (propensity score matching, PSM). Проведенный сравнительный анализ эффективности различных вариантов лекарственной терапии 1-й линии позволил определить показания к назначению каждого из режимов, что дает возможность персонализировать терапию.

В продолжение исследования эффективности триплетов по сравнению с дуплетами в 1-й линии лекарственной терапии, проведен ретроспективный сравнительный анализ результатов применения комбинации трастузумаба с триплетами или дуплетами в 1-й линии лечения пациентов с HER2-позитивной аденокарциномой желудка и/или кардиоэзофагеального перехода. При отсутствии прямого сравнения и сопоставимости сравниваемых групп по базовым клинико-морфологическим характеристикам больных полученные данные свидетельствуют о равной эффективности комбинации трастузумаба с триплетами или дуплетами. Таким образом, впервые в России и в мировой практике показана нецелесообразность комбинации трастузумаба с химиотерапевтическими триплетами, что имеет важное практическое и финансово-экономическое значение для определения оптимального режима 1-й линии у данной популяции больных.

Проведенный анализ отдаленных результатов конверсионного лечения пациентов с диссеминированным раком желудка позволил выявить его позитивное влияние на выживаемость, обосновать целесообразность подобной тактики, определить показания к хирургическому лечению. Впервые в мире удалось выделить показание для оперативного вмешательства после эффективной лекарственной терапии – это отсутствие признаков прогрессирования опухоли более 3,5 мес. после окончания химиотерапии. Использование данного критерия позволяет добиться максимальной выживаемости.

Впервые в России предложена и обоснована возможность эффективной реинтродукции режима 1-й линии при условии отсутствия прогрессирования болезни после окончания 1-й линии химиотерапии на протяжении более 4 мес. Данный тактический подход позволяет

максимально использовать противоопухолевый потенциал комбинации, сохраняя резервные возможности лекарственной терапии для лечения последующего прогрессирования заболевания. С учетом узкого спектра эффективных при раке желудка противоопухолевых препаратов подобная тактика имеет важное научно-практическое значение.

По данным проведенного нами анализа, комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI является альтернативой рамуцирумабу с паклитакселом во 2-й линии лечения, что дает возможность применения комбинации химиотерапии с рамуцирумабом во 2-й линии вне зависимости от наличия периферической полинейропатии. Сравнимая эффективность двух режимов у пациентов с клиническими признаками резистентности к доцетакселу, снимает вопрос о целесообразности применения рамуцирумаба с паклитакселом после таксанов в 1-й линии.

Полученные в диссертационной работе данные способствуют персонализации современной тактики лечения больных диссеминированным раком желудка, увеличению выживаемости отдельных подгрупп пациентов и оптимизации лечения.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой изучаемой в представленной работе проблеме. Автор лично планировал и разрабатывал дизайн каждого исследования, осуществлял включение пациентов и принимал активное участие в лечебном процессе по ведению пациентов, вошедших в исследование. Автором определены факторы для создания базы данных, проведен сбор данных на основе медицинской документации, сформированы электронные таблицы для проведения статистического анализа. Автор принимал активное участие в статистической обработке и интерпретации данных, полученных в результате исследования. Автором самостоятельно сформулированы выводы, практические рекомендации и оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Бесовой Наталии Сергеевны посвящено проблеме персонализации тактики лечения пациентов с диссеминированным раком желудка. Задачи, положения, выносимые на защиту диссертационной работы, полученные результаты соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. При диссеминированном раке желудка комбинация FOLFIRINOX является эффективным режимом химиотерапии 1-й линии и служит альтернативой режиму FLOT, не уступая последнему по отдаленным результатам лечения.

2. Эффективность триплетов FOLFIRINOX и FLOT в 1-й линии химиотерапии пациентов с диссеминированным раком желудка статистически значимо превосходит платино-фторпиримидиновые дуплеты по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных.

3. При диссеминированном раке желудка тактика конверсионного лечения применима у небольшого числа пациентов по строгим показаниям и позволяет существенно увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при условии полной регрессии отдаленных метастазов или их значительной и стойкой частичной регрессии с возможностью выполнения оперативного лечения без остаточной опухоли (NED).

4. Показанием для оперативного вмешательства в рамках конверсионного лечения является длительность интервала от даты окончания лекарственной терапии до даты операции более 3,4 месяцев при условии отсутствия признаков прогрессирования заболевания, подтвержденного результатами объективных методов обследования, включая при необходимости лапароскопию и ПЭТ-КТ, и возможности выполнения операции в объеме NED).

5. При HER2-позитивном диссеминированном раке желудка комбинация трастузумаба с химиотерапевтическим триплетом не превосходит по эффективности комбинацию трастузумаба с фторпиримидиновым дуплетом.

6. Наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка является диагностическим маркером субклинической распространенности процесса, негативным прогностическим маркером выживаемости и может быть использован для оценки динамики опухолевого процесса во время лечения в рамках дальнейших исследований.

7. Реинтродукция режима химиотерапии 1-й линии оправдана у ограниченной тщательно отобранной категории пациентов с диссеминированным раком желудка при условии отсутствия прогрессирования заболевания на фоне терапии и после окончания 1-й линии лечения более 4 мес.

8. При диссеминированном раке желудка рамуцирумаб в комбинации с режимом FOLFIRI является альтернативой комбинации паклитаксела с рамуцирумабом во 2-й линии терапии, обе комбинации с равной эффективностью могут быть назначены при резистентности к таксанам после 1-й линии лечения.

Внедрение результатов исследования

Выполненная работа показала свою практическую значимость при лечении пациентов с диссеминированным раком желудка. Полученные в работе инновационные научно-практические результаты такие как назначение трехкомпонентных режимов пациентам моложе

65 лет с функциональным статусом по шкале ECOG 0-1, не отягощенных сопутствующими заболеваниями с ограниченным метастазированием, применение хирургического лечения при РЖ IV стадии после полной и стойкой регрессии отдаленных метастазов при возможности полного удаления всех опухолевых проявлений, реинтродукция режима 1-й линии ХТ при длительности интервала без лечения после окончания 1-й линии ХТ более 4 мес., назначение комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения, возможность назначения рамуцирумаба с паклитакселом после применения доцетаксела в 1-й линии, в том числе и при развитии резистентности к нему, внедрены в клиническую практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждено актом внедрения от «24» июня 2024 года. Предложенный алгоритм выбора химиотерапии 1-й линии при HER2-негативном диссеминированном раке желудка, нецелесообразность при HER2-позитивном диссеминированном раке желудка эскалации режима химиотерапии при комбинации с трастузумабом до трехкомпонентного, показания к хирургическому лечению и реинтродукции режима 1-й линии химиотерапии при раке желудка IV стадии, алгоритм оптимального выбора режима лекарственной терапии 2-й линии внедрены в учебно-педагогическую деятельность кафедры онкологии и онкохирургии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко (Российский университет медицины), о чем свидетельствует акт о внедрении от 10 июня 2024г., активно используются в лекциях для студентов, ординаторов, а также практикующих врачей на циклах повышения квалификации. Положения о показаниях к назначению триплетов в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ, реинтродукции режима 1-й линии, назначении комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI как равноправной комбинации 2-й линии вне зависимости от наличия полинейропатии внесены в клинические рекомендации по раку желудка, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020г. (https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-rak-zheludka-utv-minzdravom-rossii_1/), в практические рекомендации по лечению рака желудка Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии» в 2021 г. (DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-21).

Апробация

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции отделений противоопухолевой лекарственной терапии №1, №2, №3, №4 отдела лекарственного лечения, отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения абдоминальной онкологии №1, отделения торакальной онкологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории клинической иммунологии и инновационных

технологий консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся «24» декабря 2024 года.

Основные результаты работы доложены и обсуждены в России и за рубежом на различных научно-практических онкологических мероприятиях, в число значимых входят: XXI Российский онкологический конгресс (Москва, 14-16 ноября, 2017 г.), Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) (Мюнхен, 19–23 октября, 2018 г.**),** Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) (Барселона, Испания, 27 сентября – 01 октября, 2019г.), Конференции RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» с международным участием (Москва, 12-13 апреля, 2019 г., 15-17 апреля 2021 г., 02-03 февраля, 2024 г. и 04 апреля 2024 г.), Конференция «Новое в практической онкологии» (Москва 29-30 ноября, 2019г.), Конференция «Диагностика и лечения рака желудка» (Московская область, Новая Купавна 19-20 апреля, 2019г.), V Юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни» (Москва, 21 сентября, 2022 г.), Межрегиональная научно-практическая конференция «Инновационные подходы к диагностике и лечению онкологических заболеваний» (Рязань, 23 июня, 2023 г.), Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Особенности оказания онкологической помощи на территориях с малой плотностью населения» (Якутск, 22-24 июня, 2023 г.).

Публикации по теме диссертации

Соискатель Бесова Наталия Сергеевна – автор 199 публикаций. Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 46 публикациях, в том числе в 11 научных статьях, опубликованных в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 332 страницах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, глава материалы и методы, 6 глав результатов собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, состоящий из 493 источников, из которых 26 отечественных и 467 зарубежных. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на проспективном и ретроспективном анализе результатов лечения 582 пациентов с HER2-негативным и HER2-позитивным диссеминированным раком желудка

(дРЖ), получавших противоопухолевое и комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других ЛПУ Москвы, Московской области и других городов Российской Федерации с 2012 по 2022 г. с гистологически подтвержденной нерезектабельной, диссеминированной или метастатической аденокарциномой желудка и/или пищеводно-желудочного перехода (дРЖ) с указанием степени злокачественности, статуса HER2/neu; в возрасте старше 18 лет; с функциональным статусом, оцениваемым по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная Кооперированная онкологическая группа) 0-2 балла; удовлетворительной функцией костного мозга и внутренних органов; отсутствием сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или не поддающихся контролю или второй неизлеченной злокачественной опухоли.

Основными критериями невключения являлись осложнения рака желудка, требующие хирургического или других видов паллиативного вмешательства (после ликвидации осложнений проводили повторное обсуждение возможности включения пациента в протокол); метастатическое поражение центральной нервной системы; наличие метастазов только в костях (вследствие трудности оценки процесса в динамике); диарея ≥ 2ст. по критериям NCIC-CTC версия 4.1; хроническая диарея или синдром короткой кишки; периферическая полинейропатия ≥ 2ст. по критериям NCIC-CTC версия 4.1; психические заболевания / отклонения, характерологические особенности или территориальные причины, которые могли по мнению врача воспрепятствовать участию больного в исследовании и соблюдению расписания протокола; гепатиты В или С в активной стадии; ВИЧ инфицированные; другие инфекционные процессы в острой стадии.

Для оценки распространенности процесса проводили стандартное плановое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России до начала и в процессе лечения.

Ответ опухоли на лечение оценивали по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определяли согласно шкале NCI CTC AE v.4.0. При морфологическом и инструментальном подтверждении полной регрессии отдаленных метастазов дальнейшую лечебную тактику обсуждали на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирургов, рентгенологов, радиотерапевтов для решения вопроса о возможности хирургического лечения.

Патоморфологическое исследование опухоли выполнено в соответствии с критериями ВОЗ от 2019 г.

После подписания больным информированного согласия на процедуру и исследование для определения диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ) пациента выполняли пункцию костного мозга. Забор костного мозга осуществляли из гребня подвздошной кости иглой для биопсии костного мозга G15 с забором 1 мл костного мозга.

Определение микрометастазов проводили методом проточной цитофлуориметрии с окрашиванием антителами CD45 и EpCam или антителами CD45 к цитокератинам. К ДОК позитивным (ДОК+) случаям относили таковые с наличием не менее 1 опухолевой клетки на 10 млн миелокариоцитов.

Анализ выживаемости осуществлен с помощью кривых модели Каплан-Майера, регрессионный анализ выживаемости – по модели пропорциональных рисков Кокса. Сравнительный анализ кривых выживаемости проведен с помощью логрангового (Log-Rank) критерия.

Для оценки ассоциации ряда признаков и прогноза заболевания оценивали регрессию пропорциональных рисков Кокса с включением следующих ковариат: демографические характеристики (пол, возраст, ECOG статус пациентов), характеристику опухоли как макроскопическую (локализация опухоли в желудке, наличие или отсутствие первичного очага), так и морфологическую (степень злокачественности опухоли, морфологический подтип по классификации Lauren), распространенность процесса по количеству анатомических областей метастатического поражения (1, 2, 3 и более) и локализации метастазов (отдаленные лимфоузлы, брюшина, печень, яичники, легкие, кости, мягкие ткани, наличие асцита, наличие плеврита, другие), ответ опухоли на лечение.

Для устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов использовали также метод «Propensity score matching» (PSM) (метод «псевдорандомизации»: формирование групп по индексу соответствия). Склонность к прогрессированию или смерти оценили с помощью логистического регрессионного анализа у каждого конкретного пациента с учетом таких базовых клинических характеристик как пол, возраст, наличие первичной опухоли, гистологический подтип опухоли, в т. ч. по классификации Lauren, количество зон метастазирования и распространенность заболевания

Различия считались статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Режимы терапии первой линии включали:

1) FOLFIRINOX: иринотекан 180 мг/м^2 в 1 день + оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1 день + лейковорин – 400 мг в 1 день + 5-ФУ – 250 мг/м^2 струйно в 1 день с последующей 46-48-часовой непрерывной инфузией 5-ФУ в дозе 2200мг/м^2; повторяемость – каждые 14 дней.

2) FLOT: доцетаксел 50 мг/м^2 в 1 день + оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1 день + лейковорин –200 мг/м^2 в 1 день + 5-ФУ – 2600 мг/м^2 в 1 день в виде 24 часовой непрерывной инфузии; повторяемость – каждые 14 дней.

3) mFOLFOX6: оксалиплатин 85 мг/м^2 в 1 день + лейковорин – 400 мг/м^2 в 1 день + 5-ФУ – 400 мг/м^2 струйно в 1 день с последующей 46-48-часовой непрерывной инфузией 5-ФУ в дозе 2400мг/м^2; повторяемость – каждые 14 дней.

4) XELOX/XP: Оксалиплатин 130 мг/м^2 или Цисплатин 80 мг/м^2 в день 1 + Капецитабин по 2000мг/м^2 в сутки за 2 приема 1-14 дни; повторяемость – каждые 21 день.

Продолжительность лечения: до прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности. Планируемое число курсов при отсутствии прогрессирования заболевания – для режимов FOLFIRINOX, FLOT, mFOLFOX6 – максимально 9 с последующим наблюдением до прогрессирования процесса; для режимов XELOX/XP – максимально 6 с последующим наблюдением до прогрессирования процесса.

После планового завершения 1-й линии лечения и отсутствия признаков прогрессирования заболевания пациент подлежал динамическому наблюдению с обследованием каждые 2–3 мес. Поддерживающая терапия фторпиримидинами не предусматривалась.

При выявлении HER2 – позитивной аденокарциномы желудка: гиперэкспрессия белка HER2/neu при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании 3+ или обнаружении амплификации гена *ERBB2* в случаях ИГХ2+ (т.е. ИГХ2+/FISH+), в схему лечения включали трастузумаб. После планового завершения 1-й линии лечения и отсутствия признаков прогрессирования заболевания предусматривалась поддерживающая терапия трастузумабом до прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности.

Режимы второй линии лекарственной терапии включали:

1) Паклитаксел по 80 мг/м^2 в 1, 8, 15 дни каждых 28 дней + рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1 и 15 дни. Повторяемость – каждые 28 дней. Оценка динамики процесса – каждые 2 цикла. Продолжительность терапии: до прогрессирования болезни или появления неприемлемой токсичности. В случаях отмены химиотерапии продолжают поддерживающую терапию рамуцирумабом до прогрессирования болезни или появления неприемлемой токсичности.

2) FOLFIRI (Иринотекан 180 мг/м^2 в 1 день + лейковорин – 400 мг/м^2 в 1 день + 5-ФУ –400 мг/м^2 струйно в 1 день с последующей 46-48-часовой непрерывной инфузией 5-ФУ в дозе 2400мг/м^2) в 1 и 15 дни + рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1 и 15 дни. Повторяемость – каждые 28 дней. Оценка динамики процесса – каждые 2 цикла. Продолжительность терапии: до прогрессирования болезни или появления неприемлемой токсичности. В случаях отмены химиотерапии продолжают поддерживающую терапию рамуцирумабом до прогрессирования болезни или появления неприемлемой токсичности.

3) рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1 и 15 дни каждых 28 дней. Повторяемость – каждые 28 дней. Оценка динамики процесса – каждые 2 цикла. Продолжительность терапии: до прогрессирования болезни или появления неприемлемой токсичности.

4) При реинтродукции режима 1-й линии применяли режимы, указанные в

подразделе 2.3.1.

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель (2 или 3 цикла лечения, в зависимости от выбранного режима), в объеме, идентичном обследованию до начала терапии.

Основными критериями оценки результатов лечения были параметры выживаемости.

1) Общая выживаемость (ОВ) представляла собой временной интервал от даты начала лечения (или определенной линии лечения) до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта.

2) Одногодичная выживаемость – показатель, соответствующий проценту пациентов, остающихся в живых через год от начала лекарственной терапии.

3) Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивали как временной интервал от даты начала оцениваемой линии лечения до даты прогрессирования болезни, летального исхода от любой причины или потери из-под наблюдения.

4) У пациентов, подвергшихся конверсионному лечению, оценивали также бессобытийную выживаемость, которая представляла собой временной интервал от даты операции до наступления прогрессирования заболевания или смерти пациента от любой причины.

Результаты исследования

Результаты исследования эффективности трехкомпонентных и двухкомпонентных режимов химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-негативным диссеминированным раком желудка

Первичной конечной точкой исследований являлась 1-годичная общая выживаемость (ОВ). При мощности исследования 90%, альфа=0,05, 10% потери данных, длительности набора не менее 2 лет и длительности наблюдения не менее 2 лет для увеличения 1-годичной ОВ с 35% (согласно литературным данным по эффективности режима mFOLFOX-6 в качестве контрольной группы в рандомизированных исследованиях) до 50% необходимо включение в каждую группу исследования не менее 76 пациентов.

В группу лечения по схеме FOLFIRINOX проспективный набор проводили с января 2012 г. по август 2019 г. (n=139), в группу лечения по схеме FLOT – с августа 2016 г. по май 2021 г. (n=127). Для определения преимуществ одной из схемы и показаний для назначения каждого из режимов провели сравнительное исследование их эффективности.

В качестве контрольной группы, получавшей стандартное лечение платино-фторпиримидиновыми дуплетами, использованы ретроспективные данные пациентов, получивших в 1-й линии лечения двухкомпонентную ХТ капецитабином комбинации с цисплатином (n=16) или оксалиплатином (n=31) в период 2007-2011 гг. и соответствующих критериям отбора больных в исследования с интенсивными режимами терапии. А также

данные историй болезни пациентов, получивших 1-ю линию ХТ в режиме mFOLFOX-6 (n=90) с сентября 2019г. по май 2022г., соответствующих критериям включения/невключения в исследования с триплетами. Всего в данную группу вошло 137 больных HER2-негативным дРЖ.

Для определения наличия или отсутствия преимуществ трехкомпонентных режимов по сравнению со стандартными дуплетами 1-й линии ХТ провели попарное сравнение эффективности режимов FOLFIRINOX/FLOT с платино-фторпиримидиновыми дуплетами.

Для исключения влияния дисбаланса прогностических факторов мы выполнили регрессионный анализ с формированием сбалансированных когорт по методу PSM (propensity score matching). Склонность к прогрессированию или смерти оценили с помощью логистического регрессионного анализа у каждого конкретного пациента с учетом таких базовых клинических характеристик как пол, возраст, наличие первичной опухоли, гистологический подтип опухоли, в т.ч. по классификации Lauren, количество зон метастазирования и локализация отдаленных метастазов.

Статистическая гипотеза. В качестве первичной конечной точки сравнительного исследования методом PSM выбрана общая выживаемость. Для снижения относительного риска смерти на 45% (ОР=0,55) при мощности исследования 90%, альфа=0,05 и 10% потери данных в каждую группу сравнения необходимо включить не менее 77 пациентов.

В результате применения метода PSM из основных лечебных групп отобраны пациенты, сопоставимые по основным клинико-морфологическим характеристикам и распространенности заболевания, из которых сформированы группы сравнения. В результате отбора численность сравниваемых групп составила: группа FOLFIRINOX и группа дуплетов – по 79 пациентов, FLOT и дуплетов – по 72, группы сравнения FOLFIRINOX и FLOT – по 102 пациента, триплетов и дуплетов – по 101 больному.

Исходные клинико–морфологические характеристики больных каждой лечебной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика больных HER2– негативным диссеминированным раком желудка в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Показатель	Режим		
	FOLFIRINOX (n=139)	FLOT (n=127)	Дуплет (n=137)
	n (%)	n (%)	n (%)
Возраст, медиана (диапазон)	54 (21 – 75)	53 (22-74)	57 (29-83)
Пол, n (%):			
– женщины	61 (43,9)	61 (48)	60 (43,8)
– мужчины	78 (56,1)	66 (52)	77 (56,2)

Продолжение таблицы 1

– другое	2 (1,4)	-	1 (0,7)
Медиана наблюдения (мес.)	54,07	39,87	14,23
Статус ECOG, n (%):			
– 0	48 (34,5)	29 (22,8)	35 (25,5)
– 1	81 (58,3)	89 (70,1)	89 (65)
– 2	10 (7,2)	9 (7,1)	13 (9,5)
– другое	2 (1,4)	-	1 (0,7)
Медиана наблюдения (мес.)	54,07	39,87	14,23
Локализация первичного очага, n (%):			
число случаев, n (%)	118/139 (84,9)	96/127 (75,6)	111/137 (81)
– КЭП	30/118 (25,4)	28/96 (29,2)	31/111 (27,9)
– не КЭП	88/118 (74,6)	68/96 (70,8)	80/111 (72,1)
Степень злокачественности, n (%):			
– низкая	25 (18)	29 (22,8)	41 (29,9)
– высокая	114 (82)	98 (77,2)	96 (70,1)
Морфологический подтип по классификации Lauren, n (%)			
число случаев, n (%)	55/139 (39,6%)	43/127 (33,6%)	51/137 (37,2%)
– кишечный	12/55 (21,8)	10/43 (23,3)	14/51 (27,5)
– диффузный	31/55 (56,4)	31/43 (72,1)	29/51 (56,9)
– смешанный	9/55 (16,4)	1/43 (2,3)	4/51 (7,8)
– неклассифицируемый	3/55 (5,6)	1/43 (2,3)	4/51 (7,8)
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%)	23 (16,5)	12 (9,4)	41 (29,9)
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%):			
– 1	43 (30,8)	38 (29,9)	66 (48,2)
– 2	50 (36)	41 (32,3)	48 (35)
– 3 и более	46 (33,2)	48 (37,8)	23 (16,7)
Зоны отдаленного метастазирования, n (%):			
– легкие	4 (2,9)	6 (4,7)	11 (8)
– плеврит	6 (4,3)	8 (6,3)	10 (7,3)
– печень	52 (37,4)	36 (28,3)	55 (40,1)
– брюшина	84 (60,4)	88 (69,3)	70 (51,1)
– асцит	31 (22,3)	25 (19,7)	3 (2,2)
– яичники	18 (29,5)	23 (37,7)	15 (25)
– мягкие ткани	2 (1,4)	6 (4,7)	6 (4,4)
– кости	1 (0,7)	3 (2,4)	8 (5,8)
– отдаленные лимфатические узлы	98 (70,5)	89 (70,1)	62 (45,3)
– другое	2 (1,4)	-	1 (0,7)

Продолжение таблицы 1

Медиана наблюдения, мес. (min-max)	54,07 (22,78-85,36)	39,87 (27,59-52,15)	14,23 (12,14-16,32)

Примечание: n – абсолютное число пациентов; КЭП – кардиоэзофагеальный переход

Характеристика проведенного лечения в зависимости от режима химиотерапии 1-й линии представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика лечения больных HER2– негативным диссеминированным раком желудка в зависимости от режима первой линии химиотерапии

Характеристики	Режим лечения		
	FOLFIRINOX (n=139)	FLOT (n=127)	Дуплет (n=137)
Число пациентов, завершивших первую линию лечения на момент анализа	131/139 (87,05)	92 /127 (72,4)	105/137 (76,6)
Число пациентов, завершивших запланированный объем лечения на момент анализа, n (%)	93/131 (71)	50/92 (54,3)	61/105 (58,1)
Количество проведенных циклов ХТ пациентам, завершившим 1 линию, n (%)			
Медиана (min-max)	7 (3 – 9)	6 (3 – 12)	7 (2 – 13)
– 1-3	15 (10,8)	27 (21,3)	22 (16,1)
– 4-6	31 (22,3)	35 (27,5)	29 (21,2)
– 7-9	93 (66,9)	65 (51,2)	86 (62,7)
Причины прекращения лечения, n (%)			
число завершенных случаев/общее число, (%)	131 /139	92 /127	105/137
– плановое	93 (71)	50 (54,3)	61 (58,1)
– прогрессирование процесса	29 (22,1)	37 (40,2)	37 (35,2)
– токсичность	2 (1,5)	4 (4,3)	2 (1,9)
– другие	7 (5,4)	1 (1,1)	5 (4,8)
Число (%) больных, получивших последующие линии терапии	69 /131 (52,6)	45 /92 (48,9)	47 /105 (44,8)
Медиана наблюдения, мес. (min-max)	54,07 (22,78-85,36)	39,87 (27,59-52,15)	14,23 (12,14-16,32)

Результаты изучения эффективности двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии в 1-й линии лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Эффективность исследуемых режимов химиотерапии в первой линии лечения пациентов с HER-2 негативным диссеминированным раком желудка

Параметры эффективности	FOLFIRINOX (n=139)	FLOT (n=127)	Дуплеты (n=137)
Частота объективного ответа (ЧОО), n (%)	69 (49,7)	44 (34,7)	43 (31,4)
Стабилизация, n (%)	59 (42,4)	65 (51,2)	57 (41,6)
Контроль заболевания, n (%)	128 (92,1)	109 (85,8)	100 (73)
Прогрессирование заболевания, n (%)	11 (7,9)	16 (12,6)	30 (21,9)
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес. (95%ДИ)	8,33 (7,46–9,20)	7,1 (6,43–7,83)	4,87 (4,30–5,44)
Медиана общей выживаемости, мес. (95%ДИ)	13,7 (10,18–17,22)	11,7 ((9,45–14,00)	8,5 (7,16–9,84)
1-годичная выживаемость, %	53,2	43,3	19,0

При многофакторном анализе для режима FOLFIRINOX независимым фактором неблагоприятного прогноза ОВ стал статус ECOG 2 (ОР 0,464, 95%ДИ 0,236-0,914; p=0,026), для режима FLOT – наличие первичной опухоли (ОР 0,399, 95%ДИ 0,192-0,829; p=0,014) и статус ECOG 2 (ОР 0,4, 95%ДИ 0,172-0,930; p=0,033), для дуплетов – наличие первичной опухоли (ОР 0,47, 95%ДИ 0,286-0,772; p=0,003), двух и более зон отдаленного метастазирования (ОР 0,588, 95%ДИ 0,362-0,956; p=0,032), высокая степень злокачественности опухоли (ОР 0,516, 95%ДИ 0,326-0,816; p=0,005).

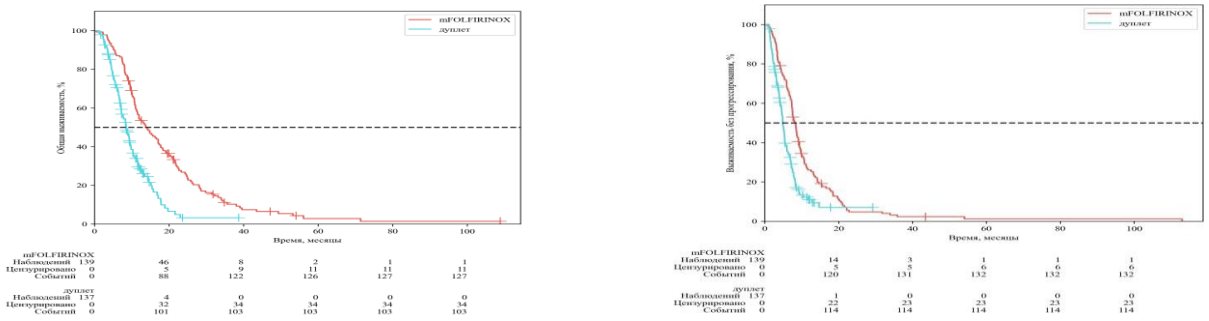
Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов первой линии лечения по схеме FOLFIRINOX или платино-фторпиримидиновыми дуплетами

По данным сравнительного анализа характеристик пациентов между группами лечения по схеме FOLFIRINOX или дуплетами по ряду параметров отмечен некоторый дисбаланс, который был устранен при PSM анализе.

Сравнительный анализ ОВ пациентов, получавших 1-ю линию ХТ, показал статистически значимое преимущество в выживаемости у пациентов, получавших режим FOLFIRINOX, по сравнению с пациентами, получавшими ХТ фторпиримидиновыми дуплетами: ОР 0,44 (95% ДИ 0,33-0,59), Log-Rank p<0,001 (Рисунок 1А). Медиана ОВ пациентов при терапии триплетом FOLFIRINOX составила 13,7 мес. (95%ДИ 10,18-17,22), при лечении дуплетами – 8,50 мес. (95%ДИ 7,16-9,84).

Аналогичные результаты получены и при сравнительном анализе ВБП, представленные на рисунке 1Б, по сравнению с дуплетами режим FOLFIRINOX обеспечивал значимо более

длительную ВБП: ОР 0,53 (95%ДИ 0,40-0,68), Log-Rank p<0,001; медианы ВБП для триплета и дуплетов составили соответственно 8,33мес. (95%ДИ 7,46 – 9,2) и 4,87 мес. (95%ДИ 4,3-5,44).

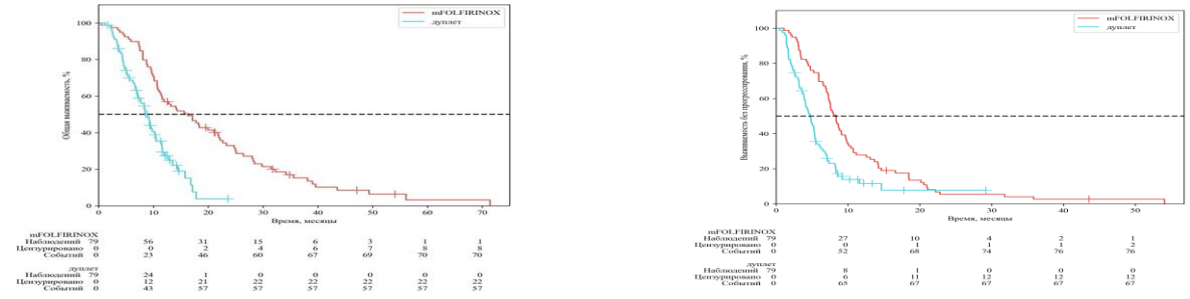


А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 1 – Кривые выживаемости при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX и дуплетами

Результаты сравнительного PSM анализа подтвердили явное преимущество режима FOLFIRINOX по сравнению с дуплетами в 1 линии лечения как в отношении ОВ: ОР 0,37 (0,24-0,55), Log-Rank p<0,0001; медианы – 16,30 мес. (95%ДИ 11,08 – 21,52) и 8,93 мес. (95% ДИ 7,41–10,45), соответственно (Рисунок 2А), так и в отношении ВБП: ОР 0,51 (0,36-0,72), Log-Rank p<0,0001; медианы соответственно, 8,33 мес. (95%ДИ 7,31-9,35) и 4,73 мес. (95% ДИ 4,32 – 5,72) (Рисунок 2Б).



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 2 – Кривые выживаемости при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX и дуплетами по результатам PSM анализа

Проведенный сравнительный подгрупповой анализ ОВ показал, что по сравнению с дуплетами ХТ в режиме FOLFIRINOX в 1-й линии лечения сопровождается увеличением ОВ в подгруппах пациентов со статусом ECOG 0 (ОР 0, 409, 95%ДИ 0,192-0,870; p=0,020) или ECOG 1 (ОР 0,338, 95%ДИ 0,196-0,584; p<0,001), в возрастной подгруппе моложе 65 лет (ОР 0,362, 95%ДИ 0,229-0,571; p<0,001) , при опухолях высокой степени злокачественности (ОР 0,269,

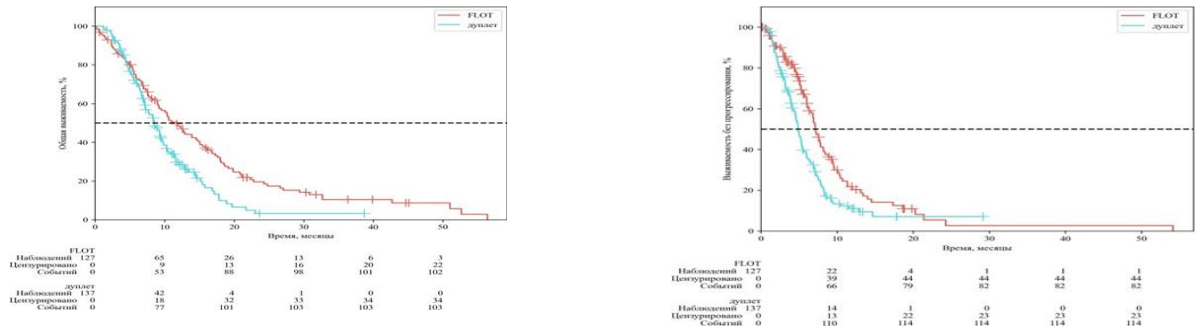
95%ДИ 0,162-0,448; p<0,001), при локализации опухоли не в области КЭП (ОР 0,326, 95%ДИ 0,206-0,517; p<0,001), при неудаленной первичной опухоли, т.е. при исходно IV стадии заболевания (ОР 0,350, 95%ДИ 0,219-0,558; p<0,001), вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печени, канцероматоза брюшины, при наличии более 1 зоны метастазирования (ОР 0,309, 95%ДИ 0,180-0,531; p<0,001).

При многофакторном анализе независимым фактором благоприятного прогноза ОВ стал только один фактор: ХТ в режиме FOLFIRINOX (ОР 0,313, 95%ДИ 0,201-0,489; p<0,001).

Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов первой линии лечения в режиме FLOT или платино-фторпиримидиновыми дуплетами

Группы пациентов FLOT и дуплеты были сбалансированы по большинству исходных характеристик, но по ряду исходных клинико-морфологических характеристик был отмечен статистически значимый дисбаланс, для устранения которого проведен PSM анализ.

Ретроспективное сравнение отдаленных результатов лечения больных дРЖ в режиме FLOT или дуплетами показало статистически значимое преимущество триплета как по ОВ: ОР 0,60 (95%ДИ 0,45-0,81); Log-Rank p<0,001 (Рисунок 3А), так и по ВБП: ОР 0,62 (95%ДИ 0,47-0,83); Log-Rank p<0,001 (Рисунок 3Б). Медианы ОВ в группе FLOT и дуплетов составили 11,73 мес. (95%ДИ 9,45-14,0) и 8,50 мес. (95%ДИ 7,16-9,84), медианы ВБП – 7,13 мес. (95%ДИ 6,43 – 7,83) и 4,87 мес. (95%ДИ 4,3-5,44), соответственно.



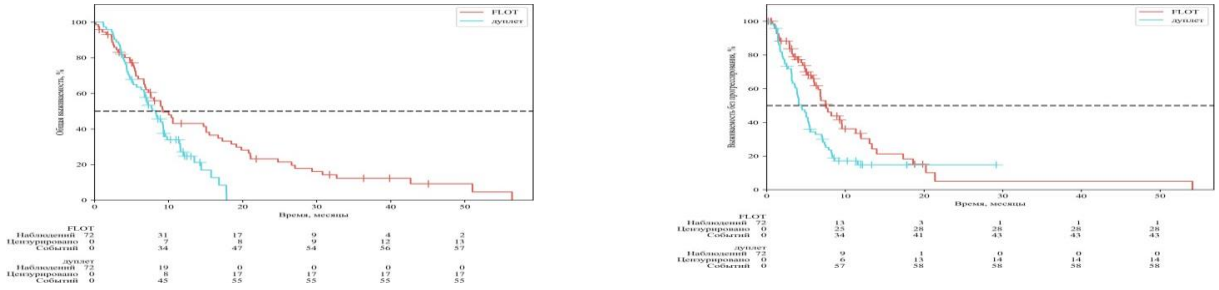
А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 3 – Кривые выживаемости пациентов при химиотерапии первой линии в режиме FLOT и дуплетами

Сравнительный PSM анализ ОВ и ВБП подтвердил значимое преимущество режима FLOT по сравнению с дуплетами в 1-й линии ХТ пациентов с дРЖ по ОВ (ОР 0,59, 95%ДИ 0,39-0,89; Log-Rank p=0,012) (Рисунок 4А) и по ВБП (ОР 0,59, 95%ДИ 0,39-0,88; Log-Rank p=0,008) (Рисунок 4Б). Медианы ОВ составили 9,23 мес. (95%ДИ 6,80 – 11,66) и 8,30 мес. (95%

ДИ 6,51 – 10,09), медианы ВБП – 7,57 мес. (95%ДИ 5,88-9,26) и 4,47 мес. (95% ДИ 3,45 – 5,49) при режиме FLOT и дуплетах соответственно.



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 4 – Кривые выживаемости при химиотерапии первой линии в режиме FLOT и дуплетами в результате PSM анализа

Проведенный сравнительный подгрупповой анализ ОВ показал, что ХТ в режиме FLOT по сравнению с дуплетами в 1-й линии лечения сопровождалась увеличением ОВ больных с функциональным статусом по шкале ECOG 0 (ОР 0,152, 95%ДИ 0,046-0,501; p=0,002), у пациентов моложе 65 лет (ОР 0,628, 95%ДИ 0,401-0,981; p=0,041), при опухолях высокой степени злокачественности (ОР 0,532, 95%ДИ 0,325-0,870; p=0,012), в случаях радикального удаления первичной опухоли в анамнезе (ОР 0,06, 95%ДИ 0,007-0,524; p=0,011), при отсутствии метастазов в печени (ОР 0,551, 95%ДИ 0,333-0,911; p=0,020), при наличии метастазов в отдаленных лимфоузлах (ОР 0,443, 95%ДИ 0,251-0,783; p=0,005), при отсутствии канцероматоза брюшины (ОР 0,461, 95%ДИ 0,226-0,938; p=0,033), при наличии более 1 анатомической области отдаленного метастазирования(ОР 0,473, 95%ДИ 0,278-0,806; p=0,006).

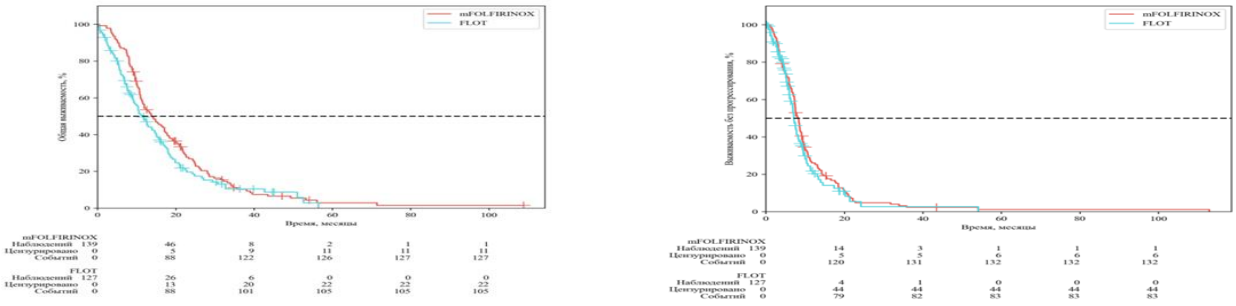
При многофакторном анализе в качестве независимых благоприятных прогностических факторов ОВ выделено назначение режима FLOT в первой линии по сравнению с назначением дуплетов (ОР 0,607, 95%ДИ 0,392-0,940; p=0,025), отсутствие первичной опухоли по сравнению с ее наличием (ОР 0,319, 95%ДИ 0,164-0,620; p<0,001), статус ECOG 0 по сравнению с ECOG 1-2 (ОР 0,546, 95%ДИ 0,337-0,885; p=0,014), дополнительно независимым фактором благоприятного прогноза стало наличие только 1-й зоны отдаленного метастазирования по сравнению с более обширным распространение заболевания (ОР 0,489, 95%ДИ 0,268-0,894; p=0,020) и неожиданно – пожилой возраст (ОР 0,502, 95%ДИ 0,277-0,910; p=0,023), но учитывая малочисленность подгруппы пациентов пожилого возраста (21 пациент против 123 – в возрасте до 65 лет) подобный результат кажется сомнительным, эту подгруппу составили пациенты с хорошим соматическим статусом и без сопутствующих заболеваний, в связи с чем нельзя экстраполировать полученный результат на всех пациентов пожилого возраста.

Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX или FLOT при диссеминированном раке желудка

Несмотря на то, что сравнительный анализ отдаленных результатов лечения 1-й линии ХТ в режимах FLOT и FOLFIRINOX не входил в задачу исследования, но учитывая превосходящую эффективность каждого из триплетов по сравнению с дуплетами, представлялось интересным провести сравнение отдаленных результатов лечения триплетами FOLFIRINOX и FLOT. С учетом некоторого расхождения в исходных клинико-морфологических характеристиках пациентов был также применен сравнительный PSM анализ

.Сравнительный анализ выявил статистически значимое различие в ОВ (ОР 0,80, 95%ДИ 0,62–1,04; Log-Rank p = 0,028) в пользу режима FOLFIRINOX по сравнению с режимом FLOT. Медиана ОВ в группе лечения в режиме FOLFIRINOX составила 13,7 мес. (95%ДИ 10,18–17,22) против 11,73 мес. (95%ДИ 9,45–14,00) в группе FLOT (Рисунок 5А).

При анализе ВБП статистически значимых различий не выявлено (ОР 0.87, 95%ДИ 0,66-1,15); Log-Rank p=0,334); мВБП в группе FOLFIRINOX составила 8,33 мес. (95%ДИ 7,46-9,2), в группе FLOT – 7,13 мес. (95%ДИ 6,43-7,83) (Рисунок 5 Б).

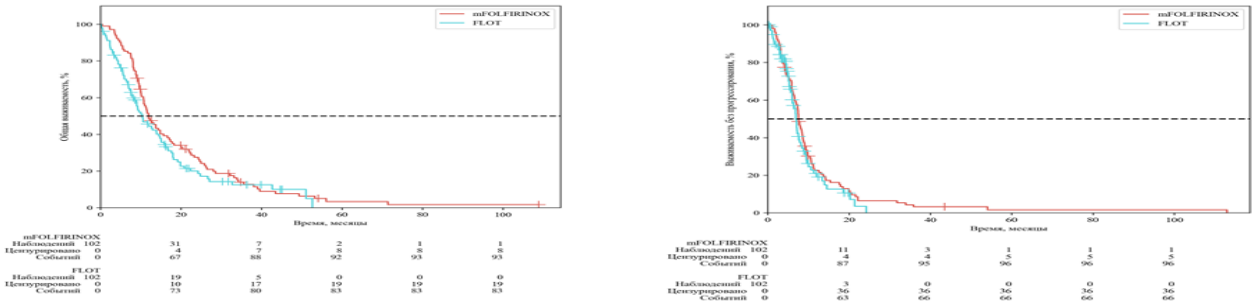


А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 5 – Кривые выживаемости при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX и FLOT

Сравнительный PSM анализ выживаемости пациентов не выявил преимуществ ни одного из режимов ни по ОВ (ОР 1,25, 95%ДИ 0,93–1,69; Log-Rank p=0,14) (Рисунок 6А), ни по ВБП (ОР 1,18, 95%ДИ 0,86–1,63; Log-Rank p=0,309) (Рисунок 6Б). Медианы ОВ и ВБП при лечении в режиме FOLFIRINOX составили соответственно 11,93 мес. (95%ДИ 9,74–14,12) и 7,57 мес. (95%ДИ 6,86–8,28), при терапии в режиме FLOT 10,43 мес. (95% ДИ 7,86–12,99) и 6,9 мес. (95% ДИ 6,33–7,47) соответственно.



А. Б.

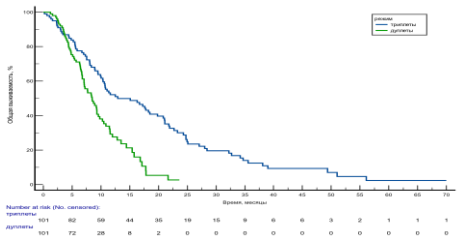
А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 6 – Кривые выживаемости при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX и FLOT в результате PSM анализа

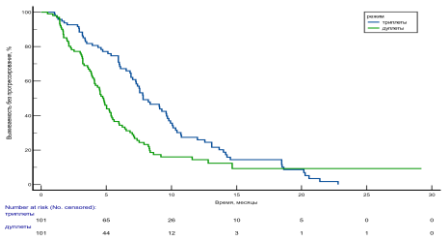
При подгрупповом анализе ОВ выигрыш от назначения режима FOLFIRINOX получили пациенты с исходным функциональным статусом по шкале ECOG = 1 (ОР 0,659, 95%ДИ 0,457-0,952; p=0,026), при статусе ECOG 0 и 2 ни один режим не выиграл, выигрыш от назначения режима FOLFIRINOX получили также пациенты с метастазами в печени (ОР 0,459, 95%ДИ 0,260-0,809; p=0,007), при наличии 1 зоны отдаленного метастазирования (ОР 0,565, 95%ДИ 0,329-0,970; p=0,038), без метастазов в отдаленных лимфоузлах (ОР 0,540, 95%ДИ 0,302-0,965; p=0,038).

В результате проведения многофакторного анализа значимыми независимыми факторами благоприятного прогноза, ассоциированными с ОВ при лечении триплетами в 1-й линии, стали: статус ECOG 0 (ОР 0,607, 95%ДИ 0,403-0,859; p=0,005), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,452, 95%ДИ 0,243-0,842; p=0,012), ХТ 1-й линии в режиме FOLFIRINOX (ОР 0,704, 95%ДИ 0,515-0,963; p=0,028).

Дополнительно проведен сравнительный анализ выживаемости пациентов, получивших в химиотерапии 1-й линии триплеты (FOLFIRINOX+FLOT) или платино-фторпиримидиновые дуплеты. Для PSM анализа отобрана 101 пара пациентов, вошедших в группы сравнения, которые были сбалансированы по основным клинико-морфологическим характеристикам, распространенности процесса. Согласно результатам PSM анализа при назначении в 1-й линии химиотерапии триплеты обладали статистически значимым преимуществом в отношении выживаемости по сравнению с дуплетами как по ОВ (ОР 0,457 95%ДИ 0,319-0,656; p<0,001) (Рисунок 7А), так и по ВБП (ОР 0,579, 95%ДИ 0,422-0,796; p<0,001) (Рисунок 7Б). Медиана ОВ при лечении триплетами составила 12,93 мес. (95%ДИ 6,727-19,133), при применении дуплетов – 8,47 мес. (95%ДИ 6,623-10,317), медианы ВБП – 7,83 мес. (95%ДИ 6,409-9,251) и 4,8 мес. (95%ДИ 4,316-5,284) соответственно.



А.



Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 7 – Кривые выживаемости в результате применения в 1-й линии лечения триплетов или дуплетов при PSM анализе

Подгрупповой анализ ОВ показал, что у пациентов со статусом ECOG 1 (ОР 0,724, 95%ДИ 0,495-1,06; p=0,097) или ECOG 2 (ОР 0,350, 95%ДИ 0,067-1,83; p=0,214), в возрасте ≥ 65 лет (ОР 0,790, 95%ДИ 0,37-1,697; p=0,547), при низкой степени злокачественности опухоли (ОР 1,147, 95%ДИ 0,61-2,146; p=0,669), при поражении отдаленными метастазами более 2 анатомических областей (ОР 0,887, 95%ДИ 0,385-2,040; p=0,777) триплеты не имеют преимуществ по сравнению с дуплетами, которые с равной эффективностью могут быть назначены в 1-й линии ХТ.

В результате многофакторного анализа значимыми независимыми факторами благоприятного прогноза ОВ стали: функциональный статус ECOG 0 (ОР 0,67, 95% ДИ 0,459-0,979; p=0,038), локализация первичной опухоли в желудке, а не в области КЭП (ОР 0,676, 95%ДИ 0,457-0,998; p=0,049), удаление первичной опухоли в анамнезе (ОР 0,425, 95% ДИ 0,275-0,656; p<0,001), назначение триплетов в 1-й линии лечения (ОР 0,44, 95% ДИ 0,299-0,647; p<0,001).

На основании проведенных нами подгрупповых анализов выживаемости, а также многофакторных анализов следует, что показанием для предпочтительного назначения триплетов по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами в ХТ 1-й линии может быть сочетание следующих характеристик:

А – для назначения режима FOLFIRINOX - 1)функциональный статус по шкале ECOG 0-1; 2) возраст пациента моложе 65 лет; 3) локализация опухоли вне зоны кардиоэзофагеального перехода; 4) присутствие неудаленной первичной опухоли; 5) опухоли высокой степени злокачественности; 6) наличие канцероматоза брюшины; 7) наличие метастазов в печени; 8) наличие не более 2 зон отдаленного метастазирования; 9)необходимость достижения длительного и стойкого контроля заболевания;

Б – для назначения режима FLOT – 1) функциональный статус по шкале ECOG 0; 2) возраст пациента моложе 65 лет; 3) локализация опухоли вне зоны кардиоэзофагеального перехода; 4) опухоли высокой степени злокачественности; 5) удаление первичной опухоли в

анамнезе; 6) отсутствие метастазов в печени; 7) наличие метастазов в отдаленных лимфоузлах; 8) наличие 1–2 анатомических областей отдаленного метастазирования; 9) необходимость достижения длительного и стойкого контроля заболевания.

При выборе между трехкомпонентными режимами при функциональном статусе по шкале ECOG 1, наличии метастазов в печени, локализация отдаленных метастазов только не более чем в двух анатомических областях следует отдать предпочтение комбинации FOLFIRINOX.

Пациенты в возрасте 65 лет и старше или при функциональном статусе по шкале ECOG>1, при опухолях низкой степени злокачественности, при локализации первичной опухоли в зоне КЭП, при наличии более 2-х анатомических областей отдаленного метастазирования не выигрывают от назначения трехкомпонентных режимов в ХТ 1-й линии и с равной эффективностью могут получать двухкомпонентные платино-фторпиримидиновые дуплеты.

Отдаленные результаты лечения трастузумабом в комбинации с триплетами или дуплетами в первой линии химиотерапии пациентов с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка

В анализ включено 73 пациента с HER2-позитивным дРЖ в соответствии с критериями включения/невключения, изложенными выше, и получавшими трастузумаб с триплетами или дуплетами с 2017 г. по декабрь 2021 г. Дополнительными критериями включения являлось наличие положительного HER2-статуса опухоли, подтвержденного иммуногистохимическим (ИГХ) методом как 3+ или ИГХ 2+ с наличием амплификации гена *ERBB2* по данным FISH-теста, а также значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) перед началом лечения не менее 50% по данным эхокардиографии, которую выполняли до начала лечения, затем каждые 3 мес. (дополнительно – по клиническим показаниям) до отмены трастузумаба.

Характеристика пациентов в соответствии с полученным режимом приведена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка

Характеристики	Группа 1 Трастузумаб + Дуплет n=33	Группа 2 Трастузумаб + Триплет n=40	p
Пол			
– женщины	9 (27,3)	9 (22,5)	0,638
– мужчины	24 (72,7)	31 (77,5)	
Возраст			
Медиана (min-max)	60 (37 – 73)	57 (26-74)	

Продолжение таблицы 4

< 65	25 (75,8)	33 (82,5)	0,477
≥ 65	8 (24,2)	7 (17,5)	
ECOG			
– 0	12 (36,4)	21 (52,5)	0,168
– 1	20 (60,6)	19 (47,5)	0,264
– 2	1 (3)	0	0,459
Степень злокачественности опухоли			
– низкая	22 (66,7)	21 (52,5)	0,221
– высокая	11 (33,3)	19 (47,5)	
Состояние первичной опухоли			
– удалена	3 (9,1)	4 (10,0)	1,000
– не удалена	30 (91,9)	36 (90,0)	
Количество зон метастазирования			
– 1	7 (21,2)	17 (42,5)	0,054
– ≥2	26 (78,8)	23 (57,5)	
Локализация отдаленных метастазов			
– отдаленные лимфоузлы	18 (54,5)	21 (52,5)	0,862
– брюшина	17 (51,5)	16 (40,0)	0,325
– асцит	11 (33,3)	11 (27,5)	0,589
– печень	12 (36,4)	23 (57,5)	0,072
– легкие	8 (24,2)	6 (15,0)	0,318
– яичники	1 (11,1)	2 (5,0)	1,000
– плеврит	2 (6,1)	4 (10)	0,688
– кости	0	3 (7,5)	0,253
– другое	0	1 (2,5)	1,000
2 линия химиотерапии			
Число пациентов, получивших 2 линию, /число пациентов с прогрессированием болезни, (%)	13/16 (81,3)	21/27 (77,8)	1,000
Медиана наблюдения (min-max), мес.	30,37 (16,823-43,917)	51,27 (46,575-55,965)	-
Причины прекращения 1-й линии терапии			
Плановое с продолжением поддерживающей терапии трастузумабом, n (%)	17 (51,5)	13 (32,5)	-
Прогрессирование, n (%)	16 (48,5)	27 (67,5)	0,100
Токсичность, n (%)	0	0	-
ТЭЛА, n (%)	1	0	-

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

На момент проведения анализа прогрессирование опухоли зарегистрировано у 16 из 33 пациентов, получавших трастузумаб с платино-фторпиримидиновыми дуплетами, и у 27 из 40 пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с химиотерапевтическими триплетами, 2-я линия лечения была назначена соответственно 13/16 (81,3%) и 21/27 (77,8%) пациентов**.**

При анализе эффективности не выявлено преимуществ комбинации трастузумаба с триплетами по сравнению с трастузумабом в комбинации с дуплетами (Таблица 5).

При многофакторном анализе не было идентифицировано ни одного независимого значимого прогностического фактора ОВ.

Таблица 5 – Эффективность комбинации трастузумаба с химиотерапевтическими дуплетами или триплетами в 1-й линии лечения пациентов с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка

Параметр эффективности	Группа 1 Трастузумаб + дуплет (n=33)	Группа 2 Трастузумаб+ триплет (n=40)	p
Объективный ответ, n (%)	17 (51,6)	27 (67,5)	0,165
Стабилизация заболевания, n (%)	10 (30,3)	8 (20)	0,310
Контроль заболевания, n (%)	27 (81,9)	35 (87,5)	0,499
Прогрессирование заболевания, n (%)	2 (6)	3 (5)	1,000
Не оценен	4 (12,1)	2 (5)	0,411
Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП), мес., (95 % ДИ)	11,07 (3,55 – 18,56)	10,32 (9,21 – 11,43)	-
ОР (95%ДИ); Log-Rank p	ОР 1,09 (0,59-2,04); Log-Rank p = 0,775		
1-годичная ВБП, n (%)	6/33 (18,2%)	13/40 (32,5%)	0,200
2-годичная ВБП, n (%)	2/33 (6,1%)	3/40 (7,5%)	1,000
3-годичная ВБП, n (%)	2/33 (6,1%)	2/40 (5%)	1,000
Медиана общей выживаемости (мОВ), мес, (95 % ДИ)	27,23 (16,57 – 37,87)	23,53 (17,67 – 29,39)	-
ОР (95%ДИ); Log-Rank p	ОР 1,39, (0,73-2,65); Log-Rank p = 0,596		
1-годичная ОВ, n (%)	21/33 (63,6%)	30/40 (75%)	0,442
2-годичная ОВ, n (%)	11/33 (33,3%)	14/40 (35%)	0,803
3-годичная ОВ, n (%)	5/33 (15,2%)	6/40 (15%)	0,748

Примечание: ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ОР для ВБП 1,09 (95% ДИ 0,59–2,04), для ОВ 1,39 (95% ДИ 0,73–2,65)

Изучение частоты и клинического значения выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка

Целью исследования являлось определение частоты и прогностической значимости обнаружения диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ) пациентов с

диссеминированным раком желудка. Для достижения цели было поставлено 2 задачи: 1) сравнительный анализ ВБП и ОВ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ДОК в КМ пациентов до начала ХТ; 2) сравнительный анализ ВБП и ОВ в зависимости от динамики ДОК в КМ пациентов на фоне ХТ. Для решения поставленных задач выполняли пункцию КМ пациента до начала первого курса ХТ и после планового окончания ХТ или в случае прогрессирования процесса и перевода на вторую линию лечения.

В 2015 – 2017 гг. в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 в качестве поискового выполнено исследование диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге 43 пациентам HER2-негативным дРЖ, получавших в 1-й линии лечения режим FOLFIRINOX, клинико-морфологические характеристики которых соответствовали таковым всей лечебной группе. Из 43 пациентов 58,1% составляли мужчины, 41,9% – женщины. У 46,5% пациентов опухоль локализовалась в кардиоэзофагеальном отделе, у 53,5% – в остальных отделах желудка. По морфологической структуре (72,1%) преобладали опухоли высокой степени злокачественности, наиболее частой зоной метастазирования была брюшина (55,8%), частота метастазирования в забрюшинные лимфоузлы составила 37,2%, в печень – 34,9%, периферические лимфоузлы – 23,3%, яичники 33,3%, у единичных пациентов отмечено метастатическое поражение легких, костей, поджелудочной железы. Первичная опухоль ранее была удалена у четверти пациентов (25,6%), у 55,8% зарегистрировано не менее 2 анатомических областей отдаленного метастазирования.

При анализе полученного материала наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге (ДОК-КМ+) выявлено у 28/43 (65,1%) больных, отсутствие (ДОК-КМ$^-$) – у 15/43 (34,9%). Сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик пациентов с наличием (ДОК-КМ+) или отсутствием (ДОК-КМ$^-$) ДОК в КМ статистически значимых различий не выявил.

Анализ выживаемости показал статистически значимое (ОР 0,433, 95% ДИ 0,190-0,988; Log-Rank p=0,029) ухудшение ОВ пациентов с ДОК-КМ+ до начала ХТ по сравнению с больными с ДОК-КМ$^-$, медианы ОВ составили соответственно 11,67 мес. (95%ДИ 9,363-13,977) и 22,5 мес. (95%ДИ 15,973-29,027); ВБП при исходном ДОК-КМ+ также была значимо ниже (ОР 0,432, 95%ДИ 0,199-0,939; Log-Rank p=0,037), медианы ВБП составили 6,03 мес. (95%ДИ 2,623-9,437) и 9,2 мес. (95%ДИ 4,478-13,922).

Осуществить забор костного мозга в динамике удалось 32 пациентам, в число которых вошло 17 (53,1%) мужчин и 15 (46,9%) женщин с наличием неудаленной первичной опухоли в 78,1%, с локализацией опухоли в кардиоэзофагеальном переходе у 50% пациентов, гистологически преобладали опухоли высокой степени злокачественности (75%), у большинства пациентов (58,1%) выявлено не менее 2 анатомических областей отдаленного

метастазирования, отдаленные метастазы чаще всего локализовались на брюшине (53,1%) и в забрюшинных лимфоузлах (40,6%), частота метастатического поражения печени составила 28,1%, периферических лимфоузлов – 25%, яичников – 18,8%, у единичных пациентов были метастазы в костях и легких.

Исходно у 20 из 32 пациентов (62,5%) обнаружены диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге (ДОК+), у 12 – исходно они отсутствовали (ДОК$^-$).

После окончания ХТ из 12 исходно ДОК$^-$ случаев ДОК по-прежнему не определялись у 8 и были обнаружены у 4; из 20 исходно ДОК$^+$ случаев у 13 больных продолжали определяться ДОК в КМ, у 7 пациентов – не были выявлены после окончания лечения.

Мы провели сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациентов по ВБП и ОВ. Несмотря на малочисленность выборок, сравнительный анализ выживаемости пациентов различных подгрупп выявил статистически значимые различия в следующих случаях:

1) ВБП (ОР 0,193, 95%ДИ 0,042-0,885; p= 0,019) и ОВ (ОР 0,153, 95%ДИ 0,028-0,848; p= 0,014) пациентов с отсутствием ДОК в КМ до и после ХТ статистически значимо выше, чем у пациентов с исходным отсутствием ДОК в КМ, но появлением их в процессе ХТ: мВБП соответственно 13,03 мес. (95%ДИ 4,759-21,301) и 5,27 мес. (95%ДИ 1,448-9,092), мОВ 22,5 мес. (95%ДИ NA) и 10,33 мес. (95%ДИ 7,010-13,650);

2) в тех случаях, когда до начала ХТ ДОК в КМ были и исчезли после ХТ, ВБП пациентов была значимо выше (ОР 0,247, 95%ДИ 0,077-0,791; p= 0,011) по сравнению с подгруппой пациентов, у которых они сохранялись и после ХТ: мВБП 9,43 мес. (95%ДИ 9,353-9,507) и 5,13 мес. (95%ДИ 2,946-7,314). Значимого увеличения ОВ получить не удалось (ОР 0,602, 95%ДИ 0,204-1,775; p=0,116), несмотря на численную разницу в медианах ОВ, составивших соответственно 20,87 мес. (95%ДИ 15,864-25,876) и 11,67 мес. (95%ДИ 7,752-15,588), очевидно, сказалась малочисленность групп;

3) выживаемость пациентов: как беспрогрессивная (ОР 0,134, 95%ДИ 0,037-0,491; p=0,001), так и общая (ОР 0,268, 95%ДИ 0,072-0,997; p=0,025) с отсутствием ДОК в КМ до и после ХТ была значимо выше выживаемости пациентов с наличием ДОК в КМ до и после ХТ: мВБП 13,03 мес. (95%ДИ 4,759-21,301) и 5,13 мес. (95%ДИ 2,946-7,314), мОВ 22,5 мес. (95% NA) и 11,67 мес. (95%ДИ 7,752-15,588).

Результаты конверсионного лечения больных раком желудка IV стадии

В ретроспективное исследование вошли 55 больных дРЖ, которым после эффективной ХТ в 2010–2022 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России провели хирургическое лечение в объеме резекции желудка/гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией. Оперативное вмешательство старались проводить в радикальном объеме (R0) с полным

удалением всех опухолевых проявлений (NED – no evidence of disease), включая интраоперационное выявление олигометастатической болезни.

На 1-м этапе конверсионного лечения все больные в течение 18 недель получали ХТ триплетами (9 циклов) или дуплетами (9 двухнедельных циклов или 6 трехнедельных циклов). У пациентов с HER2-позитивными опухолями ХТ сочетали с трастузумабом. На 2-м этапе осуществляли динамическое наблюдение; больные с HER2-позитивными опухолями в это время продолжали лечение трастузумабом.

После ХТ у всех верифицирована стойкая полная регрессия отдаленных метастазов или перевод их в резектабельное состояние, признаков прогрессирования заболевания в течение ≥3-х месяцев ни у кого не было. Больным с исходно выявленными метастазами по брюшине или имеющим опухолевые клетки в смывах с брюшины провели повторную лапароскопию через 3 мес. после окончания ХТ. Во всех случаях на мультидисциплинарном консилиуме обсудили возможность радикального хирургического лечения. Адъювантную ХТ не планировали.
На 3-м этапе всем провели хирургическое лечение в максимально возможном объеме.

В исследование включено 33 мужчины и 22 женщины в возрасте от 21 до 77 лет (медиана возраста 50,5 лет), 7 больных (12,72%) были старше 64 лет. У большинства (94,5%) функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 0–1, первичная опухоль локализовалась в теле желудка (51%), при морфологическом исследовании выявлен перстневидноклеточный рак (49,1%), диффузный подтип по классификации Lauren (54,6%). HER2-позитивный статус опухоли диагностирован в 5 (9,1%) случаях. У большинства (61,8%) наблюдалось метастатическое поражение брюшины, у 20% диагностированы метастазы в забрюшинных лимфоузлах, у 10,9% – в периферических лимфоузлах, у 18,18% – в печени, у 12,73% женщин – в яичниках. В 40% случаев отдаленные метастазы выявлены в 1 анатомической области, в 47,3% – в 2 областях, в 12,7% – в 3 и более областях. Лекарственное противоопухолевое лечение 1-й линии триплетами получил 41 пациент, из них по схеме FOLFIRINOX – 19 (34,5%) больных, FLOT/mDCF – 22 (40%), дуплетами (XELOX, mFOLFOX6) – 14 (25,5%) больных.

Хирургическое лечение в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией выполнили 36 (65,5%) больным, одновременно с которой выполнили расширенную забрюшинную лимфаденэктомию у 5 (9%), резекцию печени – у 2 (3,7%), двухстороннюю тубоовариоэктомию – у 8 (14,5%), резекцию соседних органов – у 4 (7,3%). Полное удаление всех опухолевых проявлений (NED) удалось выполнить 53 (96,3%) пациентам, одного (1,85%) прооперировали в объеме R1 и одного (1,85%) – в объеме R2.

Оценка степени лечебного патоморфоза по Mandard соответствовала TRG1-2 у 19 больных, TRG3-5 – у 13. Полную регрессию верифицировали у 32 из 34 пациентов с

метастатическим поражением брюшины, у всех больных с асцитом, у 5 из 11 пациентов с метастазами в забрюшинных лимфоузлах и у всех с метастазами в периферических лимфоузлах. У 8 женщин с метастазами в яичниках достигнута стабилизация процесса, у 1 эффект не оценен, так как двухстороннюю тубоовариоэктомию выполнили непосредственно перед началом ХТ.

Медиана ОВ с момента начала лекарственного лечения составила 29,33 мес. (95% ДИ 21,249 – 37,411) при 1-годичной выживаемости 85,5%, 3-годичной – 25,5%, 5-летней – 9,1%. Медиана ВБП составила 18,5 мес. (95% ДИ 14,157 – 22,843), 1-, 3– и 5-летние показатели ВБП – соответственно 70,9%, 9,1% и 3,6%. Медиана бессобытийной выживаемости составила 9,8 мес. (95% ДИ 5,317 – 14,283). Медиана послеоперационной ОВ – 20,47 мес. (95% ДИ 14,022 – 26,918).

Анализ выживаемости в зависимости от HER2-статуса дРЖ не выявил статистически значимых различий – ОВ (ОР 0,860, 95%ДИ 0,262-2,820; Log rank p=0,758), ВБП (ОР 0,960, 95%ДИ 0,294-3,137; Log rank p=0,946). Медиана ОВ при HER2-негативном статусе опухоли составила 29,33 мес. (95% ДИ 21,67 – 36,99), 1-, 3– и 5-летняя выживаемость соответственно 86%, 24% и 10%, у пациентов с HER2-позитивными опухолями аналогичные показатели составили 16,4 мес. (95% ДИ 0,00 – 44,016), 1-, 3– и 5-летняя выживаемость – 80%, 40% и 0, соответственно (p=0,758). Медиана ВБП у пациентов с HER2-негативным дРЖ составила 18,5 мес. (95% ДИ 14,146 – 22,854), 1-годичная выживаемость – 74%, 3-годичная – 8% и 5-летняя – 4%, при HER2-позитивном статусе мВБП была 11,73 мес. (95% ДИ 10,313 – 13,147), 1-, 3– и 5-летняя выживаемость – 40%, 20% и 0, соответственно (p=0,95).

Для определения порогового значения продолжительности интервала времени между окончанием ХТ и проведением хирургического лечения мы воспользовались ROC-анализом, который показал, что минимально допустимый срок хирургического вмешательства после окончания 1-й линии ХТ составляет 3,4 мес. [чувствительность 72%, специфичность 64,4%, площадь под кривой 0,716 (95% ДИ 0,628-0,856); p=0,039]. При выполнении оперативного лечения более чем через 3,4 мес. после окончания ХТ ОВ пациентов была значимо выше (ОР 0,344, 95%ДИ 0,130-0,910; p=0,039) при мОВ 52,37 мес. (95%ДИ 26,777-77,963), при меньшем значении контрольного интервала – 27,33 мес. (95%ДИ 19,986-34,674).

В результате проведения многофакторного регрессионного анализа Кокса в качестве независимых благоприятных прогностических факторов ОВ выделены:

1) неперстневидноклеточный гистологический вариант РЖ по сравнению с перстневидно-клеточным (ОР 0,188, 95%ДИ 0,055-0,646; p=0,008), медианы ОВ 37,87 мес. (95%ДИ 24,752-50,988) и 19,1 мес. (95%ДИ 10,662-27,538) соответственно;

2) отсутствие лимфоваскулярной инвазии в первичной опухоли по сравнению с ее наличием (ОР 0,356, 95%ДИ 0,157-0,804; p=0,028) при мОВ 35,4 мес. (95%ДИ 22,508–48,292) и 16,97 мес. (95%ДИ 9,616–4,324);

3) химиотерапия в режиме FOLFIRINOX по сравнению с режимами FLOT/mDCF (ОР 0,308, 95%ДИ 0,121-0,784; p=0,021);

4) продолжительность контрольного интервала времени (от даты окончания ХТ до даты циторедуктивной операции) более 3,4 мес. (ОР 0,344, 95%ДИ 0,130-0,910; p=0,039) с мОВ соответственно 52,37 мес. (95%ДИ 26,777-77,963) и 27,33 мес. (95%ДИ 19,986-34,674).

Выделенные при однофакторном анализе параметры, такие как полный или почти полный (TRG-1+TRG-2) лечебный патоморфоз, отсутствие клинически определяемого асцита по данным многофакторного анализа значимого независимого влияния на ОВ не оказывали.

Проведенный нами анализ частоты прогрессирования болезни после конверсионного лечения в исходных очагах метастазирования показал, что асцит вновь развивался у 20% больных, метастазы на брюшине – у 24,1%, метастазы в печени – у 42,8%, метастазы в забрюшинных лимфоузлах – у 100%, метастазы в надключичных лимфоузлах не возникали.

Изучение эффективности реинтродукции режима первой линии химиотерапии во второй при диссеминированном раке желудка

Тактику реинтродукции режима 1-й линии мы начали применять с конца 2012-начала 2013 г. для пациентов, не вошедших в научные протоколы исследования. Реинтродукцию режима 1-й линии ХТ назначали при регистрации прогрессирования заболевания не менее чем через 3 мес. после окончания ХТ 1-й линии, согласно критерию Okines et al., при отсутствии резидуальной токсичности 1-й линии терапии, препятствующей повторному назначению режима в полном составе. Если по каким-либо причинам применение хотя бы одного из препаратов было невозможно (например, при стойкой полинейропатии 2 ст. схема FOLFIRINOX де-эскалировалась до режима FOLFIRI), пациента в анализ не включали.

Если в процессе ХТ 1-й линии выполняли редукцию доз препаратов, входящих в схему лечения, то реинтродукцию режима выполняли в редуцированных дозах, соответствующих таковым при проведении 1-й линии.

Результаты анализа эффективности реинтродукции режима химиотерапии первой линии

В анализ включено 48 пациентов с дРЖ, получивших в качестве 2-й линии реинтродукцию режима 1-й линии после регистрации прогрессирования заболевания. Выживаемость без прогрессирования от начала ХТ 1-й линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины обозначена нами как ВБП-1, (от начала ХТ 2-й линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины – как ВБП-2, ОВ с момента

начала 1-й линии ХТ до смерти от любой причины – как ОВ-1, с начала 2-й линии ХТ до смерти от любой причины – как ОВ-2.

Подавляющее большинство пациентов находились в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-1 у 93,7%), были моложе 65 лет (81,3%), с локализацией первичной опухоли в области КЭП (72,9%), первичная опухоль была удалена только у 18,8% пациентов. По морфологической структуре преобладали опухоли высокой степени злокачественности (70,8%). Морфологический подтип опухоли по классификации Lauren оценен у 26 больных, из них диффузный подтип составил 65,4%. Метастатическое поражение 1-2 анатомических зон отмечено у 70,8% пациентов, 3-х и более – у 29,2%. Наиболее частой зоной метастазирования была брюшина (62,5%), асцит выявлен в 27,1% случаев, частота поражения отдаленных лимфатических узлов составила 45,8%, печени – 27,1%, яичников – 16,7%. В 1-й линии лечения триплеты получили 38 пациентов (79,1%), режим mFOLFOX6 – 10 (20,8%).

Медиана интервала наблюдения с момента окончания ХТ 1-й линии составила 6,9 мес. (95%ДИ 2,13-45,87): при ХТ триплетами – 6,2 мес. (95%ДИ 2,13-45,87), дуплетами – 10,92 мес. (95%ДИ 5,93-29,1), Частота достижения объективного ответа на 1-й линии достигла 64,6% при частоте полных ответов – 8,3% и частоте контроля заболевания 100%, мВБП-1 составила 10,57 мес. (95%ДИ 9,846 – 11,294), мОВ – 1 (с момента начала ХТ 1-й линии) – 31,33 мес. (95%ДИ 26,1 – 36,57).

В результате реинтродукции режима у одного из 48 пациентов отмечен полный ответ (2,1%), у 22 – частичный (45,8%), в итоге ЧОО составила 47,9%, стабилизация заболевания достигнута у 19 (39,6%,), контроль заболевания – у 42 (87,5%), прогрессирование заболевания зарегистрировано у 6 (12,5%) пациентов, мВБП – 2 составила 6,8 мес. (95%ДИ 6,393 – 7,207), мОВ-2 – 13,47 мес. (95%ДИ 11,066 – 15,874). Основным видом токсичности была периферическая полинейропатия, которая стала причиной отмены лечения у 1 пациента после проведения 7 циклов и редукции доз препаратов у 8 пациентов.

Пороговое значение длительности интервала наблюдения после окончания ХТ 1-й линии, рассчитанное на основании данных, полученных при ROC-анализе, оказалось равным 4,12 мес.: чувствительность – 90,1%; специфичность – 73,3%. Площадь под кривой ROC AUC – 0,864 (качество модели очень хорошее) $p<0,001$. При длительности интервала наблюдения менее 4,12 мес. мОВ пациентов составила 24,33 мес. (95%ДИ 16,02-32,63), при интервале наблюдения 4,12 мес. и более мОВ достигла 33,67 мес. (95%ДИ 25,73-36,93); (ОР 0,438, 95%ДИ 0,195-0,981; $p=0,006$).

При многофакторном анализе независимыми благоприятными прогностическими факторами ОВ стали статус ECOG 0-1 (ОР 0,170, 95%ДИ 0,043-0,667; $p=0,011$) и длительность

интервала времени от окончания ХТ 1-й линии до прогрессирования заболевания не менее 4,12 мес. (ОР 0,148, 95%ДИ 0,035-0,638; p=0,010).

Анализ результатов наблюдательного исследования лекарственной терапии второй линии с включением рамуцирумаба при диссеминированном раке желудка

В окончательный анализ результатов наблюдательного исследования лекарственной терапии 2-й линии с включением рамуцирумаба вошло 163 пациента с дРЖ в возрастном диапазоне от 20 до 78 лет, у 17,2% из которых отмечен ECOG 2, ECOG 0 – у 27 (16,5%). У пациентов преобладали опухоли высокой степени злокачественности (n=129/79,1%), у большинства больных (93/57,0%) первичная опухоль не была удалена. Наиболее частой зоной отдаленного метастазирования была брюшина – 102 пациента (62,6%), наличие асцита отмечено в 75 случаях (46%), метастазы в печени зафиксированы у 45 больных (27,6%), метастазы в забрюшинных лимфоузлах – у 62 (38%). Распространенность опухолевого процесса была довольно значительной с поражением 3 и более зон отдаленного метастазирования у 55 (33,8%) больных.

В составе 1-й линии ХТ 73 (44,8%) получали триплеты, дуплеты были назначены 83 (50,9%), моноХТ – 7 (4,3%). У трети больных (52/163 -31,9%) в состав ХТ 1-й линии включены таксаны, наибольшее число больных, получивших таксаны в 1-й линии (27/42=64,1%), отмечено в группе лечения рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI (Р + FOLFIRI). Комбинация Р + FOLFIRI была назначена 42 пациентам, рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом – 104 больным, рамуцирумаб в монорежиме получили 17 пациентов.

Эффективность лечения различными схемами с включением рамуцирумаба приведена в таблице 6.

Таблица 6 – Эффективность рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка

Параметры эффективности	Режим лечения		
	Р + Пакли (n=104)	Р + FOLFIRI (n=42)	Р в монорежиме (n=17)
Полный ответ, n (%)	4 (3,8)	2 (4,8)	0
Частичный ответ, n (%)	21 (20,2)	9 (21,4)	0
Объективный ответ, n (%)	25 (24,0)	11 (26,2)	0
Стабилизация заболевания, n (%)	55 (52,9)	26 (61,9)	8 (47,1)
Контроль заболевания, n (%)	80 (76,9)	37 (88,1)	8 (47,1)
Прогрессирование заболевания, n (%)	19 (18,3)	5 (11,9)	7 (41,2)
Не оценен, n (%)	5 (4,8)	0	2 (11,8)
мВБП, мес.(95% ДИ)	6,1 (5,0-7,1)	7,5 (6,9– 8,6)	2,2 (1,7– 2,9)
1-годичная ВБП, %	23	25	0

Продолжение таблицы 6

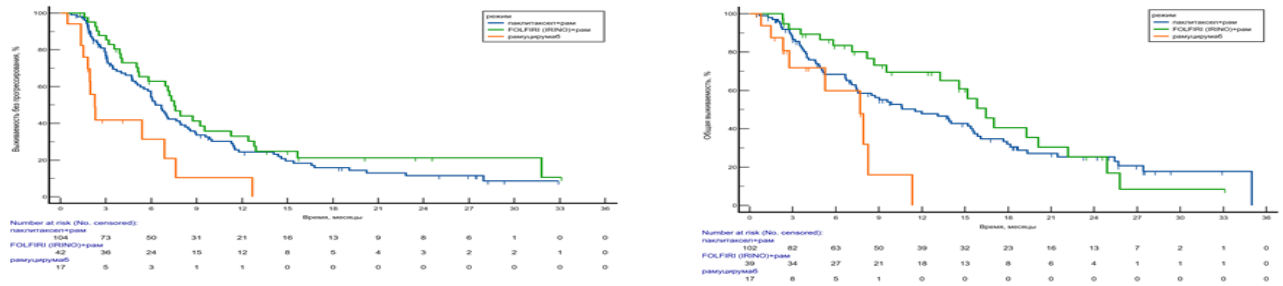
мОВ, мес. (95% ДИ)	10,6 (5,9-15,3)	13,3 (8,6-17,8)	5,6 (2,7-8,7)
1-годичная ОВ, %	47	51	0
2-годичная ОВ, %	25	16	0

Примечание: Р – рамуцирумаб; Пакли – паклитаксел; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Параметры выживаемости пациентов, получивших в терапии 2-й линии комбинации рамуцирумаба с паклитакселом или рамуцирумаба с режимом FOLFIRI, не различались: ОВ – ОР 0,804 (95% ДИ: 0,496-1,303) p=0,376. ВБП - ОР 0,788 (95%ДИ: 0,521-1,194) p=0,261.

При сравнении параметров выживаемости трех групп наиболее низкой была выживаемость при монотерапии рамуцирумабом: ВБП – ОР 1,445 (95%ДИ: 0,973-2,146); Log-Rank p=0,068; ОВ – ОР 1,717 (95%ДИ 1,294-2,279); Log-Rank p<0,001 (Рисунок 8).

Из 163 пациентов третью и последующие линии лечения получило только 22 пациента (13,5%).



А. Б.

А – выживаемость без прогрессирования; Б – общая выживаемость

Рисунок 8 – Кривые выживаемости при терапии 2-й линии рамуцирумабом в монорежиме или в комбинации с химиотерапией

Оценка специфической токсичности рамуцирумаба

Токсичность оценена по данным медицинской документации у всех 163 пациентов. К специфической токсичности лечения (Таблица 7) отнесены нежелательные явления, присущие ингибиторам неоангиогенеза и связанные, по мнению врачей, с рамуцирумабом.

Лидирующую позицию среди побочных эффектов занимала артериальная гипертензия, зафиксированная в 111 (68,1%) случаях с превалированием 1 и 2 степени тяжести, которая, как правило, поддавалась лекарственному контролю при подборе адекватной антигипертензивной терапии. Клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 7 (4,3%) пациентов при терапии Р+Пакли (у 4/3,8%) или Р+FOLFIRI (у 3/7,1%). Гораздо чаще пациентов беспокоили поддающиеся коррекции периодические кровянистые выделения из носа,

отмеченные 35 (33,7%) больными при лечении Р+Пакли, 26 (61,9%) пациентами при терапии Р+FOLFIRI и 3 (17,6%) – при монотерапии Р. Во всей группе лечения эпистаксис зафиксировали суммарно 64 (39,2%) пациента. Кровоточивость десен отмечена у 25 (15,3%) больных, из них у 20 (19,2%) – при лечении Р+Пакли, у 5 (11,9%) – на фоне терапии Р+FOLFIRI. Данные нежелательные явления не явились причиной прекращения лечения.

Таблица 7 – Специфические нежелательные побочные явления рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с химиотерапией во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Нежелательное явление	Режим лечения			Всего n=163
	Р+Пакли (n =104)	Р+FOLFIRI (n = 42)	Р, монорежим (n = 17)	
Артериальная гипертензия: n (%)				
– любой степени тяжести	85 (81,7)	23 (54,7)	3 (17,6)	111 (68,1)
– 1 степени тяжести	54 (51,9)	11 (26,2)	0	65 (39,8)
– 2 степени тяжести	28 (26,9)	11 (26,2)	3 (17,6)	42 (25,8)
– 3 степени тяжести	2 (1,9)	1 (2,4)	0	3 (1,84)
– 4 степени тяжести	0	0	0	0
– 5 степени тяжести	1 (1,0)	0	0	1 (0,61)
Кровотечение 3-4 степени тяжести, n (%)	4 (3,8%)	3 (7,1%)	0	7 (4,3%)
Эпистаксис, n (%)	35 (33,7)	26 (61,9)	3 (17,6)	64 (39,2)
Кровоточивость десен, n (%)	20 (19,2)	5 (11,9)	0	25 (15,3)
ДВС синдром, n (%)	2 (1,9)	0	0	2 (1,22)
Протеинурия более 1 г/л, n (%),	6 (5,8)	0	2 (11,7)	8 (4,9)
ТЭЛА, n (%)	3 (2,9)	2 (4,8)	0	5 (3,06)
Тромбоз 3-4 степени тяжести, n (%)	3 (2,9)	2 (4,7)	0	5 (3,06)
Перфорация 3-4 степени тяжести, n (%)	1 (1,0)	3 (7,1)	0	4 (2,45)
Ишемический инсульт, n (%)	1 (1,0)	0	0	1 (0,61)
Прекращение лечения из-за токсичности, n (%)	10 (9,6)	5 (11,9)	0	15 (9,2)

Примечание: мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ОР – отношение рисков: 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Причинами прекращения лечения Р+Пакли у 10 (9,6%) пациентов стал некупируемый гипертонический криз (у 1 больного), желудочное кровотечение (у 4 пациентов), перфорация желудка у 1 (1,0%) больных, ишемический инсульт у 1 пациента, ТЭЛА – у 3 пациентов. Терапия Р+FOLFIRI была прекращена из-за токсичности 5 больным (11,9%): 3 – вследствие перфорации желудка, 2 – вследствие желудочного кровотечения.

В результате проведения многофакторного анализа в качестве значимых независимых факторов благоприятного прогноза идентифицирован возраст 65 лет и старше (ОР 0,542, 95%ДИ 0,302–0,971; p=0,008) и время до прогрессирования болезни на терапии 1-й линии более 4-х мес. (ОР 0,161, 95%ДИ 0,105–0,246; p<0,0001).

Результаты оценки отдаленных результатов лечения комбинаций рамуцирумаба с паклитакселом или с режимом FOLFIRI во второй линии терапии после доцетаксел-содержащей химиотерапии первой линии

Доцетаксел входил в режим 1-й линии лечения у 46 больных: 19 из 104 – в группе Пакли+Р и 27 из 42 – в группе FOLFIRI+Р. Большинству пациентов (69,6%) в 1-й линии лечения был назначен режим FLOT, 17,4% – получали ХТ в режиме DCF, другие комбинации с доцетакселом получило 6 пациентов (13,0%). Базовые клинико-морфологические характеристики пациентов двух групп были сопоставимы.

Оценка результатов лечения проведена у всех 27 больных в группе лечения FOLFIRI+Р и у 19 пациентов из группы лечения Пакли+Р, из которых 4 выбыли из-под наблюдения до первого контрольного обследования. Согласно результатам сравнительного анализа статистически значимых различий в отдаленных результатах лечения двух групп пациентов не получено: ВБП (ОР 0,97, 95% ДИ 0,49–1,91; p=0,94) и ОВ (ОР 0,646. 95% ДИ 0,284-1,472; p=0,299). Медианы ВБП для групп Пакли+Р и FOLFIRI+Р составили 7,9 мес. (95%ДИ 6,2-9,7) и 7,1 мес. (95%ДИ 4,3-9,9), медианы ОВ – 18,1 мес. (95%ДИ 15,1-21,2) и 15,8 мес. (95%ДИ 12,1-19,5), соответственно.

Результаты оценки отдаленных результатов лечения комбинаций рамуцирумаба с паклитакселом или с режимом FOLFIRI во второй линии терапии при доцетаксел резистентном диссеминированном раке желудка

На следующем этапе из группы пациентов, получавших доцетаксел в составе 1-й линии химиотерапии, мы отобрали пациентов с клиническими признаками развития резистентности к режиму 1-й линии в соответствии с критериями Okines A.F., et al: прогрессирование заболевания на фоне проведения 1-й линии ХТ или адъювантной ХТ или регистрация прогрессирования заболевания в первые 3 мес. после окончания 1-й линии ХТ или в первые 6 мес. после окончания адъювантной ХТ. В группе лечения Рам+Пакли таких пациентов было 14, в группе Рам+FOLFIRI – 20.

Базовые клинико-морфологические характеристики пациентов двух групп в большинстве своем были сбалансированы. Некоторый дисбаланс отмечен в отношении возрастного состава и локализации первичного очага: медиана возраста в группе Р+Пакли составила 40,5 лет против 53,0 лет в группе Р+FOLFIRI (p=0,03), соотношение частоты

локализации первичной опухоли в зоне КЭП и в других отделах желудка: у пациентов группы Р+Пакли – 7,1% и 92,9%, в группе Р+FOLFIRI – 30% и 70% (p=0,031), соответственно.

Полученные результаты применения режимов были сопоставимы как по ВБП (ОР 0,990, 95%ДИ 0,45-2,18; p=0,980), так и по ОВ (ОР 0,698, 95%ДИ 0,27-1,82; p=0,461), медианы ВБП и ОВ составили в группе Р+Пакли 7,7 мес. (95%ДИ 6,2-9,1) и 17,9 мес. (95%ДИ 13,7-22,1), в группе Р+FOLFIRI - 7,2 мес. (95%ДИ 6,4-7,9) и 17,0 мес. (95%ДИ 13,7 -20,4), соответственно.

Выводы

1. Согласно полученным результатам, при диссеминированном HER2 негативном раке желудка комбинация FOLFIRINOX является эффективным режимом 1-й линии с достижением мВБП – 8,33 мес., мОВ – 13,7 мес., 1-годичной ОВ – 53,2% и по данным PSM (propensity score matching) сравнительного анализа обладает значимым преимуществом по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами как в отношении ОВ (ОР 0,37; 95% ДИ 0,24-0,55; Log-Rank p<0,0001), так и в отношении ВБП (ОР 0,51; 95% ДИ 0,36-0,72; Log-Rank p<0,0001).

2. При назначении в 1-й линии химиотерапии режим FOLFIRINOX не имеет преимуществ по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами в отношении ОВ у пациентов со статусом ECOG 2 (ОР 0,278; 95%ДИ 0,067 – 1, 127; p=0,073), при опухолях низкой степени злокачественности (ОР 0,719; 95% ДИ 0,348 – 1, 489; p=0,375), при локализации первичной опухоли в области кардиоэзофагеального перехода (ОР 0,590; ; 95%ДИ 0,236-1,472; p=0,258), при наличии более 2 зон отдаленного метастазирования (ОР 0,599, 95% ДИ 0,214 – 1,677; p=0,329).

3. При назначении комбинации FLOT в 1-й линии химиотерапии пациентам с диссеминированным раком желудка мВБП составила 7,13 мес., мОВ – 11,73 мес., 1-годичная ОВ – 43,3%, значимо превосходя платино-фторпиримидиновые дуплеты по данным сравнительного PSM анализа как по ОВ (ОР 0,59, 95%ДИ 0,39-0,89; Log-Rank p=0,012), так и по ВБП (ОР 0,59, 95%ДИ 0,39-0,88; Log-Rank p=0,008).

4. По сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами назначение режима FLOT в химиотерапии 1-й линии предпочтительно у пациентов со статусом ECOG=0 (ОР 0,152; 95% ДИ 0,046-0,501; p=0,002), моложе 65 лет (ОР 0,628; 95% ДИ 0,401 – 0,981; p=0,041), с опухолями высокой степени злокачественности (ОР 0,532; 95%ДИ 0,325-0,870; p=0,012), при отсутствии метастазов в печени (ОР 0,551; 95% ДИ 0,333 – 0,911; p=0,020), канцероматоза брюшины (ОР 0,461; 95%ДИ 0,226-0,938; p = 0,033), асцита (ОР 0,587; 95%ДИ 0,385-0,895; p=0,013), при наличии метастазов в отдаленных лимфоузлах (ОР 0,443; 95%ДИ 0,251-0,783; p=0,005), при количестве зон отдаленного метастазирования более одной (ОР 0,473; 95% ДИ 0,278 – 0,806; p=0,006).

5. Назначение триплетов в 1-й линии химиотерапии обладает значимым преимуществом по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами в отношении ОВ (ОР 0,457 95%ДИ 0,319-0,656; p<0,001), способствуя значимому увеличению ОВ у пациентов со статусом ECOG 0 (ОР 0,291; 95% ДИ 0,144-0,59; p=0,001), в возрасте моложе 65 лет (ОР 0,542; 95% ДИ 0,382-0,77; p=0,001), при опухолях высокой степени злокачественности (ОР 0,465; 95% ДИ 0,32-0,675; p<0,001), при неудаленной первичной опухоли (ОР 0,526; 95%ДИ 0,36-0,765; p=0,001), при локализации отдаленных метастазов в одной анатомической области (ОР 0,,601; 95% ДИ 0,368-0,98; p=0,041), вне зависимости от расположения отдаленных метастазов,. Пациентам старше 65 лет со статусом ECOG 2, с опухолями низкой степени злокачественности и поражением отдаленными метастазами более 1 анатомической зоны следует назначать платино-фторпиримидиновые дуплеты.

6. Назначение режима FOLFIRINOX по сравнению с режимом FLOT предпочтительнее при статусе ECOG 1 (ОР 0,659; 95% ДИ 0,457-0,952; p=0,026), при метастатическом поражении печени (ОР 0,459; 95% ДИ 0,260-0,809; p=0,007), при отсутствии метастазов в отдаленных лимфоузлах (ОР 0,540; 95% ДИ 0,302-0,965; p=0,038), при локализации отдаленных метастазов в 1 анатомической области (ОР 0,565; 95% ДИ 0,329-0,970; p=0,038).

7. Применение трастузумаба в комбинации с химиотерапевтическими триплетами не повышает эффективность лечения по сравнению со стандартной комбинацией трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами: ЧОО составила 51,6% и 67,5% (p=0,165), медианы ВБП – 11,07 мес. и 10,32 мес. (ОР 1,09; 95%ДИ 0,59-2,04; Log Rank p = 0,775), мОВ –27,23 мес. и 23,53 мес. (ОР 1,39; 95%ДИ 0,73-2,65; Log Rank p = 0,596), соответственно, в связи с чем комбинация трастузумаба с химиотерапевтическими триплетами не может быть рекомендована для практического применения.

8. Изучение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка выявило их наличие у 62,5% больных и ассоциацию их наличия и динамики на фоне химиотерапии с выживаемостью пациентов. Исходное наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов или их появление на фоне лечения является негативным прогностическим фактором ВБП и ОВ и может служить маркером субклинической распространенности опухолевого процесса и его динамики на фоне лечения.

9. Тактика конверсионного лечения применима у небольшого числа пациентов с диссеминированным раком желудка и позволяет добиться существенного увеличения ОВ [мОВ 29,33 мес. (95% ДИ 21,249 –37,411)] при условии полной и стойкой регрессии отдаленных метастазов в течение более 3,4 мес. после завершения 1-й линии лекарственной терапии и возможности полного удаления всех опухолевых проявлений.

10. Согласно данным ретроспективного анализа тактика реинтродукции режима 1-й линии в качестве химиотерапии второй линии при диссеминированном раке желудка эффективна (ЧОО составила 47,9%, частоты контроля заболевания –87,5%, мВБП-2 – 6,8 мес., мОВ – 31,33 мес. от начала 1-й линии и 13,47 мес. от начала реинтродукции) при отсутствии прогрессирования заболевания минимум в течение первых 4,12 мес. после окончания химиотерапии 1-й линии.

11. Согласно результатам многоцентрового наблюдательного исследования применение рамуцирумаба во 2-й линии лечения в монорежиме позволило добиться стабилизации заболевания в 47,1%, мВБП – 2,2 мес., мОВ – 5,6 мес., при назначении рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом – ЧОО – 24%, контроля заболевания – в 76,9%, мВБП – 6,1 мес., мОВ – 10,6 мес., что подтверждает данные международных исследований.

12. Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка является альтернативой комбинации рамуцирумаба с паклитакселом (ЧОО - 26,2%, контроль заболевания – 88,1%, мВБП - 7,5 мес., мОВ – 13,3 мес.) и может быть назначена вне зависимости от наличия или отсутствия полинейропатии. При этом обе комбинации обладают равной эффективностью в отношении выживаемости после доцетаксел – содержащей 1-й линии лечения (ВБП – ОР 0,97, 95% ДИ 0,49-1,91; p= 0,94; ОВ – ОР 0,646. 95% ДИ 0,284-1,472; p=0,299) и при доцетаксел-резистентных формах (ВБП ОР 0,990, 95%ДИ 0,45-2,18; p=0,980; ОВ – ОР 0,698, 95%ДИ 0,27-1,82; p=0,461).

Практические рекомендации

1. При выборе между назначением химиотерапевтических триплетов или дуплетов в 1-й линии лечения пациентов с HER2-негативным дРЖ назначение платино-фторпиримидиновых дуплетов предпочтительно пациентам в возрасте 65 лет и старше, пациентам с функциональным статусом по шкале ECOG>1, при опухолях низкой степени злокачественности, при локализации первичной опухоли в зоне кардиоэзофагеального перехода, при наличии более 2-х анатомических областей отдаленного метастазирования.

2. При выборе между трехкомпонентными режимами 1-й линии лечения пациентов с HER2-негативным дРЖ назначение комбинации FOLFIRINOX является предпочтительным пациентам моложе 65 лет с функциональным статусом по шкале ECOG 0-1, с неудаленной первичной опухолью высокой степени злокачественности, локализующейся в области желудка, при наличии метастазов в печени, канцероматоза брюшины, с поражением отдаленными метастазами не более 1 анатомической области, при необходимости достижения максимального противоопухолевого эффекта.

3. При выборе между трехкомпонентными режимами 1-й линии лечения пациентов с HER2-негативным дРЖ назначение режима FLOT является предпочтительным для пациентов

моложе 65 лет с функциональным статусом по шкале ECOG 0, с удаленной первичной опухолью высокой степени злокачественности, локализовавшейся в области желудка, при отсутствии метастазов в печени, наличии метастазов в отдаленных лимфоузлах, при наличии 1-2 анатомических областей отдаленного метастазирования и необходимости достижения максимального противоопухолевого эффекта.

4. Для лечения пациентов с HER2– позитивным дРЖ по-прежнему рекомендуется комбинация трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами, комбинация трастузумаба с химиотерапевтическими триплетами не является более эффективной.

5. Для пациентов с дРЖ и ограниченным метастазированием (1-2 зоны) при полной регрессии отдаленных метастазов на фоне химиотерапии на срок более 3,4 мес. после окончания химиотерапии, при отсутствии признаков прогрессирования заболевания и возможности полного удаления всех опухолевых проявлений рекомендуется рассмотреть вопрос о выполнении хирургического лечения.

6. В случае регистрации прогрессирования дРЖ через 4,12 и более месяцев после окончания химиотерапии 1-й линии в качестве 2-й линии химиотерапии возможно назначение того же режима.

7. При доцетаксел резистентных вариантах дРЖ назначение рамуцирумаба с паклитакселом во 2-й линии лечения является эффективным режимом, назначение которого лимитирует наличие полинейропатии.

8. Альтернативной равноэффективной комбинации рамуцирумаба с паклитакселом во 2-й линии лечения является комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI, которая может быть назначена вне зависимости от наличия или отсутствия полинейропатии.

9. Комбинации рамуцирумаба с паклитакселом и рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка обладают равной эффективностью после доцетаксел-содержащей 1-й линии, включая и доцетаксел-резистентные формы заболевания, и являются взаимозаменяемыми с учетом наличия или отсутствия полинейропатии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Химиотерапия по-прежнему является базовой составляющей первой линии лекарственной терапии, которая играет важную роль в определении дальнейшей судьбы пациентов. Продолжительность контроля заболевания в результате ХТ первой линии предопределяет выживаемость пациента на последующих линиях лечения. В связи с этим, а также с учетом ограниченного числа эффективных препаратов важен поиск эффективных комбинаций. Результаты, полученные при ретроспективном сравнительном анализе эффективности режима FOLFIRINOX и платино-фторпиримидиных дуплетов при HER2-

негативном диссеминированном раке желудка, свидетельствуют о перспективности сравнительного изучения эффективности двух комбинаций в рамках рандомизированного исследования для определения целесообразности назначения триплета в первой линии лечения. Такое исследование было организовано, в настоящее время подводятся его результаты. Для разрешения противоречий между результатами рандомизированных исследований из разных стран по эффективности триплетов с доцетакселом в сравнении с платино-фторпиримидиновыми дуплетами в 1-й линии лечения целесообразна организация собственного рандомизированного исследования III фазы на российской популяции больных. Наиболее эффективным направлением является поиск новых клеточных мишеней и синтез таргетных препаратов к ним.

При диссеминированном HER2-позитивном раке желудка эскалация двухкомпонентного режима химиотерапии до трехкомпонентного в комбинации с трастузумабом не привела к повышению эффективности лечения. С учетом бурного развития онкоиммунотерапии перспективно изучение эффективности добавления различных ингибиторов контрольных точек к комбинации трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами и выделение подгрупп пациентов, для которых подобный подход будет наиболее эффективным. Перспективным также является создание и изучение новых противоопухолевых конъюгатов, включающих моноклональные антитела и высокотоксичный химиопрепарат, разработка которых в настоящее время активно проводится.

Полученные данные о высокой частоте встречаемости диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка и их динамике на фоне лечения свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения ДОК в КМ и их динамики на фоне лечения у пациентов с распространенным и локализованным РЖ как прогностического и мониторингового маркера эффективности и радикальности лечения с определением оптимальной частоты забора КМ на фоне лечения для раннего выявления прогрессирования заболевания и смены режима терапии, дальнейшее исследование ДОК в КМ на фоне современной таргетной и иммунотерапии. На наш взгляд, перспективно также исследование ДОК в КМ параллельно с одновременным определением циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов до начала и в процессе лечения, сопоставление полученных данных для определения их конкордантности как диагностического и мониторингового маркера.

Активное изучение новых таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек способствует дальнейшему повышению эффективности противоопухолевой терапии, что способствует повышению интереса к роли хирургического лечения при диссеминированном раке желудка. Все большее число работ свидетельствует о возможности значимого увеличения выживаемости пациентов после хирургического удаления всех опухолевых проявлений после

эффективной лекарственной терапии. Четкие показания к оперативному вмешательству еще не разработаны, что в совокупности с обнадеживающими результатами делает направление исследования в отношении конверсионного лечения крайне перспективным. Сложность заключается в редкости подобных ситуаций, что является препятствием для организации рандомизированных исследований.

Проблема реинтродукции режима 1-й линии при различных злокачественных опухолях постоянно обсуждается в научной литературе, основанием служит ограниченность возможностей противоопухолевой лекарственной терапии, что является также препятствием для развития лекарственной терапии 2-й и последующих линий. Появление новых противоопухолевых препаратов и комбинаций открывает новые перспективы в лечении онкологических пациентов, разработке новых подходов к изучению их эффективности, последовательности назначения и повторного применения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эффективность рамуцирумаба во 2-й линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России (наблюдательное исследование RAMSELGA) / **Н. С. Бесова**, Т. А. Титова, А. А. Трякин, Е. В. Артамонова, 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, А. С. Жабина, С. В. Гамаюнов, А. В. Смолин // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 7. – С. 56–65.

2. Конверсионное лечение (conversion therapy) при диссеминированном раке желудка. Промежуточные результаты ретроспективного анализа собственных данных / **Н. С. Бесова**, Е. С. Обаревич, А. А. Трякин, Д. А. Гаврилова, С. Н. Неред, А. Е. Калинин, И. С. Стилиди // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 11. – С. 72–87.

3. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике / **Н. С. Бесова**, Т. А. Титова, А. А. Трякин, Е. В. Артамонова, Е. С. Обаревич, Д. Л. Строяковский, А. Е. Калинин, И. С. Стилиди // Медицинский совет. – 2021. – № 4S. – С. 64–78.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России / **Н. С. Бесова**, Т. А. Титова, Е. В. Артамонова, 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, А. А. Трякин, И. С. Стилиди // Медицинский совет. – 2019. – № 19. – С. 104–113.

8. 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.

9. Прогностическое значение наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированным раком желудка до начала противоопухолевой лекарственной терапии / **Н. С. Бесова**, Е. С. Обаревич, О. А. Безнос, Н. Н. Тупицын, М. М. Давыдов // Фарматека. – 2017. – № 17 (350). – С. 62–66.

10. Прогностическое значение динамики диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных диссеминированной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода / **Н. С. Бесова**, Е. С. Обаревич, О. А. Безнос, Н. Н. Тупицын, М. М. Давыдов // Фарматека. – 2017. – № 17 (350). – С. 83–86.

11. 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. 30–38.