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

На правах рукописи

Бесова Наталия Сергеевна

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, академик РАН
Стилиди Иван Сократович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 21
1.1 Эпидемиология рака желудка 21
1.2 Этиология рака желудка 21
1.3 Биологическая гетерогенность рака желудка 22
1.4 Лекарственная терапия первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка 25
1.4.1 Химиотерапия первой линии 25
1.4.1.1 Двухкомпонентные режимы химиотерапии (дуплеты) первой линии лечения 27
1.4.1.2 Трехкомпонентные режимы химиотерапии (триплеты) первой линии 37
1.4.2 Таргетная терапия в первой линии лечения при диссеминированном раке желудка 48
1.4.3 HER2-позитивный диссеминированный рак желудка: лекарственная терапия первой линии 54
1.4.4 Иммунотерапия в первой линии лечения при диссеминированном раке желудка 62
1.5 Лекарственная терапия второй линии при диссеминированном раке желудка 68
1.5.1 Химиотерапия 68
1.5.2 Таргетная терапия во второй линии 72
1.5.3 Реинтродукция режима химиотерапии первой линии во второй линии при диссеминированном раке желудка 84
1.6 Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге пациентов со злокачественными опухолями как негативный прогностический фактор выживаемости 86
1.7 Изучение роли и места паллиативной гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией в лечении пациентов с диссеминированным раком желудка: определение понятия «конверсионное лечение» 88
1.7.1 Анализ практического опыта по выполнению паллиативной гастрэктомии при раке желудка IV стадии 89
1.7.2 Клинические исследования целесообразности проведения конверсионного лечения при раке желудка IV стадии 92
1.7.3 Разработка показаний к конверсионному лечению при раке желудка IV стадии 99
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 105
2.1 Характеристика методик 105

2.1.1 Критерии включения и невключения пациентов с HER2 негативным диссеминированным раком желудка в протоколы исследования эффективности первой линии лечения 105
2.2 План обследования 107
2.3 Характеристика лечения 109
2.3.1 Режимы терапии первой линии 109
2.3.2 Режимы второй линии лекарственной терапии 109
2.4 Характеристика параметров оценки эффективности и токсичности лечения 110
2.5 Статистический анализ данных 111
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ И ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ HER2-НЕГАТИВНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА 113
3.1 Материал и методы исследования 113
3.2 Результаты изучения эффективности режимов первой линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка на собственном клиническом материале 115
3.2.1 Результаты анализа эффективности режима FOLFIRINOX в первой линии лечения 119
3.2.2 Результаты анализа эффективности режима FLOT в первой линии лечения 126
3.2.3 Результаты изучения эффективности платино-фторпиримидиновых дуплетов в терапии первой линии 130
3.3 Результаты сравнительного анализа эффективности режимов первой линии химиотерапии на собственном клиническом материале 134
3.3.1 Сравнительный анализ отдаленных результатов первой линии лечения по схеме FOLFIRINOX или дуплетами 134
3.3.2 Результаты подгруппового анализа выживаемости 140
3.3.3 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости больных 144
3.4 Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения первой линии химиотерапии в режиме FLOT или платино-фторпиримидиновыми дуплетами 150
3.4.1 Подгрупповой анализ выживаемости 154
3.4.2 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости больных при химиотерапии первой линии в режиме FLOT или дуплетами 159
3.5 Сравнительный анализ отдаленных результатов химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX или FLOT при диссеминированном раке желудка 163
3.5.1 Результаты подгруппового анализа отдаленных результатов лечения первой линии химиотерапии в режиме FOLFIRINOX или FLOT 167

3.5.2 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости пациентов с диссеминированным раком желудка при первой линии химиотерапии триплетами 171
3.6 Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов химиотерапии триплетами и дуплетами в первой линии при диссеминированном HER2-негативным раке желудка 175
3.6.1 Результаты сравнительного подгруппового анализа выживаемости в группе триплетов и дуплетов 179
3.6.2 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости пациентов с диссеминированным раком желудка при химиотерапии первой линии триплетами или дуплетами 183
3.6.3 Обсуждение полученных результатов 188
ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАСТУЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕЖИМАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С HER2-ПОЗИТИВНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА .. 198
4.1 Материал и методы исследования 198
4.2 Результаты сравнительного анализа выживаемости больных, получивших трастузумаб в комбинации с дуплетами или триплетами в первой линии терапии 199
4.2.1 Анализ факторов риска, независимо влияющих на общую выживаемость, с помощью регрессионного анализа по модели пропорциональных рисков Кокса 203
4.3 Обсуждение полученных результатов 206
ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА 208
5.1 Характеристика исследования 208
5.2 Материалы и методы 208
5.2.1 Забор и исследование биологического материала 208
5.3 Результаты исследования диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка до начала химиотерапии 209
5.4 Результаты исследования диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов в динамике: до и после химиотерапии 213
5.5 Обсуждение полученных результатов 219
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КОНВЕРСИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ 221
6.1 Результаты регрессионного анализа факторов риска, ассоциированных с выживаемостью, при конверсионном лечении 225

6.2 Обсуждение результатов конверсионного лечения 231
ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕИНТРОДУКЦИИ РЕЖИМА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ВО ВТОРОЙ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА 238
7.1 Критерии включения/невключения 238
7.2 Результаты предварительного анализа эффективности тактики реинтродукции 238
7.3 Результаты анализа эффективности реинтродукции режима химиотерапии первой линии 239
7.4 Обсуждение полученных результатов 247
ГЛАВА 8. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ РАМУЦИРУМАБА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА 251
8.1 Введение 251
8.2 Материалы и методы 251
8.3 Результаты исследования рамуцирумаба во второй линии лечения на российской популяции пациентов с диссеминированным раком желудка 252
8.3.1 Оценка эффективности лечения 254
8.3.2 Оценка специфической токсичности рамуцирумаба 256
8.3.3 Результаты однофакторного и многофакторного регрессионных анализов факторов прогноза, ассоциированных с выживаемостью, при лечении рамуцирумабом во второй линии 258
8.4 Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов применения комбинации рамуцирумаба с паклитакселом или с режимом FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после химиотерапии первой линии на основе доцетаксела 262
8.4.1 Результаты оценки отдаленных результатов лечения комбинаций рамуцирумаба с паклитакселом или с режимом FOLFIRI во второй линии терапии после доцетаксел-содержащей химиотерапии первой линии 262
8.4.1.1 Характеристика больных 262
8.4.1.2 Анализ результатов лечения 264
8.4.2 Результаты оценки отдаленных результатов лечения комбинаций рамуцирумаба с паклитакселом или с режимом FOLFIRI во второй линии терапии при доцетаксел резистентном диссеминированном раке желудка 266
8.5 Обсуждение полученных результатов 269
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 276

ВЫВОДЫ 285
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 288
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 290
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 292

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Актуальность темы обусловлена не только высокой заболеваемостью раком желудка (РЖ) в мире 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 [187], то в Российской Федерации в 2023 г. в структуре злокачественных заболеваний РЖ занял 5 ранговое место по заболеваемости и 2 место по смертности [5].

Длительное бессимптомное течение РЖ, низкий уровень онкологической настороженности у населения и медицинского персонала, отсутствие эффективных скрининговых программ приводят к частому выявлению заболевания на поздних стадиях. В 2023 г. в России при первичной диагностике частота запущенных форм РЖ составила 54,4% [22], из них в 35,6% диагноз постановлен на IV стадия, 40% пациентов погибли в течение первого года после постановки диагноза [22]. Аналогичные данные представлены в зарубежной литературе: на момент постановки диагноза от 30 до 44% пациентов уже имеют отдаленные метастазы РЖ [174, 272]. Продолжительность жизни больных диссеминированным РЖ (дРЖ) без противоопухолевой лекарственной терапии, которая является основным методом лечения, колеблется в пределах 3–5 месяцев (мес.) [61, 375]. Несмотря на расширение спектра эффективных противоопухолевых препаратов, медиана общей выживаемости (мОВ) больных по-прежнему редко превышает 12 мес., 5-летняя выживаемость – 5% [185]. Базовой составляющей противоопухолевых режимов является химиотерапия (ХТ).

Важное значение для выживаемости пациентов с дРЖ имеет эффективность 1-й линии ХТ. Fanotto et al. [282], показана ассоциация длительности медианы 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 [59, 60, 450, 482]. Однозначных рекомендаций по выбору оптимального режима ХТ 1-й линии не выработано. Признанным стандартом являются разнообразные двухкомпонентные комбинации (дуплеты) фторпиримидинов с производными платины [31, 55, 262, 393], альтернативным вариантом является бесплатиновая комбинация иринотекана с инфузиями 5-фторурацила (5-ФУ) [169, 300, 355, 483]. Интенсификация режима 1-й линии путем добавления доцетаксела к платино-фторпиримидиному дуплету в исследовании Van

Cutsem et al. [120, 332], привела к повышению эффективности лечения и разработке различных его модификаций [158, 208, 333, 377, 381]. 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 [332, 381, 446], результаты других – эти данные не подтверждают [119, 123]. Столь же противоречивы и результаты анализов онкологических регистров пациентов различных стран, часть из которых свидетельствует о превосходящей эффективности триплетов в 1-й линии ХТ [59, 137, 156, 483], другая часть – о равной эффективности с дуплетами [204, 389, 450].

Стандартным триплетом 1-й линии химиотерапии при дРЖ является комбинация платино-фторпиримидинового дуплета с доцетакселом, Эффективность комбинация платино-фторпиримидинового дуплета с доцетакселом в России представлена на небольших когортах 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 гиперэкспрессия PD-L1, определяемая 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 [471]. 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 [195], комбинация трастузумаба с другим таргетным препаратом пертузумабом [313], замена на тирозин-киназный ингибитор рецепторов HER2 лапатиниб [239] 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) [310] по сравнению с существовавшим стандартом.

Во всех исследованиях химиотерапевтическая составляющая остается неизменной, 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 [473] и FOLFIRINOX [172], 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) [221, 465]. 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 [63, 105, 131, 141, 178, 263, 284, 311, 398, 449, 454].

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 [372], 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 актуальна разработка альтернативных комбинаций с рамуцирумабом и изучение возможности применения паклитаксела с рамуцирумабом при доцетаксел-резистентных формах.

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 [288, 289, 335, 396, 399]. При дРЖ в современной научной литературе этому направлению посвящены единичные работы [393, 421]. 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 [101] 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 [115, 391, 422, 485]. По имеющимся данным, наличие ДОК в КМ пациентов операбельным РЖ ассоциировано с сокращением безрецидивной и общей выживаемости, свидетельствуя о диссеминации процесса даже на ранних стадиях развития опухоли [391, 485]. 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.

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 удалось выделить показание для оперативного вмешательства после эффективной лекарственной терапии – это отсутствие признаков прогрессирования опухоли более 3,4 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.

Методология и методы исследования

Исследования проведены на основе базы данных пациентов с диссеминированным раком желудка, получавших лечение в НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России в отделениях лекарственной терапии №1 и №2. Набор больных в группы химиотерапии 1-й линии осуществляли последовательно проспективно с 2012 по 2022 г. 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 2007-2011гг. Всего в данное исследование вошло 403 пациента.

Исследование роли и места хирургического метода в лечении пациентов с диссеминированным раком желудка проведено совместно с хирургическим отделением

абдоминальной онкологии №1 с проспективным набором больных с 2010 по 2022г. В предварительный анализ включено 55 пациентов, получавших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1.

Изучение эффективности трастузумаба в комбинации с различными режимами химиотерапии носило проспективный характер. Включено 73 пациента, получивших лечение в 2015–2022 гг. в отделениях противоопухолевой лекарственной терапии №1 (n=55) и №2 (n=18).

Исследование диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных проводили проспективно совместно с лабораторией клинической иммунологии и инновационных технологий консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Включено 43 пациента, получавших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 в 2015-2017г.г., 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 отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 с 2013 по январь 2024 гг.

Набор пациентов в исследование рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка осуществлялся в рамках наблюдательного исследования с июня 2016 года по 3 апреля 2019 года.. Ретроспективно собраны данные о 199 пациентах, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина (n=84), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ "МГОБ № 62 ДЗМ"), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Областной онкологический диспансер" (ГБУЗ ООД), г. Иркутск, Санкт-Петербургском Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»), Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), Государственном автономном учреждении здравоохранения "Республиканский клинический онкологический диспансер министерства здравоохранения Республики Татарстан" (ГАУЗ "РКОД МЗ РТ"), АО Группы компаний «Медси» г. Москва, Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России), Федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации, бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа г. Югра "Окружная клиническая больница", Государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины" (ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»).

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).

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 3,5 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.

Соответствие диссертации паспорту научной 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».

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация выполнена на большом клиническом материале, включившем 582 пациента. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема материала. Результаты работы получены при использовании как проспективного, так и ретроспективного анализа. Выводы аргументированы, вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам. Использование современных методов обследования для оценки эффективности лечения, анализа полученных данных с применением современных методов статистической обработки материала позволяют считать полученные результаты достоверными. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от «24» июня 2024 года.

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 которых входят: XXI Российский онкологический конгресс (Москва, 14-16 ноября, 2017 г.), Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) (Мюнхен, 19–23 октября, 2018 г.**),** Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (Москва, 12-13 апреля, 2019 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.), Конгресс Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) (Барселона, Испания, 27 сентября – 01 октября, 2019г.), Симпозиум Американского общества клинической онкологии по гастроинтестинальным ракам (Сан-Франциско, 23-25 января,.2020 г.), Центрально – и Восточно-Европейская Школа онкологии, Международные курсы: рак пищевода и рак желудка (Москва, 24 октября 2020 г,), Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (15-17 апреля 2021 г.), Межрегиональная научно-практическая онлайн конференция «Актуальные вопросы онкологии и химиотерапии. Проблемы и перспективы. Психологическая помощь» (Нижний Новгород, 29 апреля 2021 г.), Центрально – и Восточно-Европейская Школа онкологии "Рак пищевода и желудка: эпидемиология, хирургическое лечение, таргетная и иммунотерапия" (Москва, 09 июня, 2021 г.), 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.), X Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (Москва, 02-03 февраля, 2024 г.), Конференции RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» с международным участием (Москва, 04 апреля 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

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).

Публикации по теме диссертации

Соискатель Бесова Наталия Сергеевна – автор 199 публикаций. Материалы диссертационных исследований 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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака желудка

На протяжении долгих лет рак желудка (РЖ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований.

По данным GLOBOCAN, в 2022 г. в мире зарегистрировано 968350 новых случаев РЖ и 659853 смертей от этого заболевания, что соответствует 5 месту по заболеваемости (4,9%) и смертности (6,8%) среди всех злокачественных новообразований [187]. Частота заболевания в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин. Отмечена географическая гетерогенность заболеваемости и смертности. У мужчин РЖ является самым распространенным типом рака и основной причиной смерти от рака в некоторых странах Южной и Центральной Азии, включая Иран, Афганистан, Кыргызстан, Таджикистан, в Таджикистане он является ведущей причиной смерти от рака и среди женщин. Наиболее высокие показатели заболеваемости РЖ отмечены в странах Восточной Азии и Восточной Европы, самые низкие – на Африканском континенте [187]. Ожидается, что к 2040 г. ежегодное количество заболевших увеличится до 1,8 млн человек, умерших – до 1,3 млн [448].

В 2023 году в Российской Федерации впервые выявлено 33662 случая РЖ, что составляет 5,0% в общей структуре онкологической заболеваемости и соответствует 6 месту [5]. Средний возраст заболевших составляет 68,0 лет: мужчин – 67,1 г., женщин – 69,2 г. У женщин РЖ занимает 8 место (3,9%) по заболеваемости и 4 ранговое место (7,4%) по смертности, у мужчин – 5 (6,3%) и 2 (9,4%) по заболеваемости и смертности, соответственно [5, 22].

При первичной диагностике частота РЖ I–II стадии составила 43,2%, III стадии –18,8%, IV стадии – 35,6%, летальность в течение первого года после выявления болезни – 40,0% [22].

Согласно зарубежным статистическим данным на момент постановки диагноза от 30 до 44% пациентов уже имеют отдаленные метастазы РЖ [174, 272]. По данным Qiu et al. [174], частота выявления метастазов в печени составляет 41,3%, в легких – 14,4%, в костях – 12,4%, в головном мозге – 1,9%.

1.2 Этиология рака желудка

Хотя РЖ и является единым заболеванием, но с точки зрения этиологии топографически его можно рассматривать как 2 эпидемиологически обособленных заболевания: кардии (верхняя часть желудка) и некардии (нижняя часть желудка). Эти отделы отличаются по

факторам риска, канцерогенезу и эпидемиологическим закономерностям. Основной причиной развития некардиального рака желудка считается хроническая инфицированность *Helicobacter pylori*, поражающая около 50% населения мира [102, 189, 217]. Другие факторы риска включают употребление алкоголя и продуктов, консервированных путем соления, курение табака. Повысить риск развития рака может низкое потребление фруктов и высокое потребление обработанного мяса, а также мяса и рыбы, приготовленных на гриле или барбекю [81]. Показатели заболеваемости и смертности от некардиального рака желудка у большинства групп населения неуклонно снижаются благодаря активному выявлению, лечению и профилактике инфицирования *H. pylori*, а также изменению диеты, улучшению способов консервирования и приготовления пищи, отказу от вредных привычек [34, 188].

В отношении рака кардии предполагается двойная этиология, при этом некоторые виды связаны с инфекцией *H. pylori*, а некоторые – с избыточной массой тела и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [40]. Кардиоэзофагеальный рак более распространен в западных странах, факторы риска включают ожирение, ко-инфекцию вирусом Эпштейна-Барра и гастроэзофагеальный рефлюкс [148, 187].

Доля рака кардии и кардиоэзофагеального перехода (КЭП) была наибольшей в странах северной Европы, США. С 1960-х по 1980-е годы показатели заболеваемости увеличивались в Великобритании и Соединенных Штатах Америки, стабилизировавшись в последующем в США и Нидерландах [187].

В последние годы заметной тенденцией стало увеличение заболеваемости РЖ (кардиальным и некардиальным вместе взятыми) среди молодых людей в возрасте моложе 50 лет. Предположительно, одной из причин, способствующих парадоксальному росту заболеваемости РЖ среди молодого поколения, может быть растущая распространенность аутоиммунного гастрита и дисбиоза желудочного микробиома, связанного с увеличением использования антибиотиков и кислотоподавляющих средств [58, 118].

1.3 Биологическая гетерогенность рака желудка

Дополнительные трудности в лекарственной терапии аденокарциномы желудка и КЭП обусловливает гетерогенность заболевания.

Выделенные Lauren в 1965 г. [240] диффузный и кишечный (интестинальный) гистологические подтипы имеют различные клинические, этиопатогенетические, эпидемиологические характеристики. В отличие от кишечного диффузный подтип чаще встречается у пациентов более молодого возраста, имеет тенденцию к инфильтративному росту

и низкой дифференцировке, менее благоприятный прогноз, более распространен в европейских странах.

В настоящее время наряду с диффузным и кишечным подтипами выделяют также смешанный и неклассифицируемый [37].

В поисках предиктивных и прогностических факторов для аденокарциномы желудка/КЭП, разработаны различные молекулярно-генетические классификации.

Tan et al. [223], опубликовали результаты экспрессионного анализа генов, выполненного на 37 клеточных линиях РЖ. На основе экспрессии генов было выделено 2 подтипа рака желудка: G-INT-интестинальный и G-DIF – диффузный, названные так поскольку частично коррелировали с морфологической классификацией Lauren, но обладали значимой прогностической ценностью. При ИГХ исследовании было выделено 2 маркера, специфичных для G-INT: CDH17 (> 1+) и LGALS4 (>2+), G-DIF были негативны по обоим маркерам. Выделенные подтипы были валидированы на материале первичных опухолей, взятых у 521 пациента. С учетом данных по общей выживаемости (ОВ) пациентов опухоли G-DIF обладали значимо худшим прогнозом, чем G-INT (ОР: 1,79, 95% ДИ:1,28–2,51, p=0,001). В дискордантных случаях (расхождение с классификацией Lauren) ОВ больных с G-INT, но диффузным гистологическим подтипом, была выше по сравнению с ОВ пациентов с G-DIF, но гистологически интестинальным типом (ОР 1,83, 95%ДИ: 1,02–3,30, p=0,04). Окончательное заключение по данной работе сделать затруднительно. Специфичность для G-INT маркеров CDH17 и LGALS4, а также поиск других маркеров подлежали дальнейшему изучению [223].

В 2014 году Объединение по изучению и созданию атласа генома рака – The Cancer Genome Atlas Consortium (TCGA) – на основе генного секвенирования следующего поколения 295 образцов первичных опухолей желудка, удаленных у пациентов из Европы и Северной Америки, выделило 4 молекулярных подтипа РЖ, представленных в таблице 1 [10, 40].

Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) в 2015 г. опубликовала свою классификацию РЖ, выполненную на популяции пациентов из Японии и Кореи [253]. Идентифицировано также 4 молекулярных подтипа РЖ, представленных в таблице 1.

Таблица 1 – Основные молекулярные классификации рака желудка (модифицировано по Немцовой [9])

TCGA (n=295)	ACRG (n=300)
Микросателлитно нестабильный (MSI) подтип (21,7%)	**MSI подтип** (22,6, %)
Чаще у женщин, средний возраст 72г.	

Продолжение таблицы 1

Локализация в желудке – любой отдел	Локализация в желудке – антральный отдел
Подтип по Lauren кишечный	Подтип по Lauren кишечный
Микросателлитная нестабильность, мута-торный фенотип. Частые мутации в TP53, KRAS, PIK3A и ARID1A. Гиперметилирование MLH1	Микросателлитная нестабильность, гиперметилированный фенотип. Частые мутации в TP53, KRAS, PIK3A и ARID1A. Благоприятный прогноз. Низкая частота рецидивов. Лучшие показатели выживаемости
Ассоциированный с вирусом Эпштейна-Барр (EBV) подтип (8,8 %)	**MSS/активный TP53 (+) подтип** (26,3 %)
Чаще мужчин (81 % случаев)	
Локализация в желудке – антральный отдел, тело	Локализация в желудке – любой отдел
Подтип по Lauren – любой	Подтип по Lauren – любой
Гиперметилирование CDKN2A/p16INK4A, гиперэкспрессия лигандов рецепторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и 2 (PD-L2). Частые мутации в PIK3CA (80 % случаев) и ARID1A (55 % случаев), редкие – в TP53	Стабильные микросателлитные повторы Высокая частота EBV позитивных опухолей Прогноз промежуточный
Хромосомно-нестабильный подтип (Chromosomal instability=CIN) (49,8 %)	**MSS/инактивированный TP53 (-)** (35,7 %)
Локализация в желудке – КЭП	Локализация в желудке – любой отдел
Подтип по Lauren кишечный	Подтип по Lauren – любой
Часто встречаются анеуплоидия, Амплификация генов рецепторных тирозинкиназ, мутации в TP53 В 10–22% – гиперэкспрессия белка HER2	Стабильные микросателлитные повторы. Нет экспрессии TP53, частые мутации в TP53 Более высокая, чем при MSS/TP53+, частота рецидивов и метастазов, ограниченных печенью. Прогноз промежуточный.

Продолжение таблицы 1

Геномно-стабильный (Genomically stable=GS) подтип (19,7 %)	**MSS/ EMT (с фенотипом эпителиально-мезенхималь-ного перехода) подтип** (15,3%)
Возраст: относительно молодой (средний-59 г.)	Возраст: относительно молодой
Локализация в желудке – любой отдел	Локализация в желудке – любой отдел
Подтип по Lauren – диффузный	Подтип по Lauren – диффузный
Частые мутации в CDH1 и RHOA. Наличие химерных генов CLDN18/ARHGAP. спрессия генов клеточной адгезии и подвижности клеток	Стабильные микросателлитные повторы. Гипомутированный фенотип. Гиперэкспрессия генов эпителиально-мезенхимального перехода Прогноз наименее благоприятный. Высокая частота рецидивов с метастазированием по брюшине

Учитывая ограниченное клиническое применение предложенных молекулярных классификаций, продолжается активное изучение молекулярно-генетических характеристик РЖ, поиск новых предиктивных и прогностических маркеров.

Современные молекулярно-генетические исследования подтверждают гетерогенность рака желудка, следствием чего являются не только различия в клиническом течении, но и эффективности лечения [7, 93, 253].

1.4 Лекарственная терапия первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка

1.4.1 Химиотерапия первой линии

Основным методом лечения диссеминированной аденокарциномы желудка/КЭП, т.е. дРЖ, является лекарственный. Наряду с химиотерапией (ХТ) в арсенал эффективных противоопухолевых препаратов в настоящее время входят препараты таргетной и иммунотерапии. Несмотря на несомненный прогресс лекарственной терапии, результаты лечения пациентов с дРЖ остаются неутешительными: 5-летняя ОВ составляет 5,5% [51, 475], медиана ОВ (мОВ) – 10–13,5 мес. [112, 475].

Целью лечения при дРЖ является ликвидация или облегчение симптомов болезни, улучшение качества жизни и увеличение продолжительности жизни больного. Выбор конкретного режима основывается на характеристике, как опухолевого процесса, так и пациента. Характеристика опухоли включает распространенность процесса, наличие или отсутствие осложнений опухолевого заболевания, морфологический подтип и наличие определенных молекулярно-генетических биомаркеров, к которым относится гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) или амплификация гена ERBB2, наличие микросателлитной нестабильности (MSI) или дефицита в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR), уровень экспрессии лиганда программируемой клеточной смерти – 1: PD-L1, оцениваемый по шкале комбинированного показателя позитивности (CPS – Combined Positive Score) [183, 300].

В число характеристик пациента входит оценка функционального статуса по 5-бальной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов), количества и тяжести сопутствующих заболеваний, количества и характера принимаемых лекарственных препаратов, функционального состояния внутренних органов и систем. Необходима также оценка токсического профиля предполагаемой противоопухолевой терапии.

Базовой составляющей лекарственной терапии по-прежнему является ХТ. РЖ не отличается высокой чувствительностью к ХТ, наибольший эффект достигается при назначении 1-й линии терапии, которая зачастую обусловливает последующую судьбу пациента. В связи с этим в 1-й линии лечения применяют наиболее эффективные комбинированные режимы химиотерапии (ХТ), в том числе трехкомпонентные (триплеты). В крупном мета-анализе, комбинированная ХТ доказала свое несомненное превосходство в сравнении с ХТ в монорежиме [59] в 1-й линии лечения.

Окончательного согласия по поводу стандартной комбинации 1-й линии лечения не достигнуто, результаты одних исследований свидетельствует о равной эффективности химиотерапевтических дуплетов и триплетов, других – о более высокой эффективности триплетов.

В конце прошлого столетия наряду с монотерапией 5-фторурацилом (5-ФУ) в 1-й линии лечения были распространены бесплатиновые триплеты: комбинация FAM, включавшая 5-ФУ, доксорубицин и митомицин С, которую сменила комбинация FAMTX/FEMTX, включавшая: метотрексат, лейковорин, доксорубицин (или эпирубицин) и 5-ФУ. Рандомизированное исследование Cullinan et al. [150] показало равную эффективность монотерапии 5-ФУ и комбинации FAM, в то время как в европейском сравнительном исследовании Wils et al. [424], режим FAMTX продемонстрировал превосходящую эффективность по сравнению с режимом

FAM при меньшей частоте глубокой гематологической токсичности, что на короткое время сделало комбинацию FAMTX стандартом лечения пациентов с дРЖ.

Позитивное влияние комбинированной ХТ на продолжительность и качество жизни больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией (ОСТ) доказано в небольших рандомизированных исследованиях [61, 252, 375] и подтверждено результатами авторитетных статистических мета-анализов [59, 60, 372]. Наряду с преимуществом по ОВ ХТ увеличивала пропорцию больных, длительно сохраняющих высокое качество жизни (69% против 47%, $p<0,05$).

В отечественной литературе Базин И.С. [2] показал, что ХТ позволяет снизить интенсивность болевого синдрома или добиться полного его исчезновения у 60% пациентов, контроль синдрома анорексии-кахексии достигнут у 64,2% больных, регрессия дисфагии – у 44,8%. По данным Кита О.С., при дРЖ ХТ позволяла контролировать болевой синдром в 40,3% случаях и сохранять социальную активность у 51,8% пациентов [6].

1.4.1.1 Двухкомпонентные режимы химиотерапии (дуплеты) первой линии лечения

С целью повышения эффективности лечения наряду с моно-ХТ в клинических исследованиях активно изучали комбинацию 5-фторурацила (5-ФУ) в режиме суточных инфузий с цисплатином (CF). Согласно данным рандомизированного клинического исследования III фазы по сравнению эффективности и токсичности трех комбинаций при дРЖ: 5-ФУ+цисплатин (режим CF), FAM и 5-ФУ в монорежиме, режим CF статистически значимо ($p<0,05$) превзошел режим FAM и 5-ФУ как по частоте объективного ответа (ЧОО): 51%, 25%, 26%, соответственно, так и по времени до прогрессирования, соответственно 21,8 недель, 12 недель и 9,1 недели, хотя ОВ пациентов 3-х лечебных групп не различалась [28].
Аналогичные данные были получены в японском исследовании Ohtsu et al. [382].

Несмотря на негативные результаты исследования Vanhoefer et al. [163], показавшие равную эффективность режима CF и бесплатиновых комбинаций ELF (этопозид+лейковорин+5-ФУ) и FAMTX, комбинация 5-ФУ в виде суточных инфузий с цисплатином была признана мировым стандартом 1-й линии ХТ и стала применяться в качестве контрольного режима в рандомизированных клинических исследованиях.

В ряде стран Северной Европы на смену бесплатиновому режиму FAMTX пришла трехкомпонентная комбинация ECF, включавшая цисплатин + суточные инфузии 5-ФУ в комбинации с эпирубицином. Основанием послужили результаты сравнительного рандомизированного исследования, показавшие статистически значимое превосходство ECF по

сравнению с FAMTX в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ: ЧОО 46% против 21%, мОВ 8,7 и 6,1 мес. [242, 383].

Лидирующие позиции цисплатина в сочетании с инфузионным введением 5-ФУ в 1-й линии лечения были подтверждены результатами крупного мета-анализа [59, 60], показавшего значимое улучшение показателей выживаемости при назначении комбинации по сравнению с монохимиотерапией.

Толчком для дальнейшего развития химиотерапии стало внедрение в клиническую практику цитостатиков 3-го поколения.

Оксалиплатин – производное платины третьего поколения, входит в стандартные режимы лечения при колоректальном раке. Несмотря на отсутствие публикаций об эффективности оксалиплатина в монорежиме при дРЖ, с учетом его мощного синергизма с фторпиримидинами препарат активно изучался в комбинациях 1-й линии лечения и с успехом заменил цисплатин, в отличие от которого не обладает ото– и нефротоксичностью, нейротоксичность оксалиплатина несколько выше, чем цисплатина [233].

В основе кумулятивной дозозависимой нейротоксичности цисплатина и оксалиплатина предположительно лежит апоптоз нейронов ганглия дорсального корешка (DRG), вызванный повреждением ДНК [233]. Пороговым значением для развития нейротоксичности при цисплатине является кумулятивная доза цисплатина 350 мг/м^2, оксалиплатина – 550 мг/м^2 [64].

Для оксалиплатина характерна также острая дозозависимая нейротоксичность, которая может проявляться примерно у 90% пациентов вовремя или вскоре после окончания инфузии и характеризуется транзиторными парестезиями и дизестезиями с поражением дистальных отделов конечностей, периоральной и фаринголарингеальной областей при контакте с холодом [216, 293].

Острая нейротоксичность оксалиплатина связана с гиперполяризацией (дисфункцией) потенциал-зависимых натриевых (и в меньшей степени калиевых) канальцев [233].

Доказательства равной эффективности цисплатина и оксалиплатина при дРЖ представлены в работе Al-Batran et al. [333] прн сравнении комбинаций FLO (5-ФУ 2600мг/м^2 х 24-часовая инфузия в день 1 + лейковорин 200мг/м^2 в день 1 + оксалиплатин 85 мг/м^2 в день 1 каждых 2-х недель) и FLP (5-ФУ 2000 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии с лейковорином 200мг/м^2 еженедельно + цисплатин 50 мг/м^2 каждые 2 недели) в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ. ХТ в режиме FLP по сравнению с режимом FLO характеризовалась значимо меньшей частотой полинейропатии: 22% и 63%. При терапии в режиме FLO по сравнению с режимом FLP отмечена тенденция к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП): соответственно 5,8 мес. и 3,9 мес. (p=0,077) без значимых различий в ОВ: медианы 10,7 и 8,8 мес. соответственно. Однако у 94 пациентов старше 65 лет по сравнению с режимом FLP ХТ в

режиме FLO привела к статистически значимому повышению ЧОО (с 16,7 до 41,3%, p=0,012), увеличению мВБП (с 3,1 до 6,0 мес., p=0,029) и мОВ (с 7,2 до 13,9 мес.), соответственно [333].

По данным Маркович А.А. и соавт. [8] при ХТ в режиме CF ЧОО составила 48,9%, контроль болезни – 85,1%, мОВ – 9,6 мес. При назначении режима XELOX объективный ответ достигнут у 48,5%, контроль заболевания – у 93,5% пациентов, мОВ составила 11,7 мес. Статистически значимой разницы в результатах лечения не было. При сопоставимой эффективности режимов комбинация оксалиплатина с капецитабином оказалась менее токсичной.

Равная эффективность цисплатина и оксалиплатина в режимах ХТ 1-й линии подтверждена в ряде мета-анализов. Мета-анализ Huang et al. [84] включил 5 рандомизированных контролируемых клинических исследований II–III фазы по сравнению эффективности и токсичности режимов ХТ на основе оксалиплатина с режимами на основе цисплатина, общим числом больных 2046. В результате анализа не выявлено значимых различий в частоте достижения объективного ответа (ОШ 1,17, 95%ДИ 0,98–1,40; p = 0,08), ВБП (ОР 0,92, 95%ДИ 0,84–1,01; p = 0,09) и ОВ (ОР 0,91, 95%ДИ 0,82–1,01; p = 0,07).

По сравнению с цисплатин-содержащими режимами комбинации на основе оксалиплатина характеризовались более низким риском развития нейтропении, анемии, тошноты, алопеции, тромбоэмболий, стоматита и повышения уровня креатинина всех степеней, а также нейтропении, анемии, лейкопении и алопеции 3–4 ст., но сопровождались более высокой частотой нейросенсорной токсичности и тромбоцитопении.

Согласно данным мета-анализа Wagner et al. [59], мОВ при лечении оксалиплатин– или цисплатин-содержащими режимами составили соответственно 14,0 и 11,3 мес. (ОР 0,81, 95%ДИ 0,67 – 0,98), ЧОО 54% и 47% (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,08 – 1,76) и были выше на фоне ХТ с оксалиплатином, чем при применении аналогичных режимов с цисплатином, при более низком риске смерти от токсичности лечения. С учетом полученных результатов авторы посчитали оксалиплатин предпочтительным препаратом для лечения пациентов с дРЖ.

Gongchen et al. [133] в мета-анализе 7 исследований показано, что при лечении оксалиплатин-содержащими режимами по сравнению с цисплатин-содержащими, значимо чаще достигался объективный ответ (ОШ 1,26, 95%ДИ 1,07-1,49; p=0,007) и увеличение 1-годичной ОВ (ОШ 1,25, 95%ДИ 1,00-1,56; p=0,05).

Капецитабин – пероральный фторпиримидин, активным противоопухолевым метаболитом которого является 5-ФУ, селективно образующийся в опухоли и печени под действием фермента тимидинфосфорилазы; концентрация последней в опухоли в несколько раз выше, чем в здоровых тканях. Анализ фармакокинетики показал, что препарат хорошо

усваивается у пациентов, ранее перенесших гастрэктомию, что позволяет успешно применять капецитабин у данной категории больных.

Как показано Kang Y.K. et al. в рандомизированном исследовании ML17032 [55], замена суточных инфузий 5-ФУ капецитабином (режим XP) в комбинации 5-ФУ с цисплатином не повышает токсичность ХТ (исключая частоту развития ладонно-подошвенного синдрома), не снижает эффективности лечения (мОВ 10,5 мес. для XP и 9,3 мес. для CF), но позволяет проводить ХТ амбулаторно.

В исследовании III фазы REAL-2 [53] оценивали эффективность капецитабина в качестве альтернативы инфузиям 5-ФУ и оксалиплатина – цисплатину в составе триплета ECF: эпирубицин + цисплатин + 5-ФУ (ECF) или капецитабин (ECX), эпирубицин + оксалиплатин + 5-ФУ (EOF) или капецитабин (EOX). Первичная конечная точка предполагала достижение не меньшей ОВ при назначении модифицированных режимов с капецитабином по сравнению с 5-ФУ и с оксалиплатином по сравнению с цисплатином. Первичная конечная точка была достигнута: ОВ пациентов исследуемых групп была сравнима. При сравнении двух фторпиримидинов: мОВ для триплетов с капецитабином и для триплетов с 5-ФУ составили соответственно 10,9 и 9,6 мес. (ОР 0,88, 95%ДИ 0,77-1,0; p=0,06), при сравнении двух производных платины: мОВ для триплетов с оксалиплатином и для триплетов с цисплатином составили соответственно 10,4 и 10,0 мес., (ОР 0,91, 95%ДИ 0,79-1,04; p=0,16). При этом ОВ (мОВ 11,2 мес.) пациентов, получавших лечение в режиме EOX, была значимо выше, чем при режиме ECF (9,9 мес.): ОР 0,80, 95%ДИ 0,66–0,97; p=0,02.

Побочные явления комбинаций с капецитабином и 5-ФУ значимо не различались. По сравнению с цисплатином комбинации с оксалиплатином отличались меньшей частотой нейтропении 3 или 4 степени (ст.) тяжести, алопеции, нефротоксичности и тромбоэмболических эпизодов, но нейропатия и частота диареи 3 или 4 ст. тяжести были несколько выше. При однофакторном анализе в качестве независимого прогностического фактора выживаемости был выделен исходный функциональный статус (PS): 1-годичная выживаемость больных с PS 0 и 1, составившая соответственно 31% и 37%, была значимо (p=0,0019) выше, чем 1-годичная выживаемость пациентов с исходным PS=2 (16%).

В работе Lee et al. [82], показана одинаковая ЧОО (p=0,35) при назначении комбинации XP в 1-й линии ХТ в различных клинических ситуациях: после выполнения паллиативной гастрэктомии при наличии отдаленных метастазов, при прогрессировании заболевания после радикального лечения и при исходно диссеминированном процессе. Показатели выживаемости были статистически значимо ниже у пациентов с исходно дРЖ по сравнению с пациентами остальных 2-х групп. При многофакторном анализе в качестве независимых благоприятных прогностических факторов выживаемости были выделены: удаление первичной опухоли по

сравнению с исходно диссеминированным процессом без удаления первичной опухоли (p=0,037) и удовлетворительное общее состояние пациента (ECOG 0-1 в сравнении с ECOG 2, p<0,001).

Результаты мета-анализа совокупных данных исследований REAL-2 и ML17032 (n=1318) показали, что по сравнению с 5-ФУ включение капецитабина в режимы терапии 1-й линии достоверно повышает эффективность лечения и обеспечивает как повышение ЧОО: 45,6% против 38,4% (ОШ 1,38, 95%ДИ 1,10-1,73; p=0,006), так и небольшое, но статистически значимое увеличение ОВ больных: медианы 10,7 мес. против 9,5 мес. (ОР 0,87, 95%ДИ 0,77-0,98; p=0,02) [249].

Данные крупного мета-анализа базы данных Cochrane подтвердили равную эффективность капецитабина и 5-ФУ в 1-й линии лечения больных дРЖ. В анализ включено 5 исследований (n=732) по сравнению эффективности 5-ФУ и капецитабина в 1-й линии терапии дРЖ. Объективный ответ в каждой из лечебных групп зарегистрирован в 38% случаях. Медиана ВБП в группе с капецитабином составила 6,8 мес., в группе с 5-ФУ-5,5 мес., различия в группах статистической значимости не достигли (ОР 0,72, 95%ДИ 0,47–1,12). Медианы ОВ были сопоставимы: в группе с 5-ФУ-10,8 мес., в группе с капецитабином – 10,9 мес. (ОР 0,94, 95%ДИ 0,79–1,11). Частота развития побочных явлений 3–4 ст. в группах не отличалась [59].

S-1 – разработка японских авторов – также относится к оральным фторпиримидинам, состоит из тегафура (фторафура), 5-хлоро-2,4-дигидропиримидина – ингибитора дигидропиримидин дегидрогеназы (DPD), катаболизирующей 5-ФУ, и оксоната калия, ингибирующего фосфорилирование метаболитов 5-ФУ в стенке желудочно-кишечного тракта, что приводит к снижению токсичности 5-ФУ.

В исследовании SPIRITS [406] комбинация S1 с цисплатином (SP) в 1-й линии ХТ пациентов с дРЖ привела к значимому повышению эффективности по сравнению с монотерапией S1: повышению ЧОО с 31,1% до 54,0% (p=0,002), мВБП – с 4,0 до 6,0 мес. (ОР 0,57, 95%ДИ 0,44–0,73; p<0,0001), мОВ–с 11,0 до 13 мес. (ОР 0,77, 95%ДИ 0,61-0,98; p=0,04), что еще раз доказало превосходящую активность комбинированной ХТ по сравнению с монотерапией.

Последующие сравнительные исследования комбинаций SP и CF в 1-й линии лечения показали их равную эффективность при дРЖ.

Наиболее крупным является международное исследование FLAGS [261], главной целью которого являлась сравнительная оценка ОВ больных на фоне ХТ цисплатином в комбинации с 5-ФУ (CF) или S-1 (SP). Выживаемость больных обеих лечебных групп оказалась одинаковой. При режиме SP было выше качество жизни пациентов и чаще симптоматическое улучшение

[83]. Подгрупповой анализ показал улучшение выживаемости больных на фоне режима SP только при диффузном морфологическом подтипе по Lauren [261].

Учитывая полученные данные и наличие в составе S1 сильного ингибитора DPD – гимерацила, высказано предположение о более высокой эффективности S-1 по сравнению с 5-ФУ при диффузном типе дРЖ. Для проверки этой гипотезы было организовано исследование DIGEST [29], главной целью которого являлось сравнение ОВ больных, предполагая превосходящую эффективность режима SP по сравнению с CF в 1-й линии лечения больных дРЖ диффузного гистологического подтипа по Lauren. Согласно полученным результатам, комбинация SP не увеличивала выживаемость (Таблица 2), хотя и была менее токсичной по сравнению с режимом CF.

Таблица 2 – Платино-фторпиримидиновые дуплеты в первой линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка. Основные рандомизированные исследования

Автор, год	Режимы 1-й линии	n	ЧОО (%)	мВБП (мес.)	мОВ (мес.)
Ohtsu A., 2003 JCOG9205 [382]	FU (контроль)	280	11	1,9	**7,1**
	CF		34 (p<0,001)	3,9 (p<0,001)	**7,3**
	UFTMit		9	2,4	**6,0**
Cunningham D., 2008 REAL-2[1] [53]	ECF (контроль)	249	40,7	6,2	**9,9**
	ECX	241	46,4 (p=0,20)	6,7 (p=0,80)	**9,9**
	EOF	235	42,4 (p=0,69)	6,5 (p=0,77)	**9,3**
	EOX	239	47,9 (p=0,11)	7,0 (p=0,07)	**11,2**
Kang[2] Y., 2009 [55]	CF (контроль)	156	32	**5,0**	9,3
	CX	160	46 ОШ =1,80 (95%ДИ 1,11–2,94; p=0,020)	**5,6** ОР= 0,81 (95% ДИ 0,63–1,04; **p<0,001)**	10,5 ОР=0,85 (95% ДИ 0,64–1,13; p=0,008)
Al-Batran S.E., 2008 [333]	FLO	112	41,3 (p = 0,012)	**5,8** **(p = 0,077)**	10,7
	FLP (контроль)	106	16,7	**3,9**	8,8

Продолжение таблицы 2

Koizumi W., 2008, SPIRITS [406]	S1 (контроль)	150	31	4,0	**11**
	CS1	149	54 (p = 0,002)	6,0 ОР=0,57 (95% ДИ 0,44–0,73; p<0,0001)	**13** ОР=0,77 (95% ДИ 0,61-0,98; p=0,04)
Ajani J.A., 2010, FLAGS Международное [83, 261]	C100F5000x120ч/ 28дн (контроль)	508	31,9	5,5	7,9
	C + S-1	521	29,1	4,8	8,6 ОР=0,92 (95% ДИ 0,80–1,05; p=0,1983)
Ajani J.A., 2017, DIGEST (диффузный подтип по Lauren) Международное [29]	C80F4000x120ч/ 28дн (контроль)	122	19,8	3,9	**6,6**
	C + S-1	239	34,7 (p=0,01)	4,4 ОР=0,86, (95% ДИ 0,65-1,14; p=0,30)	**7,5** ОР=0,99, (95% ДИ 0,76– 1,28; p=0,931)
Yamada[2] Y., 2015 [331]	C + S-1 (контроль)	324	52,2%	**5,4**	13,1
	SOX	318	55,7%	**5,5** ОР= 1,004 (95% ДИ 0,840-1,199; $p_{non\text{-}inferiority}$ = 0,0044)	14,1 ОР= 0,958 (95% ДИ 0,803-1,142)
Lee K.-W., 2021 (SOPP3) [262]	C + S-1 (контроль)	165	60	**5,7**	11,4
	SOX	173	58	**5,6** ОР= 0,85 (95% ДИ 0,67-1,07)	12,9

Продолжение таблицы 2

Nishikawa K., 2018, XParTSII [31]	XP (контроль)	57	69,4 (p=0,0237)	**5,1**	12,6
	C+S1	59	42,4	**5,6** ОР=1,126 (95% ДИ 0,753-1,685; p = 0,5626)	13,5 ОР=0,94, (95% ДИ 0,624-1,423; p = 0,776)
Kang Y-K., 2020 (SOLAR) [407]	TAS-118 (S-1 + лейковорин) + C	356	73% (p<0,0001)	7,1 ОР= 0,79 (95% ДИ 0,66–0,93; p=0,0045)	**16,0** ОР=0,83 (95% ДИ 0,69-0,99; p=0,039)
	C+S-1 (контроль)	335	50%	6,4	**15,1**
Dank M., 2005 [225]	CF (контроль)	163	нет данных	**4,2**	8,7
	IF	170	нет данных	**5,0** ОР= 1,23 (95% ДИ 0,97–1,57; p=0,088)	9,0 ОР = 1,08 (95% ДИ 0,86–1,35)
Guimbaud R., 2014 (TTF^4) [169]	ECF (контроль)	209	37,8	5,29 **TTF-4,24**	9,49
	FOLFIRI	207	39,2	5,75 ОР=0,99 (95% ДИ, 0,81-1,21; p=0,96) **TTF– 5,08** ОР=0,77 (95% ДИ 0,63– 0,93; p = 0,008)	9,72 ОР=1,01 (95% ДИ 0,82-1,24; p= 0,95)
Zhu X^2., 2022 [490]	XELOX	222	37,4 (p= 0,291)	**5,0** ОР = 0,989 (95% ДИ 0,812–1,203; Pnon-inferiority 0,003)	12,0 (p = 0,384)

Продолжение таблицы 2

	EOX (контроль)	226	45,1	**5,5**	12,0
Li Q., 2017 [355]	mFOLFIRI	54	59,3	**2,9**	9,9
	mFOLFOX7	74	66,3	**4,1** (p = 0,109)	12,0 (p = 0,431)

Примечания
[1] – статистический дизайн исследования non – inferiority по общей выживаемости (ОВ);
[2] – статистический дизайн исследования non – inferiority по выживаемости без прогрессирования (ВБП);
[3] – статистический дизайн исследования non-inferior/superior по ВБП;
[4] – первичная конечная точка – TTF-time-to-treatment failure – время до неудачи лечения: период времени от рандомизации до прогрессирования заболевания, прекращения лечения или смерти пациента;
ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; мес. – месяц; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал. Жирным шрифтом выделены данные по первичным конечным точкам исследования.

Наряду с этим, в сравнительном рандомизированном исследовании SOX-GC комбинация S1 с оксалиплатином (SOX, n=289) при диффузном и смешанном гистологических подтипах дРЖ превзошла по эффективности режим SP (n=287): мОВ составили 13,0 и 11,8 мес. (ОР 0,76, 95%ДИ 0,63-0,91; p<0,01) для комбинации SOX и SP, соответственно, мВБП – 5,7 и 4,9 мес. (ОР 0,75, 95% ДИ 0,63-0,89; p<0,01) [408].

По данным Kawakami et al., по сравнению с режимом CF эффективность комбинации SP значимо выше при высоко и умеренно дифференцированных морфологических вариантах РЖ [207].

Японское исследование Yamada Y. et al. [331] показало, что замена цисплатина на оксалиплатин в комбинации с S-1 (SP vs SOX) не привела к снижению эффективности лечения, доказав еще раз взаимозаменяемость двух платиновых производных в режимах 1-й линии при дРЖ. Аналогичные данные получены в корейском исследовании SOPP Lee K.W. et al. [262].

Комбинации цисплатина с капецитабином (XP) и цисплатина с S1 (SP) обладали равной эффективностью по параметрам выживаемости в исследовании Nishikawa et al. [31] и в проведенном мета-анализе [250].

Kang Y.-K. et al. [407] представили результаты рандомизированного клинического исследования III фазы SOLAR, включавшее пациентов с дРЖ из Южной Кореи и Японии, по сравнению двух режимов в 1-й линии лечения: TAS-118 (оральный фторпиримидин, включающий комбинацию S-1 с лейковорином) + оксалиплатин и SP в качестве контрольного режима. В исследовании достигнуты впечатляющие мОВ в обеих лечебных группах при

статистически значимом превосходстве TAS-118 + оксалиплатин: 16,0 мес. (95% ДИ: 13,8–18,3) в группе пациентов, получавших TAS-118 с оксалиплатином, и 15,1 мес. (95% ДИ: 13,6–16,4) при лечении SP (ОР 0,83, 95% ДИ: 0,69–0,99; p=0,039). Улучшение выживаемости отмечено и у пациентов с диффузным гистологическим подтипом РЖ, составивших 70% популяции, для которого характерна химиорефрактерность и низкая выживаемость. Применение комбинации TAS-118 с оксалиплатином по сравнению со стандартным режимом SP сопровождалось также статистически значимым повышением ЧОО: 73% (95%ДИ 67,0–79,3) и 50% (95%ДИ 43,1–56,9), p<0,0001, и ВБП: медианы составили 7,1 месяца (95%ДИ 6,8–8,3) и 6,4 мес. (95%ДИ 0,66-0,93); p=0,0045. Профиль безопасности обеих комбинаций был сравнимым.

Данные мета-анализов подтвердили сравнимую эффективность двухкомпонентных комбинаций SP, CF, SOX, XP [27, 50, 54, 89, 90, 136, 206, 250, 407, 409].

Для определения оптимального платинового режима 1-й линии лечения пациентов с HER2-негативным дРЖ испанские коллеги провели анализ 1293 больных из национальной базы данных AGAMENON-SEOM [334], получавших платино-фторпиримидиновые дуплеты FOLFOX (оксалиплатин + 5ФУ), CAPOX (капецитабин+оксалиплатин), CF (цис-платин+5-ФУ) и XP (капецитабин+цисплатин). Выживаемость без прогрессирования была значимо выше при режиме FOLFOX (ОР 0,73, 95% ДИ 0,58–0,92; p = 0,009) по сравнению с режимом CF. Данные по ОВ были сравнимы при всех режимов. В числе неблагоприятных факторов прогноза ВБП была выделен режим CF. Частота нейропатии была выше при ХТ с оксалиплатином, тромбоэмболии – при режимах с цисплатином.

Приведенные данные свидетельствуют о равной эффективности разнообразных платино-фторпиримидиновых дуплетов, возможности комбинации различных производных платины с различными фторпиримидинами и проведения ХТ в амбулаторных условиях. В Европейских странах наибольшее распространение получили комбинации капецитабина с оксалиплатином, в странах Азии базовым фторпиримидином является S1 в комбинации с оксалиплатином. Выбор конкретного дуплета основывается на учете токсического профиля и характеристик пациента.

Иринотекан, являясь одним из наиболее активных цитостатиков при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, входит в стандартные комбинации 1-й линии лечения при колоректальном раке и раке поджелудочной железы. Его эффективность при дРЖ впервые была показана в рандомизированном исследовании III фазы Dank et al. [225] в 2006 году, согласно результатам которого комбинация иринотекана с 5-ФУ/лейковорином (IF) и стандартная комбинация CF обладали равной эффективностью в 1-й линии ХТ (Таблица 2). По сравнению с комбинацией CF ХТ в режиме IF значимо чаще сопровождалась диареей 3+4 ст., но реже – нейтропенией 3+4 ст. или осложненной нейтропенией, тромбоцитопенией, стоматитами и полинейропатией, что позволило ей стать альтернативой платино-

фторпиримидиновым дуплетам. Наиболее распространенным вариантом является режим FOLFIRI (иринотекан + лейковорин и 46-часовая инфузия 5-ФУ), эффективность которого в 1-й линии, по данным исследования Li et al. [355], сопоставима с эффективностью комбинации FOLFOX.

1.4.1.2 Трехкомпонентные режимы химиотерапии (триплеты) первой линии

С целью оптимизации выбора режима 1-й линии при дРЖ Laterza et al. [145] провели ретроспективный анализ результатов практического применения комбинации ECX (n=86) и комбинации FOLFOX-4 (n=79) у больных метастатическим РЖ. Лечебные группы оказались сбалансированными по основным клинико-морфологическим характеристикам и распространенности процесса. Результаты лечения двух лечебных групп были схожими и составили для комбинаций ECX и FOLFOX-4 соответственно: ЧОО – 41,7% и 30,2%, мВБП –5,6 и 5,1 мес., мОВ – 10,9 и 10,3 мес., что позволило авторам сделать вывод об эквивалентной эффективности режимов.

Представленные данные не подтвердили превосходящей эффективности антрациклинового триплета по сравнению с современными химиотерапевтическими дуплетами. В связи с неэффективностью антрациклины исключены из химиотерапевтических комбинаций при дРЖ.

Более успешным вариантом повышения эффективности ХТ стала комбинация платино-фторпиримидиновых дуплетов с доцетакселом, хотя целесообразность назначения данного триплета в ХТ 1-й линии продолжает обсуждаться. Появились данные новых рандомизированных исследований, результаты которых противоречивы, и преимущества таксановых триплетов по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами так и остаются спорными.

Изучение триплетов с доцетакселом началось с исследования V-325: международного рандомизированного сравнительного клинического исследования эффективности триплета DCF (доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день + цисплатин 75 мг/ м² в 1-й день + 5-ФУ по 750 мг/м²/сут в виде непрерывной 24-часовой инфузии в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни, каждые 21 день) и стандартной комбинацией CF (цисплатин 100 мг/м² в/в капельно 1 раз в сутки в 1-й день + 5-ФУ по-1000 мг/м²/сут в виде непрерывной 24-часовой в/в инфузии в 1–5-й день, каждые 28 дней). Первичной конечной точкой являлась оценка времени до прогрессирования, которое в итоге оказалось статистически значимо выше (ОР 1,47, 95%ДИ 1,19–1,82; $p<0,001$) при использовании режима DCF по сравнению с CF. Химиотерапия в режиме DCF сопровождалась также повышением ЧОО с 25 до 37% ($p=0,0106$), улучшением общей выживаемости: мОВ 9,2

мес. для DCF и 8,6 мес. для CF (ОР 1,29; 95% ДИ 1,0-1,6; p=0,02) со снижением риска смерти на 23%, и увеличением 2-годичной выживаемости с 9% до 18%

Токсичность триплета была высокой, побочные явления 3+4 ст. отмечена у 69% и 59% больных для триплета и дуплета, соответственно: фебрильная нейтропения зарегистрирована в 29% и 12%, нейтропения (3+4 ст.) – в 82% и 57%, диарея – в 19% и 8% случаев. Несмотря на более высокую токсичность, ХТ в режиме DCF сопровождалась клиническим улучшением и повышением качества жизни пациентов [332].

На основании полученных результатов режим DCF мог бы рассматриваться в качестве одной из рекомендуемых комбинаций 1-й линии лечения у пациентов молодого возраста в удовлетворительном общем состоянии, не отягощенных сопутствующими заболеваниями, в связи с высокой гематологической токсичностью рекомендовано обязательное применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Высокая частота выраженных побочных явлений препятствовала широкому внедрению комбинации в клиническую практику, что стимулировало успешную разработку различных его модификаций – mDCF [377, 381], FLOT [47, 158]. Данные различных клинических исследований триплета с доцетакселом в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ суммированы в таблице 3.

Таблица 3 – Клинические исследования триплетов с доцетакселом в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка

Автор	Режимы 1-й линии	n	ЧОО, (%)	мВБП (мес)	мОВ (мес)
Van Cutsem E., 2006 [332]	CF (контроль)	242	25	**3,7**	8,6
	DCF	221	37(p=0,01)	**5,6** ОР= 1,47 (95% ДИ 1,19–1,82; p<0,001)	9,2* ОР=1,29 (95% ДИ 1,0–1,6; p=0,02)

Продолжение таблицы 3

Shah M.E., 2015 [377]	DCF (контроль)	31	33	**6,5**	12,6
	$mD_{40}C_{40}F_{400+(1000x48)}$	54	49	**9,7**	18,8 (p=0,007)
Wang J., 2016 [381]	CF (конроль)	122	33,9	**4,8**	8,5
	$mD_{60}C_{60}F_{600x5д}$	121	48,7 (p=0,0244)	**7,2** ОР= 0,58, (95 % ДИ 0,42–0.80; p=0,0008)	10,2 ОР=0,71 (95 % ДИ 0,52-0,97; p=0,0319)
Yamada Y., 2019 JCOG1013 [119]	$mD_{40}C_{60}S1_{40-60x2р/дх14д}$ Каждые 4 нед.	370	59,0 (p=0,50)	7,4, ОР= 0,99 (95% ДИ 0,86–1,15; p=0,92)	**14,2,** ОР= 0,99 (95% ДИ 0,85–1,16;p=0,47)
	$C_{60}S1_{40-60x2р/дх21д}$ Каждые 5 нед. (контроль)	371	56	6,5	**15,3**
Demirci N.S., 2024, ретро [48]	mDCF (контроль)	69	39	**6,0,**	9,0,
	mDCX	43	40 (p = 0,97)	**5,0** (p = 0,08)	9,0 (p = 0,07)
Al-Batran S.E., 2013 [304]	FLOT	72	48,6 (p = 0,016)	9,0 (p = 0,079)	17,3 (p = 0,39)
	FLO (контроль)	71	28,17	7,1	14,5
Van Cutsem E., 2015 [120]	TEF (=FLOT)	89	46,6	7,66	14,9
	Doc+Oxa+Cap (TEX)	86	25,6	5,55	11,3
	Doc+Oxa (TE)	79	23,1	4,5	8,97
Zaanan A., 2025, GASTFOX [446]	FLOT/TFOX	254	66,3 (p=0,045)	**7,59** (p=0,013)	15,08 ОР 0,82 (95% ДИ 0,68-0,99; p=0,048)
	FOLFOX (контроль)	252	53,4	**5,98**	12,65

Продолжение таблицы 3

Ramaswamy A., 2024, DOC-GC [123]	DOC/DOF (max 16 недель→ D)	149	48,3 (p=0,389)	6,24 (p = 0,39)	**8,9** (p = 0,70)
	FOLFOX7/ CAPOX (max 24 недель → наблюдение) (контроль)	156	44,7	7,06	**10,01**

Примечания:
ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; мес. – месяц; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.
Жирным шрифтом выделены данные по первичным конечным точкам исследований.

В небольшом исследовании Shah et al. [377] предложенный им режим mDCF на фоне снижения токсичности не снизил эффективность лечения по сравнению с исходной комбинацией DCF и даже превзошел последнюю по ОВ. С учетом досрочного прекращения набора в группу ХТ в режиме DCF из-за неприемлемо высокой токсичности на фоне планового назначения Г-КСФ, исследование показало одинаковую 6-месячную ВБП (63% и 53% для mDCF и DCF групп). Малочисленность групп не позволяет считать превосходство mDCF по ОВ истинным. Wang et al. [381] в более крупном рандомизированном исследовании показали статистически значимо превосходящую эффективность режима mDCF по сравнению с материнской комбинацией по ЧОО, ВБП и ОВ. В небольшом ретроспективном сравнительном исследовании Demirci et al. [48] показана правомочность замены 5-ФУ на капецитабин в комбинации mDCF без потери эффективности или увеличения токсичности.

Li et al. [122] провели мета-анализ 7 исследований по сравнению эффективности и токсичности режимов DCF и ECF в 1-й линии лечения, включивших суммарно 598 пациентов с дРЖ. Оба режима были сравнимы по ВБП (95%ДИ 0,58–1,46; p = 0.73), ОВ (95%ДИ 0,65–1,10; p =0,21) и общей частоте побочных явлений (95%ДИ 0,93–1,29; p =0,30). При ХТ в режиме DCF по сравнению с режимом ECF статистически значимо выше была ЧОО (95%ДИ 1,13-1,75; p=0,002) и контроля заболевания (95%ДИ 1,03-1,41; p =0,02), но и частота побочных явлений 3+4 ст., особенно нейтропении и фебрильной нейтропении, также была значимо выше в группе пациентов, получавших лечение в режиме DCF (95%ДИ 1,16-1,88; p = 0,002). На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что с учетом высоких показателей ЧОО и частоты контроля заболевания предпочтительным режимом лечения пациентов с дРЖ, по-видимому, является комбинация DCF, но следует учитывать высокую токсичность комбинации.

Исследование JCOG1013 [119], проведенное в Японии, не смогло доказать превосходящую эффективность триплета DCS (доцетаксел + цисплатин + S1) по сравнению

дуплетом CS (цисплатин + S1): общая выживаемость пациентов двух групп не имела статистически значимых различий (ОР 0,99, 95%ДИ 0,85–1,160; p=0,47), 1-годичная ОВ 59,7% и 61,5%, 2-годичная – 26,0% и 24,2%, соответственно. Исследование выполнено с включением только азиатской популяции больных и с исходным применением низкой интенсивности дозы доцетаксела (10 мг/м^2/нед.) в составе триплета, которая в ходе лечения была дополнительно редуцирована у 54% пациентов. В европейских режимах интенсивность дозы доцетаксела составляет 20–25 мг/м^2/нед. Кроме того, частота редукции дозы цисплатина и S1 была почти в 2 раза выше у пациентов группы триплета, чем у пациентов, получавших дуплет: 75% против 36%, 62% против 38%, соответственно, что предполагает существенную разницу в интенсивности доз этих препаратов между лечебными группами. По-видимому, комбинация S1 с цисплатином и доцетакселом является не самым удачным триплетом и сопровождается повышенной токсичностью. Данные особенности исследования делают сомнительным экстраполяцию полученных результатов на не-азиатскую популяцию больных.

Al-Batran et al. предложен новый вариант доцетаксел-содержащего триплета (FLOT) с заменой цисплатина на оксалиплатин (доцетаксел 50 мг/м^2 в день 1 + оксалиплатин 85 мг/м^2 в день 1 + фолинат кальция 200 мг/м^2 в день 1 + 5-ФУ 2600 мг/м^2 в виде 24-часовой непрерывной инфузии с повторяемостью каждые 2 недели) [47]. Апробация режима FLOT (n=72) в сравнении с дуплетом FLO (n=71) у пациентов с местно-распространенным или метастатическим РЖ 65 лет и старше (медиана возраста 70 лет) [158] показала, что при терапии в режиме FLOT выше частота развития побочных явлений 3-4 ст. (FLOT – 81,9%; FLO – 38,6%; p<0,001) и снижения качества жизни (FLOT – 47,5%; FLO – 20,5%; p =0,011). ХТ в режиме FLOT чаще сопровождалась алопецией (p <0,001), нейтропений (p <0,001), лейкопенией (p<0,001), диареей (p=0,006) и тошнотой (p=0,029). Но значимых различий в продолжительности лечения, частоте прекращении лечения или летальных исходов, связанных с токсичностью, не отмечено. И хотя на ITT популяции не удалось показать превосходящую эффективность триплета, при подгрупповом анализе выделены группы пожилых пациентов, назначение триплета которым может быть целесообразно. Применение триплета по сравнению с дуплетом значимо повысило ЧОО и ВБП при местно распространенном процессе (ЧОО: FLOT – 59,1%, FLO – 18,2%, p=0,012; мВБП соответственно 24,2 мес. и 10,3 мес., p=0,019) и в возрастной группе 65-69 лет (ЧОО: FLOT– 63,2%, FLO – 23,3%, p=0,001, мВБП соответственно 10,6 и 7,1 мес., p=0,050).

Интенсификация дуплета до триплета не принесла пользы при метастатическом процессе пациентам 70 лет и старше.

Van Cutsem et al. [120] провели сравнительное рандомизированное исследование трех комбинаций в 1-й линии лечения больных дРЖ: режим TEF, отличавшийся от режима FLOT только дозой (2400 мг/м^2) и длительностью непрерывной инфузии 5-ФУ (не менее 46 часов),

режим TE (доцетаксел 75 мг/м^2 + оксалиплатин 130 мг/м^2 в день 1 каждых 3-х недель), режим TEX (доцетаксел 50 мг/м^2 + оксалиплатин 100 мг/м^2 + капецитабин по 625 мг/м^2 2 раза в сутки, повторяемость каждые 3 недели). Получены сопоставимые результаты эффективности всех трех режимов при численно более высоких показателях ЧОО, мВБП и мОВ при режиме TEF. При многофакторном анализе лечение в режиме TEF было статистически значимым благоприятным прогностическим фактором как для ВБП (ОР 0,50, 95% ДИ 0,36–0,70; p= 0,0001), так и для ОВ (ОР 0,60, 95% ДИ 0,43–0,84; p = 0,0031).

Наконец, на Европейском конгрессе клинических онкологов 2023 г. представили результаты крупного европейского сравнительного исследования эффективности и токсичности триплета mFLOT=TFOX (доцетаксел 50 мг/м^2 в день 1 + FOLFOX; n=254) и режима FOLFOX (n=252) в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ – GASTFOX [446]. Первичная конечная точка, которой являлась ВБП, была достигнута. Получено статистически значимое превосходство эффективности доцетаксел-содержащего триплета по сравнению с дуплетом как по ВБП, так и по ЧОО и ОВ (см. табл. 3). Наиболее частыми побочными явлениями 3 ст. при лечении TFOX и FOLFOX была нейропатия (31,7% против 19,7%), диарея (14,5% против 6,4%) и нейтропения (26,1% против 18,1%), соответственно. Тем не менее, медиана времени до ухудшения качества жизни была статистически значимо больше у пациентов, получавших TFOX режим (17,0 против 13,7 мес.; ОР 0,75, 95%ДИ 0,59–0,94; p=0,015). При подгрупповом анализе выживаемости выявлено однозначное преимущество триплета у больных моложе 65 лет, при функциональном статусе пациентов по шкале ECOG 0, при метастатической форме по сравнению с местно-распространенным вариантом, при диффузном подтипе по классификации Lauren [446].

Казалось, что ситуация прояснилась и получено, наконец, доказательство превосходящей эффективности триплетов типа FLOT по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами в 1-й линии лечения больных дРЖ. Но спустя 6 мес. появились данные рандомизированного исследования III фазы DOC-GC из Индии [123]. Первичной конечной точкой исследования являлась ОВ. После рандомизации пациентам назначали либо доцетаксел-содержащий триплет: DOX (доцетаксел/оксалиплатин/капецитабин, каждые 3 недели) в течение максимум четырех месяцев с последующей поддерживающей терапией доцетакселом (по 60 мг/м^2 каждые 3 недели) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, либо (группе контроля) фторпиримидиновый дуплет (CAPOX или mFOLFOX-7) с максимальной длительностью лечения до 6 мес. и последующим динамическим наблюдением. Согласно полученным данным назначение триплета по сравнению с дуплетами не дало выигрыша ни в ОВ, ни в ВБП (Таблица 3). Не отмечено разницы в ЧОО и оценке качества жизни (EORTC QLQ-C30& EORTS QLQ-STO22). Частота проведения 2-й линии терапии составила 32,7% в группе FOLFOX/CAPOX и 26,7% в группе DOX/DOF (p=0,07) [123].

В России эффективность и токсичность комбинации DCF в 1-й линии лечения больных дРЖ изучена в работе Беляк Н.П. [3]. Медиана ВБП составила 7,2 мес., при 12-месячной выживаемости 36,6%, контроль заболевания достигнут у 86,6% пациентов (в том числе 43,3% частичных регрессий). Токсичность ХТ 3–4 ст. была выраженной, так нейтропения 3–4 ст. отмечена у 46,7% больных, тромбоцитопения – у 10% и тошнота – у 30%.

В работе Трусиловой Е.В. [23] проведено изучение эффективности и токсичности двух модификаций доцетаксел-содержащего триплета в 1-й линии лечения: TPFL (Доцетаксел 75 мг/м^2 во 2 день + Цисплатин 75 мг/м^2 во 2 день+ Лейковорин 50 мг струйно с последующим введением 5-ФУ 500 мг/м^2 х 3ч в 1,2,3 дни, повтор каждые 21 день, n=42), TOFL (Доцетаксел 75 мг/м^2 во 2 день+Оксалиплатин 100 мг/м^2 во 2 день+Лейковорин 50 мг струйно 1,2,3 дни+5-ФУ 500 мг/м^2 внутривенная инфузия в течение 3 часов в 1,2,3 дни, каждые 21 день; n=39). Для режимов TPFL и TOFL ЧОО составила соответственно 34,1% и 48,7%, мВБП – 5,4 и 6,5 мес., мОВ – 11,7 и 14,9 мес. Эффективность режимов не различалась. Медиана ВБП при интестинальном подтипе по классификации Lauren в общей популяции составила 9,8 мес. и была статистически значимо больше, чем при диффузном: 5,8 мес. (p=0,01).

Волков Н.М. [4] изучал триплеты, включавшие производные платины, фторпиримидины и таксаны. Согласно полученным результатам ЧОО составила 43,9%, мВБП 9,8 мес. Триплеты по сравнению с дуплетами не продемонстрировали преимуществ по частоте достижения объективного ответа и ВБП.

Учитывая противоречивые данные рандомизированных исследований, вопрос о целесообразности назначения триплетов в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ так и остается открытым. Результаты мета-анализов и анализа данных различных реестров также разноречивы.

По данным большинства мета-анализов при дРЖ по сравнению с дуплетами триплеты с доцетакселом в 1-й линии лечения обладают более высокой эффективностью, но и более высокой токсичностью по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами. При мета-анализе 21 исследования с включением 3475 участников, проведенном Mohammad et al. [483], назначение триплетов по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами улучшало ОВ (ОР 0,90, 95%ДИ 0,83-0,97), ВБП (ОР 0,80, 95%ДИ 0,69-0,93) и частоту достижения объективного ответа (коэффициент риска 1,25, 95%ДИ 1,09-1,44). Но ограниченное увеличение выживаемости сопровождалось значимым повышением риска развития побочных явлений 3-4 ст., таких как тромбоцитопения (6,2% против 3,8%), инфекционные осложнения (10,2% против 6,4%), мукозиты (9,7% против 4,7%).

В крупном мета-анализе Ter Veer et al. [450], включившем 17 схем ХТ (50 исследований n=10249) с прямым сравнением ОВ и ВБП преимуществ антрациклин-содержащих триплетов и триплетов с доцетакселом по сравнению с дуплетами не выявлено. Комбинация доцетаксела,

оксалиплатина и 5-ФУ увеличила только ВБП по сравнению с дуплетами 5-ФУ+доцетаксел, 5-ФУ+иринотекан, 5-ФУ+оксалиплатин при более высокой токсичности.

Wagner et al. [59], в результате анализа данных 8 исследований (n=2001), включенных в реестр Cochran, выявили небольшое (немногим более 1 мес.), но значимое увеличение ОВ при включении доцетаксела в режимы 1-й линии (ОР 0,86, 95% ДИ: 0,78 – 0,95). Но более высокая токсичность триплетов могла нивелировать это преимущество. Авторы пришли к выводу, что выигрыш от триплетов могут получить пациенты с местно распространенным процессом или в возрасте моложе 65 лет, но для подтверждения этого вывода необходимы дальнейшие исследования.

Для сравнительного изучения эффективности и токсичности таксановых триплетов в ХТ 1-й линии Shi et al. [137] включали в систематический обзор и мета-анализ клинические исследования, соответствующие требованиям исследования высокого качества. Согласно данным мета-анализа триплеты с таксаном статистически значимо увеличили ОВ (ОР = 0,84, 95%ДИ 0,76–0,92; p = 0,0004) и несколько повысили ЧОО (p= 0,05). Авторы также отметили значимое повышение риска развития нейтропении и лейкопении. По мнению авторов, при назначении триплетов с доцетакселом в первую очередь необходимо тщательно оценить характеристики пациента.

Анализ данных Cancer Registry (n=2204) Нидерландов показал сопоставимые показатели выживаемости при лечении химиотерапевтическими триплетами и дуплетами (ОВ: ОР HR 0,92, 95%ДИ 0,83–1,02; ВБП: ОР 0,92, 95%ДИ 0,82–1,04) при значимо более высокой токсичности триплетов 3–5 ст. (33% против 21%) [204].

Интересный мета-анализ проведен Guo et al. [482]. В работу включены 23 проспективных рандомизированных клинических исследования общим числом пациентов 4540, в состав ХТ 1-й линии которых вошло 8 трехкомпонентных или двухкомпонентных комбинаций. По сравнению с дуплетами ХТ триплетами значимо улучшала ОВ пациентов западных стран (ОР 0,89, 95%ДИ: 0,81–0,99; p = 0,03) и не улучшала ОВ пациентов из Азии (ОР 0,96, 95%ДИ: 0,86–1,07; p = 0,47). В общей популяции у пациентов с дРЖ трехкомпонентная ХТ по сравнению с двухкомпонентной значимо увеличивала ОВ (ОР 0,92, 95% ДИ: 0,86–0,98; p=0,02), ВБП (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,69–0,97; p=0,02), время до прогрессирования (ОР 0,82, 95% ДИ: 0,70–0,95; p=0,01) и ЧОО (ОШ 1,21, 95% ДИ: 1,12–1,31; p < 0,0001). Согласно результатам подгруппового анализа общей популяции по сравнению с дуплетами улучшение ОВ получено при лечении трехкомпонентными режимами на основе фторпиримидинов (ОР 0,8, 95%ДИ 0,66–0,92; p=0,02), производных платины (ОР 0,75, 95%ДИ 0,57–0,99; p=0,04) и других базовых препаратов (ОР 0,79, 95%ДИ 0,69-0,90; p=0,0006), но не на основе антрациклинов (ОР 0,70, 95%ДИ 0,42–1,15; p=0,16), таксанов (ОР 0,91, 95%ДИ 0,81–1,01; p=0,07), иринотекана (ОР 1,01,

95% ДИ: 0,82–1,24; p=0,94) или митомицина С (ОР 0,81, 95%ДИ 0,47–1,39; p=0,44). Мета-анализ еще раз продемонстрировал биологическое различие РЖ у представителей азиатской и европейской популяции, что может явиться объяснением негативных результатов исследований Yamada et al. JCOG1013 [119] и DOC-GC Ramaswamy et al. [123].

Корейские ученые при анализе данных 5375 пациентов из национальной базы данных не выявили значимых различий в ОВ пациентов получивших в 1-й линии лечения дуплеты (n=4415; мОВ=11 мес.) или триплеты (n=960; мОВ=11 мес.) [389]. Но подгрупповой анализ показал значимое улучшение мОВ при ХТ в режиме FLOT по сравнению с режимами FOLFOX/CAPOX: 13 мес. (95%ДИ 11–15) против 10 мес. (95%ДИ 9–10). При многофакторном анализе выявлено повышение риска смерти при ХТ в режиме FOLFOX/CapeOX по сравнению с режимом FLOT (ОР 1,2, 95%ДИ 1–1,4).

Европейские исследователи с целью сравнительного анализа эффективности ХТ 1-й линии в режимах DCF и CF при дРЖ выделили из испанского национального регистра AGAMEMNON 1376 пациентов: 238 составили группу DCF и 1138 – группу CF [156]. Показатели ВБП и ОВ, а также частота серьезных побочных явлений (32% против 22%) были значимо выше в группе DCF. При анализе отдаленных результатов лечения в режиме DCF в зависимости от морфологического подтипа по классификации Lauren ОВ была выше при интестинальном подтипе по сравнению с диффузным.

На основе анализа индивидуальных данных пациентов, получавших лечение в рамках 3 рандомизированных клинических исследований, Feng et al. [264] предложили предиктивный индекс эффективности триплетов при местно-распространенном и дРЖ, который включил 3 параметра: 1) перстневидно-клеточный/муцинозный вариант РЖ, 2) локализация первичной опухоли в непроксимальных отделах желудка, 3) количество нейтрофилов в анализе периферической крови выше верхней границы нормы. При наличии любых двух из трех параметров ХТ тройными комбинациями сопровождалась значимым (p = 0,018) увеличением ОВ по сравнению с дуплетами.

С целью повышения эффективности ХТ 1-й линии при дРЖ разработка тройных комбинаций остается важной и актуальной задачей. Перспективным представляется изучение триплета иринотекана с оксалиплатином и 5-ФУ, который широко применяется для лечения больных колоректальным раком и раком поджелудочной железы.

Результаты изучения эффективности и токсичности различных вариантов трехкомпонентной комбинации иринотекана, оксалиплатина и 5-ФУ (FOLFIRINOX) при дРЖ в 1-й линии лечения представлены в нескольких небольших исследованиях II фазы и суммированы в таблице 4.

Таблица 4 – Эффективность трехкомпонентной комбинации иринотекана, оксалиплатина и 5-ФУ (FOLFIRINOX) в первой линии лечения пациентов с HER2– негативным диссеминированным раком желудка (исследования II фазы)

Автор, год	n	Режим, дозы в мг/м^2	ЧОО, %	мВБП/ мВДП, мес.	мОВ, мес.	Токсичность 3-4 ст., % больных
Chiesa M.D., 2007 [290]	17	Окс 85 в д 1+ Ири 140 в д 1+ Лв 200 в д 1 + ФУ в д 1: 400 струйно + 2400 х 48час. Цикл 14 дней	67	8,2	10,2	3+4 ст.: нейтропения– 55%, тромбоцитопения– 18%, анемия-29%. 3 ст.: тошнота/рвота-12%, диарея– 6%
Lee J., 2007 [328]	45	Окс 85 в д 1+ Ири 150 в д 1+ Лв 100 в д 1 + ФУ 2000х48час. в д 1 Цикл 14 дней	66,7	9,6	14,8	Нейтропения 3 ст. 40%, 4 ст. –13%; Тошнота/рвота 3 ст. –44%; Диарея 3 ст. –10%;
Cao W., 2009 [327]	47	Окс 85 в д 1+ Ири 165 в д 1+ Лв 200 в д 1 + ФУ 3200х48час. в д 1 Цикл 14 дней	63,3	7,3	11,9	Нейтропения 3+4 ст. – 49%. 3ст.: тошнота/рвота–42,6%, стоматит –4,3%, диарея – 10,6%;
Comella P., 2009 [291]	63	Окс 85 в д 1+ Ири 150 в д 1+ Лв 250 в д 2 + ФУ 750 в д 2 Цикл 14 дней	33,0	7,5	12,1	3+4 ст.: нейтропения -59%, фебрильная нейтропения - 7%, рвота-20%, диарея-10%. Нейротоксичность всех ст. – 33%

Продолжение таблицы 4

Peinert S., 2010 [413]	11	Окс 50 + Ири 70 + Лв 500 + ФУ 2000 в дни 1, 8, 15, 22 Повтор с 36 дня	36	8,0	15,0	3 ст.: нейтропения – 24%, диарея – 24%
Park H., 2017 [172]	41	Окс 85 в д 1+ Ири 180 в д 1+ Лв 400 в д 1 + ФУ в д 1: 400 струйно + 2400 х 48час. Цикл 14 дней	61	8,4	15,5	3+4 ст. нейтропения -88%, фебрильная нейтропения - 5%, инфекционные осложнения – 7%, диарея – 10%, астения – 10%, тромбоцитопения – 7%, анорексия -7%, тошнота - 7%, тромбоэмболии – 12%.

Примечание:
n – число больных; ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; д – день; Окс – оксалиплатин; Ири – иринотекан; Лв –лейковорин; ФУ – 5-фторурацил; ст. – степень.

Все авторы отметили высокую эффективность и приемлемую токсичность лечения и, несмотря на различие в режимах, представили сопоставимые результаты эффективности триплета с иринотеканом в 1-й линии ХТ.

В России первые результаты поискового исследования комбинации FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м^2 в день 1+ иринотекан 180 мг/м^2 в день 1+ фолинат кальция 400 мг в день 1 + 5-ФУ в день1: 250-400мг/м^2 струйно с последующей непрерывной инфузией в дозе 2200 мг/м^2 в течение 48 часов с повторяемостью каждые 14 дней) в 1-й линии ХТ при дРЖ (n=27), представленные Трусиловой Е.В. [25], также свидетельствовали о высокой эффективности режима: ЧОО=56,5%, мВБП – 8,7 мес., мОВ на момент анализа не достигнута. Учитывая столь многообещающие данные, набор пациентов в исследование был продолжен и результаты, полученные после анализа данных 108 включенных пациентов, представлены на Европейской конференции клинических онкологов 2018 г.: ЧОО составила 52,8%, мВБП – 7,83 мес., мОВ – 16,8 мес. [227].

Согласно литературным данным, изучение эффективности трехкомпонентных режимов ХТ и определение их места в ХТ 1-й линии при диссеминированном HER2-негативном РЖ остается актуальной задачей.

1.4.2 Таргетная терапия в первой линии лечения при диссеминированном раке желудка

Таргетная терапия внесла огромный вклад в улучшение результатов лечения многих злокачественных опухолей и при ряде нозологий стала стандартом 1-й линии терапии в монорежиме или в комбинации с ХТ. К сожалению, при дРЖ большинство препаратов таргетной терапии оказались неэффективными и не нашли применения в 1-й линии лечения (Таблица 5).

Таблица 5 – Таргетные препараты в терапии первой линии при диссеминированном раке желудка. Негативные исследования

Исследование, год	Таргет	Схема лечения	n	ЧОО (%)	мВБП (мес.)	мОВ (мес.)
AVAGAST, 2011 [46]	VEGF-A	XP/FP + Bevacizumab	387	46 p = 0,0315	6,7 p = 0,0037	**12,1 ОР 0,87; p=0,10**
		XP/FP	387	37,4	5,3	**10,1**
ZAMEGA, 2019 [173]	VEGF-A, VEGF-B, placental growth factor (PlGF)	mFOLFOX6+ Aflibercept **6-мес ВБП 60,5% vs 57,1%, p=0.8**	43	61,1	9,7 ОР 1,11; p=0,72	14,5 ОР 1,24; p=0,45
		mFOLFOX6	21	75,0 p=0,53	7,4	18,8

Продолжение таблицы 5

RAINFALL, 2014 [374]	VEGFR-2	XP/PF + Ramucirumab	326	41 p = 0,17	**6,44 ОР 0,96; p=0,74** (оценка исследова-телей 5,7; ОР 0,75; p = 0,011)	11,2 ОР 0,96; p = 0,68
		XP/PF	319	36	**6,74** (оценка исследова-телей 5,4)	10,7
JVBT, 2016 [363]	VEGFR-2	mFOLFOX6+ Ramucirumsb	84	45,2 p = 0,830	**6,4 ОР 0,98; p = 0,886**	11,7 ОР 1,08; p= 0,712
		mFOLFOX6	84	46,2	**6.7**	11,5
RAINSTORM, 2018 [128]	VEGFR-2	SOX + Ramucirumsb	96	58 p = 0,40	**6,34 ОР 1,07; p = 0,70**	14,65 ОР 1,11; p=0,55
		SOX	93	50	**6,74**	14,26
STARGATE, 2023 [379]	PDGFR, VEGFR2, VEGFR-3, PDGFR-b и др	XP + Sorafenib	97	54 p = 0,83	**5,6 ОР 0,92; p = 0,61**	11,7 ОР 0,93; p = 0,66
		XP	98	52	**5,3**	10,8
PaFLO, 2022 Фаза II [305]	VEGFR-1/-2/-3, c-kit, PDGFR	FLO + pazopanib **6-мес. ВБП 34% vs 30%, p=0.8**	51	25	4,66 ОР 0,96; p = 0,882	10,19 ОР 1,01; p =0,953
		FLO	27	26	4,47	7.33

Продолжение таблицы 5

EXPAND, 2012 [52]	EGFR	XP + Cetuximab	455	30	**4,4 p= ,09**	9,4 p=1,0
		XP	449	29	**5,6**	10,7
REAL-3, 2013 [147] Частота гиперэкспрес-сии EGFR 27–55%	Найдено: **kras mt**– 4%EOX/ 8%EOXP; braf mt– 0/0; PIK3Ca mt-0/5%; **PTEN–** 11/18%; Her2+-20/13%	mEOX+ Panitumumab	278	46 p=0,42	6	**8,8**
		EOX	275	42	7,4 OP 1,22; p = 0,068	**11,3 OP 1,37; p=0,013**
RILOMET-1, 2017 (MET экспрессия 24–74%; амплификация до 23%) [402]	MET+ (47% из 1291)	mEOX + Rilotumumab (анти– HGF-hepatocyte growth factor)	304	29,8	5,6 OP 1,26	**8,8**
		EOX	305	44,6 p=0,0005	6,0	**10,7 OP 1,34; p=0,03**
METGastric, 2017 [129]	ITT	mFOLFOX6+ onartuzumab	279	46,1 p=0,25	6,7 OP 0,90; p = 0,43	**11,0 OP 0,82; p=0,24**
		mFOLFOX6	283	40,6	6,8	**11,3**
	MET 2+/3+	mFOLFOX6+ onartuzumab	105	42 p=0,23	6,9 OP 0,79; p = 0,22	**11,0 OP 0,64; p =0,06**
		mFOLFOX6	109	41	**5,7**	**9,7**
LOGIC, 2016 [239]	HER2+	XELOX + Lapatinib	249	53 p=0,0031	6,0 OP 0,82; p = 0,0381	**12,2 OP 0,91; p=0,3492**
		XELOX	238	39	5,4	**10,5**

Примечания. Жирным шрифтом выделены данные по первичным конечным точкам исследований. 95%ДИ – 95% доверительный интервал.
ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; мес. – месяц; ОР – отношение рисков;

Упорный поиск предиктивных биомаркеров при дРЖ и синтез новых лекарственных препаратов дали позитивные результаты (Таблица 6).

Таблица 6 – Таргетные препараты в терапии первой линии при диссеминированном раке желудка. Позитивные исследования

Исследование, автор	Таргет	Режимы сравнения	n	ЧОО (%)	мВБП (мес.)	мОВ (мес.)
FIGHT, Wainberg Z.A., 2024 Фаза II [44]	Вся когорта FGFR2b ИГХ 2+3+	mFOLFOX6 + bemarituzumab	155: 77	48,1	**9,5 ОР 0,72 (0,49–1,08)**	19,2 ОР 0,77 (0,52-1,14
		mFOLFOX6	78	33,3	**7,4**	13,5
	Подгруппа ИГХ FGFR2b+ ≥10% опухолевых клеток	mFOLFOX6 + bemarituzumab	46	56,5	**14 ОР 0,43 (95% ДИ 0,26–0,73)**	24,7 ОР 0,52 (95% ДИ 0,31–0,85)
		mFOLFOX6	52	36,5	**7,3**	11,1
GLOW, Shah M.A., 2023. Фаза III [492]	Claudin 18.2+ (≥75%)	CAPOX + zolbetuximab	253	42,5	**8,21 ОР 0,687; p= 0,0007**	14,39 ОР 0,771, 95%ДИ 0,615-0,965; p=0,0118
		CAPOX	250	40,3	**6,8**	12,16
SPOTLIGHT, Shitara K., 2023. Фаза III [493]	Claudin 18.2+ (≥75%)	mFOLFOX6 + zolbetuximab	283	61	**10,61 ОР 0,75; p=0,0066**	18,23 ОР 0,75; p=0,0053
		mFOLFOX6	282	62	**8,67**	15,54
TOGA, Bang Y.J., 2010. Фаза III [471]	HER2+: ИГХ3+или ИГХ2+/FISH+	CF/CAPOX + trastuzumab	294	47	7,1 ОР 0,70; p =0,0003	13,8 **ОР 0,74; p=0,0046**
		CF/CAPOX	290	35	5,6	11,1

Продолжение таблицы 6

KEYNOTE-811, Janjigian Y.Y., 2023. Фаза III [310]	HER2+: ИГХ3+или ИГХ2+/FISH+	CF/CAPOX + Trastuzumab + pembrolizumab	350	72,6	**10,8 ОР 0,70; p=0,0002**	**20,8 ОР 0,84**
		CF/CAPOX + trastuzumab	348	59,8	**8,1**	**16,8**

Примечания
ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; мес. – месяц; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.
Жирным шрифтом выделены данные по первичным конечным точкам исследований

Важную роль в регуляции развития и репарации тканей играют тирозинкиназные рецепторы к фактору роста фибробластов (FGFR), различные альтерации в FGFR1-4 могут привести к развитию и/или прогрессированию опухолевого процесса [161]. При раке желудочно-кишечного тракта перспективна блокада рецепторов 2 типа (FGFR2) [234, 445]. Гиперэкспрессия рецепторов FGFR2b при РЖ может коррелировать с низкой дифференцировкой опухоли, диффузным подтипом и неблагоприятным прогнозом [152, 160, 230]. Бемаритузумаб – первое в своем классе гуманизированное моноклональное антитело, специфичное к человеческому рецептору FGFR2b, блокирующее связывание FGF с рецептором. Оценке эффективности бемаритузумаба в комбинации с режимом mFOLFOX6 (n = 77) по сравнению с плацебо + mFOLFOX6 (n = 78) при дРЖ с гиперэкспрессией FGFR2b и/или амплификацией гена *FGFR2b* посвящено исследование FIGHT [44] – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы.

Первичная конечная точка – ВБП в общей популяции пациентов, не достигнута: различие было только численным и имело лишь тенденцию к статистической значимости.

Наиболее выраженной численная разница в эффективности лечения бемаритузумабом с режимом mFOLFOX6 по сравнению только с ХТ была при FGFR2b ≥ 10% : ЧОО – 56,5% и 36,5%, мВБП – 14 мес. и 7,3 мес., мОВ – 24,7 и 11,1 мес., 1-годичная ОВ – 71,5% и 49,2%, 2-годичная ОВ – 51,3% и 21,3%, что позволяет надеяться на позитивные результаты проводимого в настоящее время клинического исследования III фазы FORTITUDE-101 (NCT05052801), в которое включают с дРЖ с гиперэкспрессией FGFR2b ≥ 10% в опухоли.

Белки семейства клаудинов (CLDN) являются важным компонентом межклеточных соединений, которые образуют парацеллюлярный барьер, контролирующий регуляцию проницаемости, барьерной функции и полярность эпителиальных слоев. Белок клаудин 18.2 (CLDN18.2) является изоформой белка CLDN 18 и участвует в пролиферации, дифференцировке и миграции опухолевых клеток [69, 70, 73, 256, 395].

В здоровых тканях CLDN18.2 присутствует исключительно в клетках плотных соединений слизистой оболочки желудка, в связи с чем недоступен для антител [70, 71, 72]. При злокачественной трансформации слизистой оболочки желудка происходит разрушение базальной мембраны, нарушение клеточной полярности, что приводит к экспонированию эпитопов CLDN18.2 на поверхности клеток и их доступности для антител, вследствие чего CLDN18.2 высоко избирательно и стабильно экспрессируется в специфических опухолевых тканях [71, 155, 213]. CLDN 18.2 экспрессируется в 70%–87% первичных аденокарцином желудка и его метастазах [71, 87, 442], а также при раке поджелудочной железы (50%), пищевода (30%), немелкоклеточном раке легкого (25%) и других [71].

При РЖ экспрессия CLDN18.2 значимо чаще встречается при диффузном подтипе по классификации Lauren и при опухолях высокой степени злокачественности [87].

Золбетуксимаб (клаудиксимаб, ранее IMAB362) представляет собой химерное антитело IgG1, которое специфически и избирательно связывается с CLDN18.2 с последующей активацией комплементзависимой клеточной цитотоксичности (CDCC), опосредующей лизис опухолевых клеток с экспрессией CLDN18.2, и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Кроме того, ингибиция CLDN18.2 в раковых клетках приводит к антипролиферативным и проапоптотическим эффектам, механизм развития которых на данный момент точно не известен [67, 68, 73].

Эффективность и токсичность золбетуксимаба изучена в рандомизированных сравнительных клинических исследованиях III фазы. GLOW [492] – двойное слепое сравнительное исследование комбинации золбетуксимаба с режимом CAPOX и режима CAPOX в 1-й линии лечения пациентов с HER2-негативным CLDN 18,2-позитивным дРЖ. Исследование достигло первичной точки – ВБП и вторичной конечной точки – ОВ. Дополнение режима CAPOX золбетуксимабом привело к увеличению мВБП с 6,8 мес. до 8,21 мес. (ОР 0,687, 95%ДИ 0,544–0,866; p=0,0007) и мОВ – с 12,16 мес. до 14,39 мес. (ОР 0,771, 95%ДИ 0,615–0,965; p=0,0118).

В исследовании SPOTLIGHT [493] первичная конечная точка: ВБП, также достигнута. У пациентов с HER2-негативным CLDN 18,2-позитивным дРЖ лекарственная терапия 1-й линии с включением золбетуксимаба в комбинации с режимом mFOLFOX6 по сравнению с ХТ в режиме mFOLFOX6 привела к статистически значимому увеличению мВБП с 8,67 мес. до 10,61 мес. (ОР 0,75, 95%ДИ 0,60–0,94**;** p = 0,0066) и мОВ с 15,54 до 18,23 мес. (ОР 0,75, 95%ДИ 0,60–0,94; p = 0,0053). Следует отметить, что в исследовании SPOTLIGHT частота гиперэкспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 при CLDN 18,2-позитивном дРЖ составила 13,2%.

Полученные данные свидетельствуют о предиктивном значении CLDN 18.2 с пороговым значением количества опухолевых клеток с умеренной или высокой экспрессией CLDN 18.2 не

менее 70–75%. Золбетуксимаб является претендентом на включение в стандарт 1-й линии лечения пациентов с CLDN 18.2-позитивным HER2-негативным дРЖ.

1.4.3 HER2-позитивный диссеминированный рак желудка: лекарственная терапия первой линии

Первой идентифицированной молекулярной мишенью стали рецепторы к эпидермальному фактору роста человека 2 типа (HER2). Гипереэкспрессия белка HER2, обусловленная амплификацией гена HER2 (известного также как *ERBB2*), до недавнего времени оставалась единственным предиктивным биомаркером, а трастузумаб – единственным препаратом таргетной терапии, значимо улучшающим выживаемость пациентов, что было показано в базовом исследовании TOGA (см. табл. 6) [471].

Рецепторы HER2 относятся к семейству тирозинкиназных рецепторов к эпидермальному фактору роста человека и играют ключевую роль в онкогенезе и развитии опухоли, участвуя в пролиферации, апоптозе, адгезии, миграции и дифференцировке опухолевых клеток [392].

Трастузумаб – человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом рецептора HER2, индуцирует антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, ингибирует активацию рецептора путем гомо– или гетеродимеризации и последующую стимуляцию нисходящего внутриклеточного сигнального каскада, предупреждает редукцию экстрацеллюлярного домена рецептора (образование, так называемой, транкированной формы рецептора) [462].

Для тестирования гиперэкспрессии рецепторов HER2 рекомендован иммуногистохимический (ИГХ) метод, для определения амплификации гена – метод флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), метод хромогенной *in situ* гибридизации (CISH) [57].

Ответ является позитивным при оценке ИГХ3+. В случае сомнительного результата (ИГХ2+) необходимо определение амплификации соответствующего гена путем выполнения FISH/CISH реакций. При обнаружении амплификации гена HER2 и гиперэкспрессии ИГХ2+ (ИГХ2+/ISH+) опухоль является HER2-позитивной [196].

Согласно литературным данным [427], частота гиперэкспрессии HER2 при дРЖ варьирует от 4,4% до 53,4%, составляя в среднем 17,9%, и колеблется в широком диапазоне в зависимости от региона, популяции пациентов, метода тестирования [33, 224, 428]. Так, в исследованиях с использованием ИГХ метода частота HER2 позитивности колебалась от 6,8% до 34,0%, [151, 428], при использовании FISH метода – от 7,1% до 42,6% [345, 428] и от 12,2% до 24,0% при использовании метода CISH [36]. В среднем по данным разных авторов,

гиперэкспрессия или амплификация HER2 при РЖ встречается приблизительно в 15–20%, чаще всего при интестинальном подтипе по классификации Lauren и дифференцированных аденокарциномах [198].

Главной причиной трудности в оценке HER2 статуса по морфологическим препаратам является внутриопухолевая гетерогенность РЖ, которая по данным разных авторов составляет 33–52%. Следствием является дискордантность в оценке HER2 статуса биоптатов, взятых из разных участков первичной опухоли, между результатами тестирования первичной опухоли до и после хирургического лечения (12,3%), а также между результатами оценки HER2 статуса в первичной опухоли и метастазах (20%) [494].

Прогностическое значение гиперэкспрессии рецепторов HER2 при дРЖ остается дискутабельным [103, 192, 494]. В ряде исследований показано отсутствие влияния на ОВ [175, 197, 201, 283, 341], часть авторов выявляет корреляцию гиперэкспрессии HER2 с увеличением ОВ [43, 199, 342]. Большинство исследователей свидетельствует об агрессивности заболевания и ухудшении ОВ при HER2 позитивных опухолях [36, 57, 66, 153, 191, 200, 231, 345, 397, 455].

Lei et al. [80] в мета-анализе данных 41 исследования с участием 17 494 пациентов выявили статистическую значимость между гиперэкспрессией HER2 и низкой ОВ (ОР 1,47, 95%ДИ 1,09 – 1,98) при РЖ. С более высокой частотой гиперэкспрессии HER2 коррелировал кишечный подтип опухоли по классификации Lauren (ОР 3,37, 95%ДИ 2,54 – 4,47), проксимальная локализация опухоли в желудке (ОР 1,25, 95%ДИ 1,07 – 1,47), поздние стадии процесса (ОР 1,35, 95%ДИ 1,10 – 1,66), наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР 1,26, 95%ДИ 1,14 – 1,41), низкая степень злокачественности опухоли (ОР 1,79, 95%ДИ 1,15 – 2,76) и наличие отдаленных метастазов (ОР 1,91, 95%ДИ 1,08 – 3.38). Подгрупповой анализ показал, что частота экспрессии HER2 в азиатской популяции пациентов (19,52%) была количественно выше, чем в европейских (16,91%) странах.

По данным Skórzewska et al. [427], гиперэкспрессия HER2 коррелирует также с наличием сосудистой и периневральной инвазии, не найдено корреляции с полом, возрастом или клинической стадией.

В исследовании TOGA частота гиперэкспрессии/амплификации HER2 при дРЖ составила 22,1%, была одинаковой у европейских и азиатских пациентов (23,6 % и 23,9 %) и ниже у пациентов из Северной и Южной Америки (16,1%), чаще регистрировалась при кишечном подтипе по классификации Lauren (31,8 % при кишечном и 6.1 % при диффузном подтипе) и при локализации опухоли в области КЭП (32,2 % против 21,4 % при локализации в других отделах желудка) [198].

В связи с внедрением в рутинную клиническую практику анти-HER2 препарата трастузумаб определение статуса HER2 при дРЖ стало обязательным, т.к. имеет решающее значение для выбора режима лекарственной терапии.

Ключевым исследованием, определившим стандарт лечения пациентов HER2-позитивным дРЖ (дРЖHER2+), является международное рандомизированное многоцентровое исследование TOGA, согласно результатам которого по сравнению с одной только ХТ комбинация химиотерапевтических дуплетов: режима ХР (капецитабин+цисплатин) или CF (цисплатин+5-ФУ), – с трастузумабом в дозе 6 мг/кг 1 раз в 21 день (нагрузочная доза 8 мг/кг) привела к статистически значимому улучшению параметров эффективности лечения: мОВ с 11,1 мес. до 13,8 мес. [ОР 0,74, 95%ДИ 0,60–0,91; p=0,0046], мВБП – с 5,5 до 6,7 мес. (ОР 0,71, 95%ДИ 0,59–0,85; p=0,0002), объективного ответа – с 35% до 47% (ОШ 1,70, 95%ДИ 1,22–2,38, p=0,0017). Добавление трастузумаба к химиотерапевтическому дуплету впервые позволило добиться мОВ, длительностью более 12 мес. (Таблица 7). Наиболее высокие отдаленные результаты были получены при HER2 позитивных опухолях ИГХ3+ или ИГХ2+/FISH+, мОВ пациентов с подобными опухолевыми характеристиками составила 16,0 мес. [471].

Поданализ ОВ пациентов китайской национальности показал сходные результаты: комбинация ХТ с трастузумабом увеличила мОВ с 9,7 до 12,6 мес. [97].

Последующие исследования, направленные на повышение эффективности лекарственной комбинации путем модификации таргетной составляющей: замена трастузумаба тирозинкиназным ингибитором рецепторов HER2 лапатинибом [239], увеличение разовой дозы трастузумаба [195], двойная блокада HER2 рецепторов трастузумабом и пертузумабом [312, 313, 314, 315], – желаемой цели не достигли.

Таблица 7 – HER2-позитивный дРЖ. Первая линия лекарственной терапии. Рандомизированные исследования III фазы

Исследование, автор, год	n	Режим	мОВ, мес., (95%ДИ)	ОР; (95%ДИ), p	мВБП, мес., (95%ДИ)	ОР (95%ДИ), p	ЧОО,% (95%ДИ)
TOGA, Bang Y.J., 2010. Фаза III [471]	298	Tr+CF/XP	**13,8**	**0,74; (0,60–0,91); p = 0,0046**	6,7	0,71; (0,59–0,85); p = 0,0002	47 p = 0,0017
	296	CF/XP	11,1		5,5		35
TOGA, Shen L., 2013. (китайская популяция). Фаза III [472]	36	Tr+CF/XP	**12,6**	**0,72, (0,40–1,29)**	НД	НД	НД
	48	CF/XP	**9,7**		НД		НД
TRIO-013/LOGiC, Hecht J.R., 2016 [239]. Фаза III	249	Лапатиниб + XELOX	**12,2 (10,6 – 14,2)**	**0,91; (0,73–1,12); p=0,3492**	6,0 (0,91; 0,73–1,12);	0,82; (0,68 – 1,00); p=0, 0381	53 (46,4 – 58,8); p=0,0031
	238	XELOX	10,6 (9,0 – 11,3)		5,4 (4,4 – 5,7)		39 (32,9 – 45,3)
HELOISE, Shah M.A., 2017. Фаза IIIb [195]	-	Tr 8→10 мг/кг/21 день (высокая доза)+XP	**10,6**	**1,24; (0,86–1,78); p=0,2401**	НД	НД	НД
	-	Tr 8→6 мг/кг/21 день (стандартная доза)+XP	**12,5**		НД		НД

Продолжение таблицы 7

JACOB, Tabernero J., .2018 [313] /.2023 – mFUP ≥ 44,4 мес. [315] Фаза III	388	PertTr+CF/XP	**17,5 (16,2–19,3) /18,1 (16,2–19,5)**	0,84; (0,71-1,00); p=0,057/ 2023г: 0,85; (0,72–0,99)	8,5 (8,2–9,7) / 8,5 (8,3–9,7)	0,73; (0,62–0,85); p=0,0001	56,7 (51,3–62,0); p=0,026 /57
	392	Tr+CF/XP	**14,2 (12,9–15,5)**		7,0 (6,4–8,2) / 7,2 (6,4–8,2)		48,3 (43,0–53,7) /48,6
Shitara K., 2020 (JACOB; японская популяция) [314]. Фаза III	40	PertTr+CF/XP	**22,0 (13,8-не достигнуто)**	0,64; (0,37-1,10)	12,4 (6,1-14,1)	0,50; (0,30-0,82),	61,8 (43,56–77,83
	40	Tr+CF/XP	**15,6 (9,7-19,2)**		6,3 (4,3-8,1)		40,5 (24,75–57,90)
Liu T., 2019 (JACOB; китайская популяция) [312]. Фаза III	82	PertTr+CF/XP	**18,7**	0,75; (0,49 – 1,14)	10,5	0,85; (0,60 – 1,21)	68,9
	81	Tr+CF/XP	**16,1**		8,6		55,7

Примечания
Жирным шрифтом выделены данные по первичным конечным точкам исследований,
mFUP – медиана наблюдения; Tr – трастузумаб, Pert – пертузумаб,
ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования,
мОВ – медиана общей выживаемости, мес. – месяц; ОР – отношение рисков,
95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Комбинация трастузумаба с платино-фторпиримидиновым дуплетом на долгие годы стала «золотым» стандартном 1-й линии лекарственной терапии пациентов с HER2 позитивным дРЖ во всем мире. В таблице 8 суммированы результаты проспективных и ретроспективных исследований трастузумаба с различными режимами ХТ в 1 линии терапии.

Таблица 8 – HER2 позитивный дРЖ. Результаты применения комбинации трастузумаба с различными режимами ХТ в первой линии лечения

Автор, (исследование), год	n	Режим	мОВ, мес., (95%ДИ)	мВБП, мес., (95%ДИ)	ЧОО,% (95%ДИ)
Ryu M.H., 2015. [259]. Фаза II	55	Tr+ XELOX	21 (6,4–35,7)	9,8 (7,0–12,6)	67 (54–80)
Gong J. (CGOG1001), 2016. [279]. Фаза II	51	Tr+XELOX	19,5 (15,5–26,0)	9,2 (6,5–11,6)	66,7
Rivera F. (HERXO), 2019. [325]. Фаза II	45	Tr+XELOX	13,8 (7,1–20,9)	7,1 (5,5–8,7)	46,7 (ПО=8,9%, ЧО=37,8% СтБ= 31,1%)
Kurokawa Y., (HERBIS-1), 2014. [324]. Фаза II	53	Tr+S1+цисPt	16 (13,3-NR)	7,8 (6,0–8,8)	68 (54–80)
Miura Y., (WJOG7212G). 2018 [405]. Фаза II	44	Tr+S1+цисPt	16,5 (14,3–21,6)	5,9 (5,0–9,3)	61,4 (45,5–75,6)
Takahari D., (HIGHSOX), 2019. [260]. Фаза II	75	Tr+S1+Oxa	18,1 (15,6–26,5)	8,8 (7,4–12,2)	70,7 (59,0–80,6)
Yuki S., (KSCC/HGCSG/CCOG/Perseus 1501B), 2020. [258]. Фаза II	39	Tr+S1+Oxa	27,6 (15,6-не достигнут)	7 (5,5-14,1)	82,1 (70,0-90,0)

Продолжение таблицы 8

Okita A., 2018. [139]. Ретроспективное	28	Tr+XP	20 (13,0-29,2) ОР 0,85 (0,45-1,57); p = 0,28	7,9 (5,6– 11,8) ОР 0,85 (0,49-1,47); p = 0,35	39,3
	30	Tr+S1+цисPt	16,7 (12,2-25,7)	6,9 (5,2-10,2)	50
Oh S.Y., 2019 [411]. Ретроспективное	128	Tr+XP	14,8 (11,9–17,7)	11,6 (7,5–15,7)	62,5
Kim T.H., 2021 [474]. Ретроспективное	47	Tr+XP/CF	12,8	6,9	53
Li Q., 2018 [338]. Наблюдательное	107	Tr+ XP/CF/DF/ IRIPt	16 (13,2-18,8)	7,7 (6,5-8,9)	58,9
Soulaure E., 2015 [138]. Ретроспективное	34	Tr+ mFOLFOX6/ XELOX	17,3 (13,5-32,3)	9 (5,6-12)	41 (25-56)
Yang Y-X., 2022 [144]. Проспективное	60	Tr+Pt	15,51 ± 2,16	6,33 ± 1,02	26
	60	Tr+Pt+IRI	16,03 ± 2,44 (p = 0,219)	8,05 ± 1,07 (*p* < 0,001)	37 p= 0,044
Mondaca S., 2019 [473]. Фаза II	26	Tr+mDCF	24,9 (4,4 – 42,5)	13 (6,4 – 20,7)	65 (46-80)
Park H., 2020 [172]. Фаза II	26	Tr+ FOLFIRINOX	19,6 (16,1-24,6)	13,8 (10,0-19,8)	85 (65,1-95,6)
Orillard, Front Oncol., 2022 [221]. Ретроспективное	24	Tr+ mDCF/TPF/ FLOT	19 (7,8-45,2) Log-rank p=0,033	9,3 (7,0 – 17,2) Log-rank p=0,038	68,4
	41	Tr+ CF/FOLFOX	13 (5,5-14,8)	5,9 (3,7 – 9,6)	47,4
Gürbüz, Tumori, 2021 [465]. Ретроспективное	22	Tr + DCF/FLOT	15,2 (12,7-17,7) *p* = 0,03	5,3 (2,6-8) *p* = 0,70	НД

Продолжение таблицы 8

	108	Tr+FOLFOX/ CAPOX	11,1 (8,3-13.,9)	5,6 (4,8-6,4)	НД

Примечания:
ЧОО – частота объетивного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования;
мОВ – медиана общей выживаемости; мес. – месяц; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ;
СтБ – стабилизация болезни; НД – нет данных: ОР – отношение рисков;
95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Поскольку продолжительность ХТ, как правило, ограничивается прогрессированием заболевания или регистрацией неприемлемой токсичности, которая может воспрепятствовать поддерживающей терапии трастузумабом, Li et al. [338], в наблюдательном исследовании оценили влияние длительности проведения ХТ на выживаемость пациентов. Из 107 пациентов 95 (88,8%) получали трастузумаб в комбинации с цисплатином и фторпиримидином или таксан с фторпиримидином. После 6 курсов ХТ у 88 пациентов не было отмечено прогрессирования заболевания, из них 40 больным была назначена поддерживающая терапия трастузумабом, а 48 –продолжена ХТ+трастузумаб. Последующий анализ показал отсутствие различий в выживаемости пациентов двух групп: мВБП в группе поддерживающей терапии трастузумабом составила 7,3 мес., в группе продолжения ХТ – 8,0 мес. (p=0,625), мОВ – 16,0 мес. и 17,8 мес. (p=0,946), соответственно. Полученные результаты показали правомочность перехода на поддерживающую терапию трастузумабом в случаях достижения стойкого контроля заболевания после 18-недельной ХТ.

Перспективным направлением исследований представляется изучение эффективности эскалации режима ХТ до трехкомпонентного в комбинации с трастузумабом. В качестве третьего компонента в схеме может быть доцетаксел или иринотекан. Mondaca et al. [473], в рамках II фазы клинических исследований применили комбинацию трастузумаба с цисплатином, 5-ФУ и доцетакселом в 1-й линии лечения и получили выдающуюся выживаемость: мВБП составила 13 мес., мОВ – 24,9 мес., ЧОО – 65%. В исследовании Park et al. [328], режимом 1-й линии лечения была комбинация трастузумаба с иринотеканом и платино-фторпиримидиновым дуплетом (FOLFIRINOX), что привело к высоким результатам: ЧОО составила 85%, мВБП – 13,8 мес., мОВ – 19,6 мес.

Согласно данным ретроспективного сравнительного анализа, представленного Orillard et al. [221], комбинация трастузумаба с таксановым триплетом по сравнению с комбинацией трастузумаба с платино-фторпиримидиновым дуплетом приводит к значимому повышению ВБП (p=0,038) и ОВ (p=0,033). В ретроспективном исследовании Gürbüz et al. [465], отметили значимое (p = 0,03) увеличение ОВ при комбинации трастузумаба с доцетакселовым триплетом

по сравнению со стандартом. При этом режим ХТ (триплет или дуплет) при многофакторном анализе был единственным независимым прогностическим фактором ОВ.

В 2022 г. Catenacci et al. [412] опубликован описательный обзор, суммирующий данные по токсичности и эффективности 23 исследований трастузумаба с платино-фторпиримидиновым дуплетом ± ингибитор контрольных точек иммунного ответа при неоперабельной местно – распространенной или диссеминированной HER2 позитивной аденокарциноме желудка или КЭП в 1-й линии. Согласно полученным данным, при лечении трастузумабом в комбинации с платино-фторпиримидиновым дуплетом в 1-й линии ЧОО колебалась в пределах 39–82%, мВБП – 5,7–11,6 мес., мОВ – 11,2–27,6 мес. Если в 13 исследованиях из Азии диапазон колебаний ЧОО составил 39–82%, мВБП– 5,9–11,6 мес., мОВ– 12,8–27,6 мес., то в 3-х международных исследованиях ЧОО колебалась в пределах 47–59%, мВБП–5,7–7,0 мес., мОВ–12,5–14,2 мес., а в 3-х европейских исследованиях – ЧОО–41–47%, мВБП – 7,1–9,0 мес., мОВ – 11,2–17,3 мес. Основную массу работ, включенных в данный обзор, составили исследования из Азии, которые и обусловили численное значение верхнего предела колебаний в общей популяции. Максимальные значения показателей эффективности лечения в азиатских исследованиях были численно выше, чем в международных и европейских. Более высокие показатели отдаленных результатов лекарственной терапии являются характерной чертой исследований из стран Азиатского региона.

1.4.4 Иммунотерапия в первой линии лечения при диссеминированном раке желудка

Открытие механизмов защиты опухоли от иммунной системы организма и синтез соответствующих препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, привели к интеграции иммунотерапии в алгоритм лечения пациентов с дРЖ [457]. Белок программируемой клеточной гибели-1 (PD-1) и цитотоксический белок Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) являются ингибирующими путями иммунного ответа и играют решающую роль в подавлении противоопухолевого иммунитета. Рецепторы PD-1 располагаются на поверхности активированных Т-клеток, при связи со своими лигандами (лигандами запрограммированной клеточной смерти PD-L1 и PD-L2) происходит их активация и запуск программы клеточного апоптоза, приводящей к гибели Т-клеток. Для защиты от противоопухолевого иммунитета опухолевые клетки начинают синтезировать PD-L1/2, уничтожая таким образом иммунокомпетентные клетки. Препараты, блокирующие рецепторы PD-1 на Т-клетках (анти-PD-1 препараты) препятствуют взаимодействию лигандов с рецепторами PD-1, предотвращая гибель Т-клеток. Активация рецептора CTLA-4 приводит к торможению иммунного ответа путем перевода иммунокомпетентных клеток в неактивное состояние. Препараты анти– CTLA-

4, ингибируя данные рецепторы, препятствуют де-активации клеточного иммунитета [193, 391]. Эффективность комбинации анти-PD-1 ингибиторов с ХТ в 1-й линии лекарственной терапии пациентов с HER2-негативным дРЖ доказана в рандомизированных исследованиях III фазы.

В клиническом исследовании CheckMate 649 [164, 270] проведена сравнительная оценка эффективности ниволумаба с ХТ в режимах FOLFOX/CAPOX (n=789) и одной только ХТ в тех же режимах (n=792). Первичными конечными точками исследования были ОВ и ВБП пациентов, в опухоли которых экспрессия PD-L1 по комбинированному показателю позитивности (CPS) была не менее 5. Согласно результатам 3-годичного наблюдения, представленным в таблице 9, при PD-L1 CPS≥5 ОВ и ВБП были статистически значимо выше в группе лечения ниволумабом с ХТ по сравнению с одной только ХТ, 3-годичная ОВ составили 17% и 8%, соответственно [270]. Наиболее высокая ОВ отмечена у пациентов с наличием MSI в опухоли, получавших ниволумаб: мОВ составила 38,7 мес. (95% ДИ 8,4–44,8), против– 12,3 мес. (95%ДИ 4,1–16,5) при одной только ХТ (ОР 0,38, 95%ДИ 0,17–0,84) [270].

Побочные явления 3–4 ст. отмечены у 59% пациентов в группе ниволумаба и у 44% – в группе химиотерапии. Наиболее частыми побочными явлениями любой степени в обеих группах (>25%) были тошнота, диарея и периферическая полинейропатия [270].

Первое рандомизированное клиническое исследование эффективности пембролизумаба с ХТ по сравнению с одной ХТ в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ KEYNOTE 062 [135] оказалось негативным. Пациентов (n=763) с экспрессией PD-L1 CPS≥1 в опухоли путем рандомизации включали в одну из 3-х лечебных групп: монотерапия пембролизумабом или пембролизумабом+ХТ (цисплатин + 5-ФУ или капецитабин) или только ХТ. Первичными конечными точками были ОВ и ВБП пациентов с PD-L1 CPS≥1 или PD-L1 CPS≥10. Финальный анализ результатов лечения показал, что при PD-L1 CPS≥1 в опухоли пембролизумаб в монорежиме или в комбинации с ХТ не повышал ОВ или ВБП по сравнению с ХТ (Таблица 9). Наибольшая разница в ОВ пациентов при монотерапии пембролизумабом по сравнению с ХТ отмечена при экспрессии PD-L1 CPS≥10: мОВ 17,4 и 10,8 мес. (ОР 0,69; 95% ДИ 0,49–0,97).

Более успешным стало клиническое исследование KEYNOTE 859 [309], посвященное сравнительной эффективности пембролизумаба в комбинации с платино-фторпиримидиновым дуплетом (n=790) и ХТ (n=789) в режимах CF или CAPOX (частота назначения последнего в каждой группе составила 86,3%) в 1-й линии лечения пациентов с HER2 негативным дРЖ. Первичной конечной точкой являлась ОВ. Микросателлитная нестабильность в опухоли была отмечена у 5% пациентов в группе пембролизумаба и у 4,4% – в группе химиотерапии, опухоли с PD-L1 CPS ≥10 – у 35,3% и у 34,5% больных соответственно. Комбинация пембролизумаба с ХТ по сравнению с одной только ХТ позволила значимо увеличить как выживаемость

пациентов (данные представлены в таблице 9), так и ЧОО с 42,0% до 51,3% (p = 0,00009), медиана длительности объективного ответа – 5,7 мес. и 8,0 мес. соответственно. Частота 12-месячной ОВ составила 52,7% и 46,7%, 24-месячной – 28,2% и 18,9% у пациентов группы пембролизумаба и ХТ, соответственно. Подгрупповой анализ показал, что наибольший выигрыш от комбинации пембролизумаба с ХТ получили пациенты с наличием MSI в опухоли (ОР 0,34, 95%ДИ 0,176–0,663), при экспрессии PD-L1 CPS ≥10 (ОР 0,64, 95%ДИ0,523-0,772) и при ХТ в режиме CAPOX (ОР 0,76, 95%ДИ 0,675–0,858). Частота побочных явлений при лечении пембролизумабом с ХТ составила 59,4%, при ХТ – 51,1%.

Основываясь на негативных результатах, полученных при комбинации пембролизумаба с цисплатин-содержащим дуплетом, данное сочетание не следует рекомендовать для практического применения.

Повышение эффективности 1-й линии лечения путем комбинации иммунотерапии с оксалиплатином и фторпиримидинами показано и для других ингибиторов контрольных точек, представленных в таблице 9.

Таблица 9 – Основные сравнительные рандомизированые исследования эффективности химиотерапии и комбинации химиотерапии с иммунотерапией в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка

Исследование	n	Режим	мОВ, мес.	ОР; (95%ДИ), p	мВБП, мес.	ОР; (95%ДИ), p
CheckMate 649 [164, 270], PD-L1 CPS≥5	789	Ниволумаб + FOLFOX/CAPOX	14,4	0,70; (0,61-0,81); p<0,0001	8,3	0,71; (0,61-0,81); p<0,0001
	792	Placebo+ FOLFOX/CAPOX	11,1		6,1	
ATTRACTON-4, [269]	362	Ниволумаб + CAPOX/SOX	17,45	**0,89; (0,75-1,05);**	10,94	0,67; (0,55–0,82)
	362	Placebo+ CAPOX/SOX	17,15		8,48	
KEYNOTE-062 [135] PD-L1 CPS≥1	256 250	Пембролизумаб vs Цисплатин+ 5-ФУ/капецитабин	**10 vs 11,1**	0,91; (99,2% ДИ 0,69-1,18);	2,0 vs 6,4	1,66; (1,37-2,01);

Продолжение таблицы 9

	257 250	Пембролизумаб+ Цисплатин+ 5-ФУ/капецитабин vs Цисплатин+ 5-ФУ/капецитабин	**12,5** **vs** **11,1**	0,85; (0,70-1,03); p =0,05	**6,9** **vs** **6,4**	0,84; (0,70-1,02); p =0,04
KEYNOTE-859 [309]	790	Пембролизумаб+ CF /CAPOX(86,3%)	**12,9**	**0,78; (0,70-0,87); p<0,0001**	6,9	0,76 (0,67-0,85); p<0,0001
	789	CF /CAPOX(86,3%)	**11,5**		5,6	
ORIENT [426] Все рандомизированные	327	Sintilimab + XELOX	**15,2**	0,77; (0,63-0,94); p =0,009	7,1	0,64; (0,52-0,77); p < 0,001
	323	Placebo+XELOX	**12,3**		5,7	
ORIENT [426] Опухоли с PD-L1 CPS≥5 (n=397 – 61,1%)	197	Sintilimab + XELOX	**18,4**	0,66 (0,50-0,86); p =0,002	7,7	0,63; (0,49-0,81); *p* < 0,001
	200	Placebo+XELOX	**12,9**		5,8	
RATIONALE-305, Все рандомизированные пациенты [461]	501	Tislelizumab + XELOX (93% больных)/CF	**15,0**	0,80; (0,70–0,92); p=0,001	6,9	0,78; (0,67 – 0,90)
	496	Placebo+ XELOX(94% больных) /CF	**12,9**		6,2	
RATIONALE-305, PD-L1 TAP≥5% [461]	274	Tislelizumab + XELOX/CF	**17,2**	0,74; (0,59–0,94); p=0,006	7,2	0,67; (0,55–0,83); p<0,001
	272	Placebo+XELOX/CF	**12,6**		5,9	
GEMSTONE-303, PD-L1 CPS≥5 [165]	241	Sugemalimab+ CAPOX	**15,6**	0,75; (0,61-0,92); p =0,006	7,6	0,66; (0,54-0,81); p <0,001
	238	Placebo+CAPOX	**12,6**		6,1	

Продолжение таблицы 9

KEYNOTE-811, 2024 [310]. PD-L1 CPS≥1	298	CAPOX/ CF + Trastuzumab + pembrolizumab	**20,1**	0,79 (0,66-0,95)	**10,9**	0,72; (0,60-0,87); p=0,0002
	296	CAPOX/ CF + trastuzumab	**15,7**		**7,3**	
Вся группа (ITT)	350 ITT	CAPOX/ CF + Trastuzumab + pembrolizumab	**20,0**	0,80 (0,67-0,94); p=0,0040 (меньше расчетного 0,0201)	**10,0**	0,73; (0,61-0,87);
	348 ITT	CAPOX/ CF + trastuzumab	**16,8**		**8,1**	

Примечание:
мОВ – медиана общей выживаемости; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; CAPOX=XELOX – оксалиплатин + капецитабин; CF – цисплатин+ 5-ФУ; SOX – S1 + оксалиплатин; ITT – вся популяция больных, которых намеревались лечить; ТАР-опухолевый аномальный белок; жирным шрифтом выделены первичные конечные точки исследований.

С учетом доказательной базы иммунотерапия в комбинации с оксалиплатин-содержащим дуплетом при дРЖ стала полноправным компонентом 1-й линии лекарственной терапии при экспрессии в опухоли PD-L1≥5 для ниволумаба и PD-L1≥10 для пембролизумаба.

Включение иммунотерапии в 1-ю линию лечения дало позитивные результаты и при дРЖ с гиперэкспрессией HER2/neu. В рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании KEYNOTE-811 проведено сравнение эффективности комбинации пембролизумаба с трастузумабом и химиотерапевтическим дуплетом с существующим стандартным режимом: трастузумаб + платино-фторпиримидиновый дуплет + плацебо в 1-й линии лечения. Первичные конечные точки: ВБП и ОВ, – достигнуты: включение пембролизумаба в 1-ю линию лечения, привело к статистически значимому увеличению как ВБП, так и ОВ, различие было наибольшим при опухолях с экспрессией PD-L1 CPS≥ 1 [270, 310].

Побочные явления 3 и более ст. отмечены у 58% пациентов в группе пембролизумаба и у 51% – в группе плацебо. Наиболее частыми побочными явлениями были: диарея – 47% в группе пембролизумаба и 42% в группе плацебо, тошнота – соответственно 44% и 44% и анемия – 31% и 33%, соответственно [270].

Zhao et al. [245], провели сравнительный анализ ВБП и ОВ пациентов с низкой экспрессией лиганда PD-L1 в опухоли: PD-L1 CPS 1-4 (на основе данных пациентов из

CheckMate-649) и PD-L1 CPS 1-9 (на основе данных пациентов из KEYNOTE-062) в зависимости от состава 1-й линии лечения. По сравнению с одной только ХТ комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа с ХТ не привела к значимому улучшению ОВ или ВБП в анализируемых подгруппах: в CheckMate-649 PD-L1 CPS 1-4 (ОВ: ОР 0,950, 95% ДИ 0,747 – 1,209; *p* = 0,678; ВБП: ОР 0,958, 95% ДИ 0,743 – 1,236; *p* = 0,743) и KEYNOTE-062 PD-L1 CPS 1-9 (ОВ: ОР 0,84, 95% ДИ 0,66 – 1,06; *p* = 0,827; ВБП: ОР 0,924, 95% ДИ 0,73 – 1,17; p=0,510). В исследовании KEYNOTE-062 PD-L1 CPS 1–9 у пациентов, получавших пембролизумаб в монорежиме, по сравнению с пациентами, получавшими ХТ, отмечен повышенный риск прогрессирования болезни (ОР = 2,092, 95% ДИ от 1,661 до 2,635, p < 0,001). Результаты опубликованных систематических обзоров и мета-анализов подтверждают позитивное влияние комбинации различных ингибиторов контрольных точек иммунного ответа с ХТ на ВБП и ОВ пациентов с PD-L1– позитивным HER2-негативным дРЖ [134, 166, 167, 211, 212, 306, 307].

Опухоли с наличием MSI/dMMR являются редким вариантом дРЖ, их частота по данным разных авторов составляет 3%–5% [184], в исследовании CheckMate-649 [270] данная популяция составила 3%. Среди всех типов злокачественных опухолей с MSI рак желудка в исследовании KEYNOTE-158 [142, 478] составил 10,3%, в исследовании Akagi et al. [384] – 6,7%.

На основании данных исследований эффективности пембролизумаба при опухолях с наличием MSI-H/dMMR (KEYNOTE-016, KEYNOTE-164, KEYNOTE-012, KEYNOTE-028, KEYNOTE-158) препарат рекомендован во 2-й линии терапии любой микросателлитно-нестабильной злокачественной опухоли. Незапланированный объединенный анализ выживаемости пациентов с MSI-H/dMMR РЖ из исследований KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 и KEYNOTE-062 показал, что MSI-H/dMMR может быть предиктором ответа на пембролизумаб независимо от линии терапии [42].

В настоящее время в качестве потенциальных предиктивных маркеров эффективности иммунотерапии при РЖ изучают опухоли, ассоциированные с инфицированием вирусом Эпштейн-Барра (EBV+) и мутационная нагрузка опухоли (TMB) [209, 251].

Считается, что опухоли с высоким уровнем мутационной нагрузки (TMB-H) содержат большее количество неоантигенов, что может стимулировать успешный иммунный ответ, а, следовательно, иммунотерапия больных с подобными характеристиками будет наиболее эффективным методом лечения. Высокая мутационная нагрузка для солидных опухолей определена как TMB ≥ 10 мутаций на мегабазу (Mb) на основании исследования KEYNOTE-158, для пациентов с подобным фенотипом опухоли во 2-й линии лечения рекомендована терапия пембролизумабом. Значение TMB-H как предиктивного маркера эффективности

иммунотерапии продолжает изучаться, некоторые исследования свидетельствуют о том, что изолированное повышение уровня мутационной нагрузки не является адекватным биомаркером [205, 447].

Предиктивная роль EBV позитивности при дРЖ пока точно не определена [127, 132]. Ряд исследователей считает, что этот показатель должен рассматриваться как дополнительный предиктор ответа на иммунотерапию. Например, сочетание PD-L1 и CD8 с EBV+ может свидетельствовать о высокой иммуногенности опухоли при pMMR [117]. Yu et al. [251] отметили повышение ЧОО и ВБП только у пациентов с EBV+ в сочетании с CPS≥1. Для изучения потенциальной взаимосвязи между EBV-статусом и иммунным ответом у пациентов с дРЖ необходимы дальнейшие исследования.

1.5 Лекарственная терапия второй линии при диссеминированном раке желудка

1.5.1 Химиотерапия

Наряду с увеличением выживаемости современная ХТ 1-й линии позволила добиться значительного и продолжительного улучшения качества жизни больных. Появилась возможность проведения 2-й линии лечения, частота которой в разных странах и разных исследованиях колеблется в широком диапазоне: от 14% в Южно-Африканской республике до 77% в Японии, составляя в среднем 30–60% [394]. Медиана выживаемости больных во 2-й линии ХТ колеблется от 3,6 до 8 мес., непосредственная эффективность – от 4,8 до 52% [387].

Согласно результатам анализа, проведенного итальянскими учеными [344], благоприятными прогностическими факторами ОВ больных во 2-й линии ХТ являются: ECOG PS 0-1 (ОР 0,46, 95%ДИ 0,29-0,75; p=0,002), уровень РЭА < 50 Ед/мл (ОР 0,54; 95%ДИ 0,35-0,85; p=0,008), метастатическое поражение одной или двух анатомических зон (ОР 0,66; 95%ДИ 0,39-0,88; p=0,02) и период времени до прогрессирования на 1-й линии ХТ > 4 месяцев (ОР 0,66, 95%ДИ 0,45-0,95; p=0,02). Канцероматоз брюшины был негативным фактором прогноза выживаемости только при наличии одного из следующих симптомов: тошнота, анорексия, боли в животе, асцит (p=0,03).

Активное развитие ХТ 2-й линии при дРЖ началось с 2009 года, когда были доложены, а в 2011 г. опубликованы данные первого рандомизированного исследования по сравнению результатов оптимальной симптоматической терапии (ОСТ) и иринотекана в монорежиме после прогрессирования процесса на платино-фторпиримидиновых дуплетах. Назначение иринотекана по сравнению с ОСТ привело к значимому (ОР 2,85; 95% ДИ: 1,41–5,27; p=0,0027) увеличению ОВ на 2-й линии (первичной конечной точки) при медианах ОВ 75,5 дней для ОСТ

и 123 дней для иринотекана, улучшению качества жизни (на фоне иринотекана уменьшение тяжести симптомов, связанных с болезнью, отмечено у 44%, на фоне ОСТ – у 5% больных) [226]. Аналогичные результаты получены при лечении доцетакселом [121]. Назначение доцетаксела по сравнению с ОСТ статистически значимо (ОР 0,67, 95% ДИ: 0,49–0,92; p=0,01) увеличило общую выживаемость (мОВ с 3,6 мес. до 5,2 мес., соответственно).

Дальнейшие исследования, также имевшие в качестве первичной конечной точки ОВ, подтвердили целесообразность назначения 2-й линии ХТ (Таблица 10).

Таблица 10 – Рандомизированные исследования по сравнению химиотерапии и оптимальной симптоматической терапии (ОСТ) во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

Автор	Лечебные группы	n	ЧОО, %	мВБП, мес.	мОВ, мес.	ОР	95%ДИ	p
Thuss-Patience P.C., 2011 [226]	Ири 250 мг/м²/3 нед	21	НД	НД	123 дня	2,85	1,41-5,27	0,0027
	ОСТ	19	НД	НД	72,5 дня			
Kang J.H., 2012 [414]	Доц 60 мг/м²/3нед или Ири 150 мг/м²/2 нед	133	НД	НД	**5,3 мес.** Доц vs Ири 5,2 vs 6,5 мес. (p=0,116)	0,657	0,485-0,89	0,007
	ОСТ	69	НД	НД	**3,8**			
Ford H.E., 2013 [121]	Доц 75 мг/м²/3 нед	84	НД	НД	**5,2**	0,67	0,49-0,92	0,01
	ОСТ	84	НД	НД	**3,6**			
Roy A.C., 2013 [30]	Доц 75 мг/м²/3 нед	44	15,9	2,7	**7,7**	НД	НД	p>0,05
	Ири 300 мг/м²/3 нед	44	6,8	2,6	**7,8**			
Hironaka S., 2013 [378]	Пакли 80 мг/м² в 1,8,15 дни/4 нед	108	20,9	3,6	**9,5**	1,13	0,86-1,49	0,38

Продолжение таблицы 10

	Ири 150 мг/м²/2 нед	111	13,6	2,3	**8,4**			

Примечание:
ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; мес. – месяц; ОР – отношение рисков; Ири – иринотекан; Доц – доцетаксел; Пакли – паклитаксел; ОР – отношение рисков; ДИ –доверительный интервал; НД – нет данных; ОСТ – оптимальная симптоматическая терапия. Жирным шрифтом выделены первичные конечные точки исследований.

В корейском рандомизированном исследовании применение иринотекана или доцетаксела во 2-й линии лечения сопровождалось увеличением ОВ больных по сравнению с ОСТ с 3,8 мес. до 5,3 мес. (ОР 0,657, 95% ДИ: 0,485–0,891; p=0,007) [414]. Общая выживаемость больных, получавших доцетаксел (5,2 мес.) или иринотекан (6,5 мес.), не различалась (p=0,116). Позитивное влияние ХТ на ОВ не зависело от возраста, функционального статуса пациента, объема предшествующего лечения, количества зон метастазирования, уровня гемоглобина и эффективности предшествующей ХТ [414].

В исследовании Roy et al. [30] сравнение результатов применения доцетаксела и иринотекана во 2-й линии лечения показало их равную эффективность: ЧОО 15,8% и 6,8%, мВБП – 2,7 мес. и 2,6 мес., мОВ – 7,7 мес. и 7,8 мес. у пациентов, получавших доцетаксел или иринотекан, соответственно. Результаты исследования Hironaka et al. [378] свидетельствовали о равной эффективности паклитаксела и иринотекана во 2-й линии лечения. Во все исследования включали пациентов в удовлетворительном общем состоянии (ECOG PS 0–1), не отягощенных тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

В таблице 10 суммированы результаты рандомизированных исследований ХТ 2-й линии. Мета-анализ 17 рандомизированных исследований по сравнению результатов лекарственной терапии 2-й линии и ОСТ с включением 5110 пациентов подтвердил позитивное влияние ХТ как на ОВ (ОР 0,66, 95%ДИ 0,52-0,83), так и на ВБП (ОР 0,57, 95%ДИ 0,47-0,69) и не выявил различий в эффективности между монотерапией и комбинированной ХТ [417].

Полинейропатия, персистирующая после 1-й линии лечения, и удовлетворительное состояние пациентов на момент прогрессирования заболевания послужили толчком для изучения эффективности различных комбинаций ХТ с иринотеканом во 2-й линии лечения в надежде на достижение более высокого результата.

По данным Yang et al. [228] и Cho et al. [65], по сравнению с моноХТ применение комбинированных режимов привело к увеличению ВБП, но не ОВ. В крупном мета-анализе Ter

Veer et al. [418] назначение дуплетов во 2-й линии лечения, исключая режимы с цисплатином, также сопровождалось увеличением ВБП по сравнению с иринотеканом или доцетакселом в монорежиме, не влияя на ОВ.

В мета-анализе Zhang et al. [126] химиотерапевтические дуплеты во 2-й линии лечения также не улучшили ОВ пациентов по сравнению с моноХТ (ОР 0,95, 95% ДИ 0,80–1,14; p= 0,59) и улучшили ВБП только с тенденцией к статистической значимости (ОР 0,89, 95% ДИ 0,78–1,01; p= 0,073).

Fanotto et al. [344] представили ретроспективный анализ данных пациентов дРЖ, получивших 2-ю линию лечения в монорежиме (43%), двухкомпонентными режимами (47,4%) или триплетами (7,3%), рамуцирумаб получало всего 3,6% пациентов. Медиана ВБП на 2-й линии лечения составила 2,8 мес. (95%ДИ 1,8–5,2 мес.), мОВ – 5,6 мес. (95%ДИ 2,9–10,0 мес.). При мультивариантном анализе независимыми благоприятными факторами ОВ и ВБП был функциональный статус по шкале ECOG 0 на момент начала 2-й линии лечения, уровень лактатдегидрогеназы не выше 480 Ед/л, нейтрофильно/лимфоцитарный индекс менее 2,7 и ВБП на 1-й линии не менее 6,8 мес., но не режим лечения.

В работе Нариманова М.Н. [11] в качестве независимых факторов благоприятного прогноза ОВ пациентов во 2-й линии ХТ были выделены: функциональный статус по шкале ECOG 0-1 на момент начала 2-й линии, уровень гемоглобина не менее 10 г/дл, время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения не менее 5 мес.

Для оценки ОВ пациентов в реальной клинической практике и выявления прогностических факторов, связанных с назначением терапии 2-й линии, Barzi et al. [263] провели ретроспективное наблюдательное исследование. Из 2516 претендентов 2-ю линию терапии получили 1515 (60,2%) пациентов и 1001 (39,8%) больных не получали дальнейшего лечения. Режимы лекарственной терапии 2-й линии включали монотерапию капецитабином, рамуцирумабом, рамуцирумаб+паклитаксел, FOLFOX/FOLFIRI, FOLFOX+трастузумаб. С момента начала ХТ 1-й линии мОВ пациентов, получивших 2-ю линию, составила 15,4 мес. (95%ДИ 14,6–16,0), не получивших – 10,0 мес. (95%ДИ 9,3–10,7). При многофакторном анализе факторы, статистически значимо (p<0,001) ассоциированные с проведением 2-й линии, включали более длительную терапию 1-й линии (≥169 vs ≤84 дней), снижение массы тела менее чем на 10% во время терапии 1-й линии, более молодой возраст (18-64 г.), HER2-позитивные опухоли и пациентов с IV стадией заболевания на момент первичного установления диагноза.

1.5.2 Таргетная терапия во второй линии

Результаты большинства исследований таргетных препаратов во 2-й линии лечения были негативными. Мультикиназный ингибитор сорафениб [316, 329], мультитаргетный тирозин-киназный ингибитор сунитиниб [323, 376, 431] не проявили противоопухолевой эффективности, и их изучение остановлено на II фазе апробации препаратов. Обнадеживающие результаты исследования ингибитора mTOR эверолимуса в рамках II фазы [257] не были подтверждены в исследованиях III фазы [154, 294]. Аналогичной была и судьба PARP-ингибитора олапариба, эффективность которого не подтверждена в исследовании III фазы GOLD [277].

В исследованиях II фазы ни c-Met ингибиторы (форетиниб [317], тивантиниб [330]), ни моноклональные антитела к EGFR (нимотузумаб [380], матузумаб [247]) не улучшали выживаемость пациентов.

Пациенты с гиперэкспрессией HER2 в опухоли представляют собой небольшую популяцию пациентов с возможностью персонализации лекарственной терапии 1-й линии на основе предиктивного биомаркера. Разработка 2-й линии терапии для этих пациентов во многом ориентировалась на достижения лекарственной терапии при HER2-позитивном раке молочной железы, но была менее успешной. Продолжение терапии трастузумабом в комбинации с паклитакселом после прогрессирования процесса не улучшило результаты монотерапии паклитакселом в исследовании T-ACT [463]: мОВ – 10,2 мес. и 10,0 мес. (ОР 1,2, 95% ДИ 0,75–2,0; p=0,20), мВБП – 3,7 и 3,2 мес. (ОР 0,91; 80% ДИ 0,67–1,22; p=0,33), соответственно. При исследовании образцов опухоли, взятых у 16 пациентов при прогрессировании процесса, выявлена утрата HER2-позитивности в 69% случаев, что может указывать на необходимость повторной оценки HER2-статуса опухоли после прогрессирования болезни.

В исследовании TyTAN [238] проведено сравнительное изучение лекарственной терапии паклитакселом ± лапатинибом во 2-й линии лечения HER2+ дРЖ после прогрессирования на 1-й линии с включением трастузумаба. Медианы ОВ (8,9 и 11 мес.; ОР=0,54, 95%ДИ 0,54–1,11; p=0,2088) и мВБП (4,4 и 5,4 мес.; ОР=0,85, 95%ДИ 0,53–1,13; p=0,2441) при лечении паклитакселом и паклитакселом в комбинации с лапатинибом статистически значимо не различались. Подгрупповой анализ выявил достоверное улучшение ОВ больных при ИГХ 3+ HER2-статусе опухоли.

Трастузумаб-эмтанзин (T-DM1) – конъюгат трастузумаба с ингибитором микротрубочек – изучали во 2-й линии лечения в сравнении с таксанами в исследовании GATSBY [469] по ОВ

(первичная конечная точка). Преимуществ в ОВ при лечении T-DM1 не продемонстрировано: мОВ 7,9 мес. и 8,6 мес. при терапии таксанами (ОР 1,15, 95% ДИ 0,87–1,51; p=0,86).

Мета-анализ Ter Veer et al. [94] также показал, что продолжение трастузумаба после прогрессирования болезни в комбинации с ХТ не пролонгирует ОВ (ОР 0,72, 95% ДИ 0,47–1,08, p=0,11), хотя и увеличивает ВБП (ОР 0,64, 95% ДИ 0,45–0,91, p<0,05).

Изучение другого конъюгата: трастузумаба с ингибитором топоизомеразы-1 – трастузумаба дерукстекана (T-DXd) как минимум в 3-й линии лечения трастузумаб-резистентного дРЖ оказалось успешным. В Японии и Южной Корее проведено открытое рандомизированное исследование II фазы DESTINY-Gastric-01 [467] по сравнению эффективности T-DXd со стандартной ХТ в монорежиме (иринотеканом или паклитакселом по выбору врача). У всех больных был дРЖ с гиперэкспрессией HER2, подтвержденной морфологически при первичной постановке диагноза либо на момент включения в протокол, все пациенты ранее получили трастузумаб в составе хотя бы одной линии лечения. Главным параметром сравнения являлась ЧОО. Объективный ответ составил 51,3% (95% ДИ: 42-61%) в группе T-DXd и 14,3% (95% ДИ 6–26%) в группе ХТ (p<0,001). Общая выживаемость также была более продолжительной у пациентов в группе T-DXd с мОВ 12,5 мес. по сравнению с 8,9 мес. в группе ХТ (ОР 0,60, 95% ДИ: 0,42–0,86; p=0,0051), мВБП – 5,6 мес. и 3,5 мес. (ОР 0,47, 95%ДИ 0,31-0,71; p=0,0003), соответственно, время до достижения ответа не отличалось (1,5 и 1,6 мес.). Специфическим побочным эффектом T-DXd был пневмонит, выше была частота миелосупрессии.

Аналогичные результаты были получены на европейской популяции пациентов в исследовании DESTINY-Gastric02 [466], в которое в отличие от DESTINY-Gastric-01 включали пациентов, получивших только 1-ю линию лекарственной терапии с обязательным включением трастузумаба и имевших повторное подтверждение HER2-позитивного статуса опухоли после прогрессирования болезни. В соответствии с полученными данными ЧОО составила 41,8%, мВБП – 5,6 мес., мОВ – 12,1 мес.

Основываясь на результатах исследования DESTINY-Gastric-01, FDA одобрено назначение T-DXd пациентам с местнораспространенной или метастатической аденокарциномой желудка или КЭП, ранее получавшим режимы с трастузумабом [109].

Первым таргетным препаратом, вошедшим в стандарт 2-й линии лечения, стал ингибитор VEGFR-2 рамуцирумаб. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании REGARD [364] по сравнению с ОСТ лечение рамуцирумабом в терапии 2-й линии привело к достижению первичной конечной точки: значимому увеличению ОВ: мОВ 5,2 мес. и 3,8 мес. в группе рамуцирумаба и плацебо, соответственно (ОР 0,776, 95% ДИ 0,603-0,998; p=0,047), достигнуто также улучшение мВБП с 1,3 до 3,8 мес. (p=0,0001),

продолжительности контроля заболевания (медианы 4,2 мес. и 2,9 мес., p=0,036). Побочные явления любой степени тяжести отмечены у 94% пациентов в группе рамуцирумаба и у 88% пациентов из группы плацебо, наиболее частым побочным эффектом рамуцирумаба была артериальная гипертензия, нежелательные явления 3 и более степени тяжести зарегистрированы у 57% из группы рамуцирумаба и у 58% – из группы плацебо. Лечение рамуцирумабом по сравнению с плацебо не сопровождалось увеличением частоты слабости, снижения аппетита, тошноты, анемии, а также кровотечения, венозных тромбозов, протеинурии, перфорации полых органов или инфузионно-зависимых реакций. Медиана времени до ухудшения общего состояния до 2 по шкале ECOG составила 5,1 мес. в группе рамуцирумаба и 2,4 мес. в группе плацебо (p=0,0002).

Параллельно с исследованием REGARD закончено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы RAINBOW [372]. В исследование RAINBOW, так же как и в исследование REGARD, включали пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне проведения или в течение 4 месяцев после окончания 1-й линии химиотерапии с включением производных платины и/или фторпиримидинов. Путем рандомизации пациентов распределяли на 2 лечебные группы: паклитаксел+рамуцирумаб или паклитаксел+плацебо. Первичной конечной точкой являлась ОВ, которая в итоге была статистически значимо выше у пациентов группы лечения паклитакселом+рамуцирумабом по сравнению с лечебной группой паклитаксел+плацебо, мОВ составили соответственно 9,6 и 7,4 мес. (ОР 0,81, 95%ДИ 0,68-0,96; p=0,017), 6-месячная ОВ – 72% и 57%, 1-годичная – 40% и 30%. Значимого улучшения ОВ не было отмечено у пациентов из Азии, мОВ которых в лечебной группе рамуцирумабом+паклитакселом и паклитакселом+плацебо составляли 12,1 мес. и 10,5 мес. (ОР 0,986, 95%ДИ 0,727–1,337). По мнению авторов исследования, объяснением может служить более высокая частота проведения последующих линий в Азии (70%) по сравнению с остальными регионами мира (40%).

В результате лекарственной терапии 2-й линии паклитакселом+рамуцирумабом были также улучшены ВБП – с 2,86 мес. до 4,4 мес. (ОР 0,635, 95%ДИ 0,536–0,752; p<0,0001) и частота достижения контроля заболевания – с 64% до 80% (p<0,0001). Шестимесячная ВБП в группе рамуцирумаба составила 36% против 17% для группы плацебо, 9-месячная – 22% и 1% соответственно. Медиана длительности лечения рамуцирумабом с паклитакселом составила 18 недель, паклитакселом – 12 недель.

При многофакторном анализе в качестве независимых факторов благоприятного прогноза ОВ выделены: функциональный статус пациента по шкале ECOG=0, потеря менее 10% массы тела в течение последних 3 месяцев, метастатическое поражение не более 2

анатомических областей, отсутствие асцита, низкая степень злокачественности опухоли, наличие гастрэктомии в анамнезе.

В группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом была выше частота таких побочных явлений 3 или 4 степени, как нейтропения, лейкопения, боли в животе, астения, гипертензия 3 степени тяжести, частота фебрильных нейтропений не различалась. Частота побочных явлений 3 степени тяжести, характерных для ингибиторов VEGF-пути, включая гипертензию, протеинурию, кровоточивость или кровотечения, была ожидаемо выше при лечении рамуцирумабом, однако частота серьезных побочных явлений между группами не различалась.

Анализ динамики качества жизни пациентов в исследовании RAINBOW показал [358], что добавление рамуцирумаба к паклитакселу во 2-й линии лечения не только увеличивает ОВ, но и способствует сохранению качества жизни, увеличению времени до ухудшения функционального статуса по шкале ECOG до 2 уровня и выше (ОР = 0,798, p = 0,0941), до 3 уровня и более (ОР = 0,656, p = 0,0508), пролонгирует временной интервал до ухудшения функционального статуса на 1 уровень и более (ОР = 0,802, p = 0,0444), до ухудшения на 2 уровня и более (ОР = 0,608, p = 0,0063), т.е. откладывает этап нарастания тяжести симптомов опухоли и ухудшения общего состояния пациентов.

Исключением стала японская популяция. Отдельно проведенный анализ динамики качества жизни на фоне 2-й линии лечения в подгруппе японских пациентов из исследования RAINBOW не выявил преимуществ комбинации рамуцирумаба с паклитакселом [357].

На основании результатов исследований REGARD и RAINBOW рамуцирумаб в монорежиме, но предпочтительно в комбинации с паклитакселом, стал стандартом 2-й линии лекарственной терапии пациентов с дРЖ.

Для идентификации исходных прогностических факторов выживаемости пациентов с прогрессированием заболевания после 1-й линии лекарственной терапии был проведен анализ факторов прогноза, включивший 953 пациента – участника рандомизированных исследований III фазы REGARD и RAINBOW [346]. В анализ включены как клинические, так и лабораторные параметры. После исследования 41 ключевого параметра было идентифицировано 12 независимых факторов неблагоприятного прогноза выживаемости: 1) наличие перитонеальных метастазов; 2) функциональный статус по шкале ECOG 1 (против 0); 3) наличие первичной опухоли; 4) время до прогрессирования на 1-й линии лечения менее 6 мес.; 5) низкая (неизвестная) степень дифференцировки опухоли; 6) пониженный уровень альбумина крови; 7) пониженный уровень натрия и/или 8) пониженный уровень лимфоцитов; 9) повышенный уровень нейтрофилов; 10) повышенный уровень аспартатаминотрансферазы; 11) повышенный уровень щелочной фосфатазы; 12) повышенный уровень лактатдегидрогеназы. На основании идентифицированных факторов сформировано 4 прогностические группы: мОВ в группе

высокого риска – 3,4 мес., в группе умеренного риска – 6,4 мес., в группе промежуточного риска – 9,9 мес., в группе низкого риска – 14,5 мес. Добавление к модели анализа в качестве независимого прогностического фактора параметров качества жизни идентифицировало потерю аппетита. Большое количество факторов, в том числе и лабораторных, делает модель неудобной для ежедневного применения. Учитывая, что речь идет о 2-й линии лечения, выживаемость пациентов в группе промежуточного и низкого риска представляется чрезвычайно высокой. По мнению Трякина А.А. и Федянина М.Ю. [24], столь высокая выживаемость связана с тем, что в анализ включали пациентов только из рандомизированных исследований III фазы, функциональный статус которых согласно требованию протоколов соответствовал ECOG 0 или 1, а не из рутинной клинической практики.

Анализ выживаемости в подгруппах пациентов из различных географических регионов, включенных в исследование RAINBOW, показал географическую гетерогенность рака желудка.

Из 665 пациентов, включенных в исследование RAINBOW, 223 были из Восточной Азии [429]. Добавление рамуцирумаба к паклитакселу по сравнению с паклитакселом привело к статистически значимому увеличению мВБП и ЧОО, численному увеличению мОВ при приемлемой токсичности: мОВ составила 12,1 мес. при терапии рамуцирумабом с паклитакселом и 10,5 мес. при монотерапии паклитакселом (ОР 0,986, 95% ДИ 0,727-1,337, p=0,929), мВБП соответственно 5,5 мес. и 2,8 мес. (ОР 0,628, 95% ДИ 0,473-0,834, p=0,001), ЧОО 34% и 20% соответственно. Как и во всей популяции, токсичность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом была выше, чем при монотерапии паклитакселом: нейтропения 3-4 степени тяжести составила соответственно 60% и 28% при равной частоте фебрильных нейтропений (4%); специфические побочные явления любой степени в группах рамуцирумаба и плацебо включали соответственно кровоточивость/кровотечения: 55% и 25%, протеинурию: 27% и 7%, гипертензию: 22% и 2%.

По данным Shitara et al. [410], если в западной популяции пациентов мОВ при лечении паклитакселом в комбинации с рамуцирумабом была статистически значимо выше: 8,6 мес. и 5,9 мес. (ОР 0,73, 95%ДИ 0,58-0,91; p=0,0050), то в японской популяции пациентов (n=140) они были сравнимы: 11,4 мес. и 11,5 мес. (ОР 0,88, 95%ДИ 0,60-1,28; p=0,513), соответственно. В обеих популяциях мВБП были статистически значимо больше при лечении паклитакселом с рамуцирумабом по сравнению с монотерапией паклитакселом: 5,6 мес. и 2,8 мес. (ОР 0,50, 95%ДИ 0,35–0,73; p=0,002) в японской и 4,2 мес. и 2,8 мес. (ОР 0,63, 95%ДИ 0,51-0,79; p<0,0001) в западной. Частота объективного ответа была выше при лечении рамуцирумабом с паклитакселом в обеих популяциях: в японской – 41,2% и 19,4% для комбинации и монотерапии, в западной – 26,8% и 13,0% соответственно.

Для изучения эффективности и переносимости рамуцирумаба пациентами из Азии, преимущественно из Китая, проведено исследование RAINBOW-Asia с аналогичными RAINBOW критериями включения и невключения, но исключительно на азиатской популяции больных (Китай, Малайзия, Филиппины и Таиланд) [140]; первичные конечные точки – ВБП и ОВ. Медиана ВБП составила 4,14 мес. в группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом и была значимо выше, чем в группе плацебо+паклитаксел – 3,15 мес. (ОР 0,765, 95% ДИ 0,613-0,955; p=0,0184). Медианы ОВ в двух группах статистически значимо не различались: 8,71 мес. в группе лечения паклитакселом с рамуцирумабом и 7,92 мес. (ОР 0,963, 95% CI 0,771-1,203, p=0,7426) при лечении паклитакселом + плацебо. Наиболее частыми побочными явлениями 3-4 степени при лечении рамуцирумабом с паклитакселом или паклитакселом с плацебо были нейтропении (с частотой 54% и 39% соответственно), лейкопении (43% и 29%), анемии (16% и 17%), фебрильные нейтропении (6% и <1%), гипертензия (7% и 6%). Авторы исследования поддержали назначение рамуцирумаба с паклитакселом во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ, особенно из Китая.

Тем не менее, данные ретроспективных анализов практического применения рамуцирумаба во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ в разных странах в целом совпадали с данными рандомизированных исследований (Таблица 11).

Таблица 11 – Эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в реальной клинической практике по данным ретроспективных и наблюдательных исследований различных стран

Автор	Страна	ЧОО, %	ЧКЗ, %	мВБП, мес.	мОВ, мес.
Chen Y., 2021. [337]	Япония	НД	НД	НД	5,7
Han H.S., 2021 [368]	Корея	15,4	57,7	4,03	10,3
Di Bartolomeo M., 2018 [361]	Италия	20,2	59,4	4,3	8.0
Бесова Н. С., 2018 [26]	Россия; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»	НД	НД	4,0	10,6
Юкальчук Д.Ю., 2017 [12, 26]	Россия; ГБУЗ «Иркутский областной онклогический диспансер»	НД	НД	9,5	12,5

Продолжение таблицы 11

Беляк Н.П., 2019 [17]	Россия; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург	12,5	58,33	НД	18
Galos D., 2023 [385]	Румыния	НД	НД	4,7	18,23
Kim B.J., 2022 [369] Her2(-)/HER2(+)	Корея	15,1/23	НД	3,7/4,3	9,8/12,1
Valcarcels S., 2023 [218] Her2(-)/HER2(+)	Испания	НД	НД	3,5/4,7	6,6/7,4
Kim C.G., 2023 [464]; HER2(+)	Корея	НД	НД	7,1	13,6

Примечание:
ЧОО – частота объективного ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; НД – данные не представлены.

Новый лечебный подход к назначению 2-й линии лекарственной терапии, кажущийся перспективным, предложен в рандомизированном клиническом исследовании ARMANI [361]. Авторам удалось показать эффективность раннего перехода на лекарственную терапию 2-й терапии паклитакселом с рамуцирумабом при отсутствии прогрессирования заболевания после проведения ХТ 1-й линии в режиме mFOLFOX6 или CAPOX в течение 3-х мес.(n=144) по сравнению с продолжением 1-й линии ХТ еще на протяжении 12 недель с последующей поддерживающей терапией фторпиримидинами в монорежиме (n=136). Главной конечной точкой являлась ВБП. Согласно полученным данным, при раннем переходе на 2-ю линию рамуцирумабом с паклитакселом мВБП составила 6,6 мес. (95% ДИ 5,9–7,8), в контрольной группе – 3,5 мес. (2,8–4,2; ОР 0,61, 95% ДИ 0,48–0,79; p=0,0002). Потенциально подобный подход может стать новой стратегией лечения пациентов с диссеминированным HER2 негативным РЖ.

Эффективность 2-й линии лечения с включением рамуцирумаба у пациентов с HER2-позитивным дРЖ, получавших ХТ в комбинации с трастузумабом в 1-й линии, представлена в дополнительном подгрупповом анализе исследования RAINBOW [360]. Из 39 пациентов с гиперэкспрессией HER2 в опухоли 20 получали во 2-й линии рамуцирумаб с паклитакселом и 19 – плацебо с паклитакселом. Медиана ОВ была численно больше в группе лечения паклитакселом с рамуцирумабом – 11,4 мес. против 7,0 мес. в группе лечения паклитакселом с

плацебо (ОР 0,68, 95% ДИ 0,33-1,41; p = 0,2963), мВБП составили соответственно 4,2 мес. и 2,7 мес. (ОР = 0,4, 95% ДИ 0,19-0,82; p=0,01), ЧОО 45% и 10,5% (p=0,01), частота контроля заболевания – 80% и 57,9% (p=0,03), соответственно. С учетом малочисленности выборок окончательное заключение о наличии статистической значимости различий дать затруднительно, но включение рамуцирумаба во 2-ю линию лечению позволило численно увеличить все параметры эффективности лечения по сравнению с монотерапией паклитакселом.

Kim et al. [369], в исследовании KCSG-ST19-16 провели ретроспективный анализ данных 1063 пациентов с дРЖ, получавших в качестве 2-й линии лечения рамуцирумаб с паклитакселом в 56 госпиталях Южной Кореи. Статус HER2 был известен у 994 больных: HER2(+) – у 163 и у 831 – HER2(-). Эффективность рамуцирумаба с паклитакселом во 2-й линии лечения пациентов с HER2(+) и HER2(-) дРЖ была сравнима, статистически значимых различий в выживаемости не выявлено. При многофакторном анализе статус HER2 не являлся значимым прогностическим фактором.

Valcarcels et al. [218], проанализировали результаты 2-й линии лечения больных дРЖ реальной клинической практике Испании. Показатели выживаемости у пациентов, получивших во 2-й линии рамуцирумаб с паклитакселом, были значимо выше, чем у пациентов, получивших ХТ: ВБП – ОР 0,64, 95%ДИ 0,53–0,78; p<0,0001, ОВ – ОР 0,68, 95%ДИ0,55-0,83; p = 0,0002). Статистическая значимость различий получена как при HER2– позитивном дРЖ, при котором мВБП составили соответственно 4,7 и 2,7 мес. (ОР 0,57, 95%ДИ 0,40-0,824 p = 0,0031), мОВ – 7,4 и 5,6 мес. (ОР 0,70, 95%ДИ 0,53-1,04; p = 0,083), так и при HER2-негативном процессе мВБП были 3,5 и 2,8 мес. (ОР 0,67, 95%ДИ 0,54-0,83; p = 0,0004), мОВ – 6,6 и 5 мес. (ОР 0,67, 95%ДИ 0,.53-0,85; p = 0,0007). Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом увеличила ВБП и ОВ больных независимо от статуса HER2 в опухоли.

Корейские коллеги опубликовали результаты поискового исследования [464] по применению комбинации трастузумаба с рамуцирумабом и паклитакселом во 2-й линии лечения пациентов с HER2-позитивным дРЖ, получавших в 1-й линии трастузумаб с платино-фторпиримидиновым дуплетом. Медиана ВБП и мОВ 50 включенных больных составили 7,1 (95%ДИ 4,8–9,4) и 13,6 мес. (95% ДИ 9,4–17,7), ЧОО – 54%, частота контроля заболевания – 96%. Потеря экспрессии HER2 в опухоли после 1-й линии лечения отмечена в 34,8% случаев. Корреляции статуса HER2 с выживаемостью пациентов авторы не отметили, при сохранении или потере HER2– позитивности в опухоли мВБП и мОВ составили 7,2 и 6,4 мес. (p=0,264) и 15,1 и 12,2 мес. (p=0,554), соответственно.

В 2025г. обнародованы результаты исследования DESTINY-Gastric04 по прямому сравнению эффективности и переносимости трастузумаба дерукстекана (T-DXd) и комбинации

рамуцирумаба с паклитакселом по 2-й линии лечения пациентов с дРЖ, экспрессирующим HER2/neu при ре-биопсии, первичной конечной точкой являлась ОВ. По сравнению с рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом (группа контроля) лечение трастузумабом дерукстеканом привело к значимому снижению риска смерти (ОР 0,70;95% ДИ, 0,55 – 0, 90; p=0.0044) при мОВ 14,7 мес. (95%ДИ 12,5-17,5) больных в группе лечения T-DXd и 11,4 мес. (95%ДИ 9,9-16,1) в группе контроля, 1-годичной ОВ 57,6% и 48,9%, 2-годичной – 29,0% и 13,9%, соответственно. Выживаемость без прогрессирования также была значимо выше (ОР: 074, 95%ДИ 0,59–0,92; p=0,0074), медианы ВБП – 6,7 и 5,6 мес., соответственно [468].

Стойкая нейротоксичность, развившаяся после 1-й линии ХТ платино-фторпиримидиновыми дуплетами, может стать препятствием для назначения паклитаксела с рамуцирумабом во 2-й линии лечения. При диссеминированном колоректальном раке одним из стандартов 2-й линии лечения является лекарственная терапия рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI [373]. Закономерным стало исследование данной комбинации во 2-й линии лечения при дРЖ.

В ретроспективной работе Vogl et al. [371], 38 пациентов с дРЖ после прогрессирования на платино-фторпиримидиновой ХТ в качестве 2-й линии лечения получали рамуцирумаб с паклитакселом. Режим FOLFIRI+рамуцирумаб был назначен 16 пациентам в связи коротким временным интервалом между окончанием периоперационной ХТ в режиме FLOT и появлением метастазов или в связи с наличием выраженной полинейропатии. Медиана ВБП и мОВ пациентов, получавших паклитаксел с рамуцирумабом, составили 2,9 (95% ДИ 2,3–3,6) и 4,4 (95%ДИ 4,1-4,7) мес., соответственно, у пациентов, получавших FOLFIRI+рамуцирумаб – 5,9 (95% ДИ 0,35-11,4) и 8,3 (95%ДИ 6,6–10) мес., соответственно (p=0,05). Авторы отметили тенденцию к увеличению ВБП после периоперационной ХТ в режиме FLOT при назначении режима FOLFIRI+рамуцирумаб по сравнению с рамуцирумабом с паклитакселом.

В исследовании II фазы RAMIRIS [367] проведено сравнение эффективности комбинаций рамуцирумаб + FOLFIRI (группа А, n=72) и рамуцирумаб + паклитаксел (группа В, n=38) во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ после прогрессирования заболевания на ХТ платино-фторпиримидиновыми дуплетами с или без доцетаксела. Первичной конечной точкой была 6-месячная ОВ, при значении которой в группе А 65% и более планировалось проведение исследования III фазы. Первичная конечная точка не была достигнута: 6-месячная ОВ больных группы А составила 54% (95%ДИ 44-67). Общая выживаемость пациентов двух групп была сравнима: мОВ-6,8 мес. и 7,5 мес. в группе А и В, соответственно (ОР 0,97, 95% ДИ 0,62-1,52; p=0,89), в то время как ЧОО (22% в группе А и 11% в группе В) и ВБП (ОР 0,73, p=0,14) численно были выше в группе А (3,9 мес.) по сравнению с группой В (3,6 мес.). Различие в ВБП достигло статистической значимости в подгруппе пациентов, получавших ранее доцетаксел:

мВБП в группах А и В составили 4,6 и 3,1 мес., соответственно (p=0,0070), хотя это не сказалось на ОВ: мОВ в группах А и В – 7,5 и 6,6 мес. (p=0,47), соответственно. Токсичность комбинаций была приемлемой, частота побочных явлений 3-5 ст. между группами не различалась. Несмотря на то, что формально исследование было негативным, более высокая ЧОО при назначении режима FOLFIRI + рамуцирумаб и превосходство в ВБП у пациентов, получавших ранее доцетаксел, послужило основанием для продолжения исследования в рамках III фазы с оценкой ОВ и ЧОО в качестве первичных конечных точек [171].

Результаты практического применения режима FOLFIRI + рамуцирумаб во 2-й линии лечения при дРЖ у небольшого числа больных (n=29) представлены в ретроспективном исследовании Klempner et al. [420]: ЧОО составила 23%, частота контроля заболевания – 79%, мВБП – 6,0 мес., мОВ – 13,4 мес., 6– и 12-месячная ОВ 90% и 41%, соответственно. При однофакторном анализе единственным фактором благоприятного прогноза ВБП был кишечный подтип аденокарциномы по классификации Lauren. Факторов прогноза ОВ выявить не удалось.

Поскольку при дРЖ по данным рандомизированного исследования III фазы паклитаксел и иринотекан являются равноэффективными препаратами 2-й линии ХТ, логичным представляется исследование эффективности рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом или режимом FOLFIRI. В литературе изучение данного варианта 2-й линии представлено единичными публикациями.

Schlintl et al. [365] представили результаты ретроспективного анализа эффективности рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI или иринотеканом в качестве терапии 2-й линии у 16 пациентов с дРЖ. Медиана ВБП и мОВ всех больных составили 5,4. (95%ДИ 3,7-7,1) мес. и 7,6 (95%ДИ 6,1–9,1) мес., соответственно, ЧОО – 38%. Лечение рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI сопровождалось значимым увеличением ОВ пациентов по сравнению с терапией рамуцирумабом с иринотеканом: мОВ 15,2 (95% ДИ 4,7–25,7) мес. и 6,9 (95%ДИ 1,0-12,8) мес. (p=0,01), хотя различий в мВБП не обнаружено: 5,4 и 4,6 мес. (p=0,19), соответственно.

Kawamoto et al. [366] провели исследование рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом в рамках II фазы, первичной конечной точкой являлась ожидаемое значение 6-месячной ВБП 39% (мВБП 4,4 мес.), определенное на основании данных исследования RAINBOW. Первичная конечная точка не была достигнута – 6-месячная ВБП составила 26,5%. Медиана ВБП и мОВ составили соответственно 4,2 (95%ДИ 2,5-5,4) мес. и 9,6 мес. (95%ДИ 6,4-16,6). В разных возрастных подгруппах <70 лет и ≥70 лет мВБП были 2,8 и 4,2 мес., мОВ – 5,1 и 15,6 мес. соответственно. Возраст ≥70 лет был единственным фактором благоприятного прогноза ОВ (p=0,008). Пациенты данной возрастной группы составляли 54% исследуемой популяции, функциональный статус у всех пациентов был оценен по шкале ECOG как 0 или 1.

Возможной причиной более длительной выживаемости пожилого контингента больных мог стать тщательный отбор пациентов для включения в исследовании. Причиной неудачи исследования, возможно, стало завышенное значение первичной конечной точки.

В 2022г. на ежегодной Конференции по гастроинтестинальному раку Американского общества клинических онкологов Park H. et al [359], доложены результаты аналогичного исследования, но первичной конечной точкой являлось увеличение мВБП на 1,5 мес. по сравнению с историческим контролем (2,5 мес.). Первичная конечная точка была достигнута, мВБП составила 4,6 мес. (95%ДИ 2,7-5,4), мОВ – 8,3 мес. (95%ДИ 6,7-13,3), ЧОО – 29%.

Продолжается дальнейшее исследование этой комбинации [356].

В настоящее время в международные рекомендации включена комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI, которая может быть назначена некоторым пациентам, однако четкие рекомендации для ее применения не разработаны [52, 181].

В связи с внедрением иммунотерапии в 1-ю линию лечения при дРЖ, возникает вопрос о правомочности применения рамуцирумаба после ингибиторов контрольных точек. Ряд ретроспективных исследований свидетельствует о том, что лекарственная терапия с включением рамуцирумаба остается эффективной опцией лечения и в этой ситуации [214, 215, 287].

Лекарственная терапия 3-й линии при дРЖ во многом базируется на общем состоянии пациента и его характеристиках, характеристиках болезни и ее течения, характеристиках предыдущих режимов терапии, их переносимости и длительности ответа, предполагаемой продолжительности жизни пациента. Количество проведенных рандомизированных исследований резко ограничено, стандартные варианты не разработаны.

По данным рандомизированного контролируемого исследования III фазы TAGS [480] назначение трифлуридин-типирацила (TAS-102) в 3-й и последующих линиях лечения при рефрактерном дРЖ по сравнению с ОСТ привело к увеличению выживаемости пациентов: мОВ с 3,6 до 5,7 мес. (ОР 0,69, 95%ДИ 0,56-0,85; p=0,0003), 1-годичной ОВ с 13% до 21%, мВБП – с 1,8 мес. до 2,0 мес. (ОР 0,57, 95%ДИ 0,47-0,70; p<0,0001). Улучшение выживаемости не зависело от таких факторов прогноза как функциональный статус по шкале ECOG, количество предыдущих линий лечения, статус HER2, количество зон метастазирования, возраст.

Комбинация TAS-102 с бевацизумабом не привела к повышению эффективности лечения [481].

В поисковом исследовании апробирована переносимость комбинация TAS-102 с рамуцирумабом после прогрессирования процесса на 2-й линии лекарственной терапии с включением рамуцирумаба. Токсический профиль комбинации оказался благоприятным, кроме

того частота контроля заболевания достигнута у 45% больных (n=20), мОВ и мВБП составили соответственно 9,1 мес. и 2,9 мес.

В настоящее время инициировано рандомизированное исследование II фазы RETRIEVE по сравнению рамуцирумаба в комбинации с TAS-102 и TAS-102 в монорежиме в третьей и последующих линиях лечения [362, 479].

Результаты рандомизированного исследования по сравнению ингибитора контрольных точек иммунного ответа ниволумаба с ОСТ при дРЖ дали основание рекомендовать его для рутинного применения в терапии 3-й линии. В мультикогортном клиническом исследовании II фазы KEYNOTE-059 продемонстрирована высокая эффективность пембролизумаба у пациентов с PD-L1-позитивным (PD-L1 CPS>1) и MSI дРЖ, получивших минимум 2 линии лечения. Кроме того, отмечено, что эффективность пембролизумаба уменьшалась с увеличением количества линий предшествующей терапии: при назначении препарата в 3-й линии ЧОО была 16,4% (при PD-L1-позитивных опухолях - 22,7%), при назначении в 4-й и последующих линиях – 6,4%. Столь высокая противоопухолевая активность препарата позволила рекомендовать его для практического применения в 3-й и последующих линиях лечения больных дРЖ с позитивным PD-L1 статусом опухоли [308].

Данные ретроспективных анализов результатов применения иммуноонкологических препаратов в рутинной клинической практике не столь однозначны. Например, Lim et al. [388], Kumanishi et al. [271], не выявили улучшения результатов лечения при назначении ингибиторов контрольных точек в 3-й линии по сравнению с иринотеканом,

В клиническом исследовании INTEGRATE-II [219, 220] регорафениб по сравнению с плацебо в 3-й и последующих линиях лечения значимо увеличил ОВ: ОР 0,68 (p =0,006) при 12-месячной ОВ 19% против 6% для плацебо, ВБП: ОР=0,53 (p <0,0001) и интервал времени до ухудшения качества жизни (p =0,0043).

Большинство опубликованных систематических обзоров и мета-анализов свидетельствуют о том, что проведение противоопухолевой лекарственной терапии 3-й и последующих линий способствует увеличению продолжительности жизни пациентов [85, 443, 458, 459, 460].

В исследовании Fanotto et al. [282] проведен ретроспективный анализ исходных характеристик 300 пациентов дРЖ, получивших не менее 3-х линий лекарственной терапии, характеристик опухоли и лечения с целью определения влияния интенсивности ХТ и достигнутой на предыдущих линиях ВБП на выживаемость без прогрессирования (ВБП-3) и общую выживаемость (ОВ-3) на 3-й линии на основе однофакторного и многофакторного регрессионного анализов по модели Кокса. Во всей когорте пациентов с момента начала ХТ 1-й линии мОВ составила 19,9 мес., мВБП-1 (на 1-й линии) – 6,9 мес., на 2-й линии (мВБП-2) – 3,5

мес., мВБП-3–2,9 мес. и мОВ-3–5,6 мес. При однофакторном анализе три фактора были ассоциированы с более длительной ВБП-3 и ОВ-3: ВБП-1 6,9 мес., ВБП-2 3,5 мес. и интенсивность 3-й линии лечения. Около трети пациентов (91 пациент) были старше 70 лет. Улучшение выживаемости не зависело от возраста, мВБП у лиц не моложе и моложе 70 лет составили 3,3 и 2,8 мес. (p=0,15), соответственно. Те же факторы прогноза ВБП и ОВ выделены в качестве независимых и при многофакторном анализе, при этом результаты лечения пациентов, получавших комбинированную ХТ, были лучше, чем при монотерапии. ROC-анализ показал, что длительность ВБП на 1-й линии не менее 8,7 мес. коррелирует с продолжительностью ВБП более 6 мес. как на 2-й, так и на 3-й линиях. Кроме того, продолжительность ВБП на 1-й линии не менее 8,7 мес. была ассоциирована с улучшением ВБП-3 (ОР 0,59, 95% ДИ 0,41-0,83; p=0,0029) и ОВ–3 (ОР 0,69, 95% ДИ 0,49-0,98; p=0,0383). Возможно, опухолевый процесс у пациентов с длительным контролем заболевания характеризовался более индолентным течением и более высокой чувствительностью к лекарственной терапии. С другой стороны, более эффективная противоопухолевая терапия может привести к увеличению длительности контроля заболевания и, соответственно, к увеличению выживаемости больных. Тем не менее, разработка новых эффективных режимов ХТ 1-й линии является одним из путей повышения выживаемости пациентов, перспективно также определение показаний для повторного назначения ранее эффективных режимов.

1.5.3 Реинтродукция режима химиотерапии первой линии во второй линии при диссеминированном раке желудка

Реинтродукция режима химиотерапии подразумевает повторное назначение пациенту комбинации препаратов (или препарата) при прогрессировании заболевания, если ранее при назначении данного режима был достигнут объективный эффект или стабилизация онкологического заболевания с последующим прекращением лечения по какой-либо причине, кроме прогрессирования болезни. Данные о возможности реинтродукции режима ХТ 1-й линии во 2-й при дРЖ впервые были представлены в исследовании Okines et al. [393], проведенном в годы отсутствия стандартов 2-й линии лечения и включавшем ретроспективно собранные данные.

Исследование было организовано с целью оценки выживаемости пациентов, получавших ХТ цисплатином + 5-ФУ +/– эпирубицин в качестве 1-й линии или периоперационной терапии. Для решения этой задачи из электронной базы данных института были выбраны пациенты с РЖ, которым при прогрессировании болезни была выполнена реинтродукция первоначального

режима ХТ, законченной более 3 мес. тому назад. Общая выживаемость, исчисляемая с первого дня реинтродукции режима до даты смерти или последнего контакта с пациентом, была первичной конечной точкой. Дополнительно оценивали ВБП и ЧОО при реинтродукции. Критериям включения удовлетворяло 298 больных, из которых реинтродукция режима выполнена 106 пациентам. В их состав вошло 62 пациента с исходно операбельным процессом, по поводу которого была проведена периоперационная ХТ в комбинации с хирургическим лечением, и 44 пациента с исходно дРЖ, которым в 1-й линии проведено 8 циклов ХТ с последующим наблюдением. Медиана интервала наблюдения при дРЖ составила 10,7 мес., после окончания адъювантной ХТ – 15,5 мес. У пациентов с рецидивом заболевания после радикального лечения мВБП и мОВ от даты реинтродукции составили 5,1 мес. и 10 мес., соответственно, при исходно дРЖ – 3,9 и 6,6 мес., соответственно. У больных с исходно диссеминированным процессом мОВ с момента начала ХТ 1-й линии составила 25,3 мес. При многофакторном анализе, проведенном для каждой подгруппы отдельно, значимых факторов прогноза ОВ идентифицировать не удалось. Но в подгруппе пациентов с рецидивом заболевания после радикального лечения в интервале 3 – 6 мес. выявлена тенденция к снижению ОВ по сравнению с пациентами, рецидив болезни у которых наступил более чем через 6 мес. после окончания первичного лечения: мОВ составили 7,6 мес. (95%ДИ 6,2-8,96) и 10,4 мес. (95%ДИ 8,4–12,4; p=0,05). При дРЖ подобных различий не выявлено (p=0,9). Медианы ВБП при реинтродукционной ХТ у больных после радикального лечения и с исходно диссеминированным процессом составили соответственно 5,1 мес. и 3,9 мес., ЧОО – 27% и 24%, соответственно, последующее лечение получали 29% и 23%.

Авторам впервые удалось показать возможность реинтродукционного подхода к 2-й линии лечения пациентов с дРЖ. Важным наблюдением является неэффективность платино-фторпиримидиновой ХТ при назначении в первые 6 мес. после окончания адъювантной ХТ. Лимитирующим фактором наряду с нейротоксичностью является резистентность к платиновым производным. Возможность реинтродукции различных режимов ХТ, в том числе и платино-содержащих, изучается при различных солидных опухолях: раке яичников, раке молочной железы, при колоректальном раке, Данное направление является поисковым, точных критериев еще не разработано. По данным отдельных авторов при колоректальном раке критерием для реинтродукции платино-содержащих режимов является продолжительность бесплатинового интервала не менее 6 мес. [288, 289, 300, 335, 396, 399]

При дРЖ по данным ретроспективного анализа испанского регистра пациентов AGAMEMNON [421] из 2066 пациентов с дРЖ 64,1% получили 2-ю линию ХТ, в 8,5% случаев (n=110) это была реинтродукция платино-фторпиримидиновых дуплетов, которую назначали в случае отсутствия прогрессирования заболевания с момента окончания 1-й линии более 3 мес.

Медиана ВБП на 2-й линии составила 4,2 мес., медиана выживаемости с момента прогрессирования после 1-й линии – 6,7 мес. Показатели выживаемости при реинтродукции были наиболее высокими по сравнению с другими лечебными подгруппами (моноХТ или рамуцирумаб в монорежиме или комбинированная ХТ) и сопоставимы с аналогичными параметрами, полученными при лечении рамуцирумабом в комбинации с ХТ: 4,1 мес. и 6,5 мес., соответственно. Полученные результаты, сопоставимые с данными Okines et al. [393], свидетельствуют об эффективности тактики реинтродукции у небольшой, строго отобранной когорты пациентов.

К сожалению, данное направление не получило дальнейшего изучения в рамках клинических исследований, в связи с чем представляется перспективным изучение результатов практического применения этой лечебной тактики.

1.6 Диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге пациентов со злокачественными опухолями как негативный прогностический фактор выживаемости

Поздняя выявляемость и агрессивность течения РЖ после его диагностики стимулируют постоянный поиск новых диагностических методов, способствующих раннему выявлению и мониторингу заболевания. Открытие способности опухолевых клеток к диссеминации еще на доклинической стадии развития опухоли явилось одним из наиболее важных достижений фундаментальной онкологии [106, 113]. Тот факт, что у 3–5% пациентов с солидными опухолями при первичном обращении диагностируется распространенный метастатический процесс в то время, как обнаружить первичную опухоль не удается [235, 246] может служить клиническим подтверждением этой теории.

Диссеминация процесса в основном связана с циркулирующими в крови так называемыми диссеминированными опухолевыми клетками (ДОК). Утрачивая межклеточные связи и подвергаясь эпителиально-мезенхимальной трансформации, опухолевые клетки попадают из первичной опухоли в системный кровоток путем пассивной или активной интравазации. В кровотоке большая их часть погибает, выжившие – достигают капилляров и трансэндотелиально мигрируют в ткани [232]. Наиболее удобным «хранилищем» ДОК является костная ткань [301], которая вследствие особенностей сосудистой архитектоники обладает наиболее благоприятными условиями для экстравазации опухолевых клеток. Путем прямого межклеточного взаимодействия и паракринных (ангиокринных) сигнальных путей сосудистая сеть костной ткани выполняет не только транспортную функцию, но и участвует в остеогенезе и гемопоэзе, обеспечивая самовоспроизведение, постоянство и состояние «покоя» стволовых гемопоэтических клеток за счет особой микросреды, так называемых, сосудистых ниш,

состоящей из различных подтипов сосудов, включая как эндотелиальные, так и периваскулярные клетки. Для сосудистой сети костной ткани характерно обилие синусоидальных расширенных капилляров с резко замедленным кровотоком. Фенестрированный эндотелий таких синусоидов обеспечивает свободное перемещение из костного мозга в просвет сосудов и обратно не только гемопоэтических клеток, но вкупе с замедлением кровотока способствует экстравазации и депонированию в костном мозге (КМ) ДОК. Последние могут находиться там в неактивном, «дремлющем» состоянии в течение длительного времени [237].

Переходя в неактивное состояние в КМ, ДОК приобретают мезенхимальный фенотип. Все в тех же сосудистых нишах происходит реактивация ДОК [237], которые подвергаются мезенхимально-эпителиальной трансформации, вновь приобретая способность к пролиферации и метастазированию [232]. Механизмы сложной и многоэтапной трансформации опухолевых клеток продолжают изучаться [74, 125, 210, 255].

В проведенных клинических исследованиях выявлена значимая корреляция между наличием ДОК в КМ и ухудшением выживаемости больных при различных солидных опухолях в операбельной стадии [301]: раке молочной железы [49, 124, 336, 348], предстательной железы [265], легкого [48], толстой кишки [425] и других [114, 116, 352]. По всей видимости, выявленные на диагностическом этапе ДОК в КМ онкологических больных являются основным источником развития отдаленных метастазов в дальнейшем [106, 484]. При диссеминированном процессе они могут служить мониторингом эффективности лечения, однако работ на эту тему в доступной литературе мы не нашли. Для дРЖ характерна поздняя выявляемость заболевания, высокая частота рецидивирования после радикального лечения и высокая одногодичная летальность. Данная ситуация может быть обусловлена, в том числе, и невозможностью идентификации так называемой «минимальной остаточной болезни» после проведенного лечения, что не позволяет прогнозировать дальнейший исход событий. Работ, посвященных изучению роли ДОК в КМ больных РЖ, чрезвычайно мало, в основном исследуется их значение при операбельных формах. Согласно литературным данным частота выявления ДОК в КМ больных РЖ I-III стадий достигает 51%, их наличие является независимым неблагоприятным фактором прогноза выживаемости, свидетельствуя об исходной диссеминации процесса, подчеркивается их значение как дополнительного маркера для назначения адъювантной ХТ [115, 422, 485].

Представляется интересным и перспективным изучение частоты и роли ДОК в КМ при дРЖ. Внедрение в медицину новых технологий позволило определять в крови онкологических больных циркулирующие опухолевые клетки и даже фрагменты циркулирующей опухолевой ДНК. Во время апоптоза или некроза опухоли в кровоток попадают фрагменты нуклеиновых

кислот опухоли, содержащие опухолеспецифичные молекулярные маркеры. Это и называют циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA). Данный суррогат опухоли может дать широкий спектр информации о молекулярно-генетических характеристиках опухоли и является еще одним биомаркером для скрининга, диагностики и мониторинга РЖ [74, 210, 255, 390, 484].

Fang et al. [78] продемонстрировали корреляцию у пациентов с РЖ между уровнями ctDNA и сосудистой инвазией, 5-летней выживаемостью и перитонеальным рецидивом у пациентов с РЖ. Мета-анализ 16 исследований показал значительную связь между наличием ctDNA и ухудшением общей (p < 0,001) и безрецидивной (p< 0,001) выживаемости [111]. Авторы также показали, что уровни ctDNA ассоциированы со стадией TNM, глубиной инвазии опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и отдаленными метастазами со специфичностью 95% и чувствительностью 62%. Однако из-за сложной технологии, необходимой для обнаружения ctDNA в плазме, ей еще предстоит найти широкое применение в клинической практике [391].

В настоящее время ведется активная научно-практическая разработка этого направления, достигнут значительный прогресс.

1.7 Изучение роли и места паллиативной гастрэктомии с D2 лимфодиссекцией в лечении пациентов с диссеминированным раком желудка: определение понятия «конверсионное лечение»

Для рака желудка характерно отсутствие специфических симптомов и зачастую их позднее появление вследствие чего болезнь часто выявляется на стадии диссеминации процесса, когда излечение пациента с помощью хирургического метода невозможно, и оперативное вмешательство применяется в исключительных случаях для ликвидации жизнеугрожающих осложнений опухолевого процесса. Единственным вариантом лечения остается лекарственная терапия, которая носит паллиативный характер, облегчая или устраняя на время симптомы опухоли, улучшая тем самым качество жизни пациентов. Развитие противоопухолевой лекарственной терапии при дРЖ привело к некоторому улучшению выживаемости части пациентов с наличием определенных биомаркеров в опухоли: добавление трастузумаба к ХТ в 1-й линии увеличило мОВ с 11,1 до 13,8 мес. при гиперэкспрессии HER2/neu [471], ниволумаба – с 11,1 до 14,4 мес. при экспрессии PD-L1 CPS≥5 [164], пембролизумаба – с 11,5 до 12,9 мес. при экспрессии PD-L1 CPS≥10 в опухоли [135]. Показатель ОВ в контрольной группе, получавшей в этих рандомизированных исследованиях двухкомпонентную ХТ, был на удивление стабильным: 11,1-11,5 мес. ХТ до настоящего времени является базовой составляющей 1-й линии лечения. В позитивном исследовании

GASTFOX [446] добавление доцетаксела к платино-фторпиримидиновому дуплету улучшило мОВ с 12,65 до 15,08 мес., мВБП – с 5,98 до 7,59 мес., ЧОО – с 53,4 до 66,3%, воспроизвести эти данные пока не удалось. Несмотря на повышение непосредственной эффективности и увеличение продолжительности контроля заболевания, позитивное влияние современных режимов лекарственной терапии на ОВ, по-видимому, достигло своего предела. В связи с этим возродился интерес к изучению комбинированного подхода к лечению пациентов с РЖ IV: комбинации хирургического и лекарственного методов с целью улучшения выживаемости больных. Подобный подход в литературе носит название «conversion surgery» (конверсионная хирургия) или «conversion therapy» (конверсионная терапия/ конверсионное лечение) [229]. На наш взгляд, термин «конверсионное лечение», подразумевающий проведение эффективной лекарственной терапии с последующим выполнением хирургического пособия с полным удалением всех опухолевых проявлений (т.е. без остаточных проявлений опухоли, или No evidence disease, или NED), более точно характеризует данный подход. Этот термин будет использован в последующем в данной работе.

1.7.1 Анализ практического опыта по выполнению паллиативной гастрэктомии при раке желудка IV стадии

Применение хирургического метода при дРЖ началось с выполнения паллиативной гастрэктомии на первом этапе лечения у больных с ограниченной (1-2 зонами) распространенностью метастатического процесса. Небольшие ретроспективные анализы подобного опыта, проведенные разными авторами, не дали однозначных результатов.

В ряде работ (Schmidt B. et al., Kokkola et al., Gold et al. [236, 273, 281]) не выявлено позитивного влияния паллиативной гастрэктомии на выживаемость пациентов, в то время как результаты других исследований свидетельствовали об улучшении ОВ при выполнении паллиативной гастрэктомии (Таблица 12) и возможности достижения 3-годичной выживаемости 20,8-32% в случае удаления всех проявлений опухолевого процесса, т.е. в объеме NED [79, 244, 295, 299, 340, 437].

Ряд мета-анализов также подтвердил позитивное влияние паллиативной гастрэктомии на ОВ пациентов [79, 179].

На основании полученного опыта были определены показания к выполнению паллиативной гастрэктомии при дРЖ [190], среди которых: 1) удовлетворительное общее состояние пациента [244]; 2) ограниченный характер метастазирования: наличие только одной зоны метастатического поражения [244, 275, 487] или наличие изолированных исходно

резектабельных метастазов в печени [299, 437]; 3) обязательная комбинация хирургического лечения и ХТ [435, 450]; 4) зарегистрированная чувствительность опухоли к ХТ [299]; 5) отсутствие повышения уровня опухолевых маркеров РЭА и СА 19.9: на момент оперативного вмешательства уровни биомаркеров не должны превышать референсных значений [298].

Таблица 12 – Общая выживаемость больных диссеминированным раком желудка при выполнении паллиативной гастрэктомии и без нее. Результаты ретроспективных анализов

Автор, год публикации	мОВ при выполнении операции (мес.)	мОВ при эксплоративной лапаротомии или гастроэнтеростомии или без операции (мес.)	Значение *p*
Hartgrink H.H., 2002 (в рамках рандомизированного исследования) Дания; нерезектабельность определена при лапаротомии [487]	8,5 (n=156)	5,1 (n=129))	<0,001
Chang Y.R., 2012, [456] ретроспективное	12,7 (n=415)	11,2 (n=165)	0,0107
Kulig P., 2012 [274] ретроспективное	10,6 (n=415)	4,4 (n=426)	ОР 2,923 (95%ДИ 2,473–3,454), p < 0,001
Dittmar Y., 2012 [275]	15,0 (n=48)	6,0 (n=242)	<0,001
Yazici O., 2016 [449] ретроспективное	14,0 (n=236)	9,0 (n=252)	<0,001
Chiu C.F., 2016 [298]	14,3 (n=48)	7,1 (n=125)	<0,001

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости больных; мес. – месяцы.

Фундаментальным исследованием, посвященным роли паллиативной гастрэктомии, выполненной на 1 этапе лечения, стало проспективное многоцентровое контролируемое рандомизированное исследование REGATTA [180], включившее 175 пациентов с дРЖ, но только одним фактором нерезектабельности, представляющего собой ограниченное

метастатическое поражение либо печени, либо брюшины, либо парааортальных лимфатических узлов групп 16a1/16b2. В результате рандомизации пациенты 1 группы (n=86) получали только ХТ цисплатином + S1, пациентам 2 группы (n=89) на 1-м этапе была выполнена гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D1 без резекции метастазов, затем – ХТ цисплатином+S1. В качестве первичной конечной точки выбрана ОВ, которая не отличалась в двух группах пациентов (ОР 1,09, 95% ДИ 0,78–1,52; односторонний p=0,70), медианы ОВ составили 16,6 мес. в группе только ХТ и 14,3 мес. в группе комбинированного лечения [180].

После публикации результатов исследования REGATTA в научной среде развернулась активная дискуссия. Критики исследования обращали внимание на гетерогенность популяции больных, включенной в исследование, неадекватность объема лимфодиссекции (D1), отсутствие одновременного удаления резектабельных отдаленных метастазов, включение в исследование только азиатской популяции больных. Параллельно появились аналитические данные по применению данной тактики у европейской популяции пациентов.

В работе Warschkow et al. [436] проведен ретроспективный анализ данных лечения 7026 первичных больных дРЖ, выделенных из национальной базы по раку (The National Cancer Database, NCDB) за 2006–2012 гг., используя критерии отбора пациентов в исследование REGATTA. Результаты анализа были противоположны результатам исследования REGATTA: мОВ пациентов, получивших хирургическое лечение с последующей ХТ, составила 13,9 мес. и значимо превысила аналогичный показатель пациентов, получивших только ХТ – 7,9 мес. (ОР, 0,60; 95% ДИ, 0,56–0,64; p<0,001), 2-годичная выживаемость составила соответственно 25,4% и 13,1%. (ОР 0,52; 95% ДИ, 0,47–0,57; p < 0.001). PSM анализ (propensity score matching, PSM) подтвердил полученные результаты.

Аналогичное исследование провел Kamarajah et al. [297], выбрав из национальной базы данных по раку (NCDB) за 2010–2015 гг. 19411 пациентов с дРЖ и отдаленными метастазами на момент постановки диагноза. Полученные данные совпали с результатами анализа Warschkow et al.: мОВ (12,8 мес.) и 5-летняя ОВ (14%) больных были значимо выше при выполнении комбинированного лечения, чем при проведении одной ХТ 9,5 мес.; (ОР: 0,76, 95% ДИ: 0,71–0,81; p < 0,001) и соответственно 3%; p < 0,001). В отличие от исследования REGATTA авторы показали позитивное влияние оперативного лечения на выживаемость европейской популяции пациентов с дРЖ, что позволило им сделать вывод о необходимости и перспективности дополнительных рандомизированных исследований с включением только европейской популяции. Результаты опубликованных в 2019-2022г.г. ретроспективных сравнительных исследований с применением PSM анализа [296, 439] и мета-анализов [351, 430] в большинстве своем поддерживали позитивное влияние хирургического лечения при раке желудка IV стадии. Однако практически все опубликованные работы были ретроспективными,

одноцентровыми, нерандомизированными, охватывали значительный период времени без учета прогрессивных изменений в медицине и не могли служить бесспорным опровержением результатов исследования REGATTA. Клиническое исследование REGATTA, несмотря на недостатки, было единственным проспективным многоцентровым рандомизированным исследованием, доказавшим неэффективность удаления первичной опухоли при дРЖ на первом этапе. Положительной стороной паллиативной гастрэктомии может быть превентивное устранение возможных жизнеугрожающих осложнений первичной опухоли, а также уменьшение объема опухолевого поражения, что теоретически может способствовать повышению результативности последующей ХТ. Однако, более существенны негативные последствия: 1) хирургическое вмешательство, подавляя иммунитет и высвобождая факторы воспаления (VEGF, IL-1β, IL-6, MCP-1 и TGC-β), может активизировать рост и дальнейшее метастазирование оставшихся опухолевых очагов [139, 432, 435]; 2) послеоперационная реабилитация и возможные осложнения отодвигают сроки начала системной терапии, ухудшают ее переносимость и прогноз заболевания; 3) учитывая высокую биологическую гетерогенность РЖ, начало лечения с паллиативной гастрэктомии не позволяет выделить когорту пациентов с быстрым прогрессированием болезни, которым именно раннее начало ХТ могло бы принести максимальную пользу.

Вопрос о целесообразности, месте и объеме хирургического лечения при дРЖ по-прежнему оставался предметом дискуссий [35].

1.7.2 Клинические исследования целесообразности проведения конверсионного лечения при раке желудка IV стадии

Учитывая выводы, сделанные при анализе практического применения паллиативной гастрэктомии при дРЖ и исследования REGATTA, основным направлением дальнейших исследований стало конверсионное лечение, подразумевающее выполнение хирургического пособия с целью полного удаления всех проявлений опухоли (т.е. NED, что в англоязычной литературе на данную тему обозначается как R0) после проведения ХТ по поводу исходно нерезектабельного или погранично резектабельного по техническим или/и онкологическим причинам опухолевого процесса [97]. Для обеспечения оптимального результата планирование и проведение конверсионного лечения требует обязательного обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме на всех этапах лечения пациента и находится пока еще на стадии изучения [35].

Представленные в литературе исследования носят по-преимуществу ретроспективный характер, являются одноцентровыми, включают пациентов с ограниченным числом метастазов

в одном органе или в одной зоне экстрарегионарного лимфогенного метастазирования (олигометастатической болезнью).

Понятие «олигометастатической болезни» как промежуточное состояние злокачественной опухоли между локализованной стадией и стадией с обширным метастазированием, впервые сформулировано Helman S. & Weichselbaum RR. [194, 489] и закреплено в европейском консенсусе и клинических рекомендациях по определению, диагностике и лечению олигометастатического рака желудка и пищевода [38, 149].

Олигометастатическая болезнь является вялотекущей формой диссеминированного злокачественного процесса с ограниченным потенциалом распространения. Его естественное течение включает этап, на протяжении которого скорость метастазирования относительно медленная. Именно на этом этапе, до того, как опухолевый клон приобретет способность к активному метастазированию, существует терапевтическое окно, в течение которого методы локального воздействия на пораженные области, в частности хирургическое лечение, как дополнение к системному лечению, могут значительно улучшить прогноз и, в отдельных случаях, даже привести к излечению [38].

Небольшое число пациентов, входящих в большинство исследований, свидетельствует о редкости применения данной стратегии при РЖ IV стадии (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты применения конверсионного лечения

Автор, год	Режим ХТ	Число больных: общее/ ХТ+Хир	ХТ до операции: медиана числа циклов/дней (диапазон)	ХТ+Хир мОВ (мес.)	Частота NED (%)	NED мОВ (мес)	ХТ мОВ (мес.)
Kanda T., 2012 [177]	SP;S1Ptx; Siri;S1	28/28	3 (2-5)	37	93	НД	НД
Satoh S., 2012 [326]	SP	51/44	2	19,2	51	НД	НД
Han D.S., 2013 [286]	FOLFOX; DCF	34/34	6 (3-13)	НД	76,5	22,9#	НД
Saito M., 2014 [476]	SP	59/13	2 (2-10)	НД	22	53	НД
Fukuchi M., 2015 [349]	SP;S1Ptx	151/40	4 (2-20)	53*	80	62#	14

Продолжение таблицы 13

Ito S., 2015 [77]	S1;SP;XP; Ptx	70/14	100 дней (59-212)	НД	100	НД	НД
Yamada N., 2016 [451]	SP; DOC	72/44	НД	22,8	НД	НД	10,8
AI-Batran S.E., 2017 [131]	FLOT	60/36	4	31,3* (18,9-NR)	80	НД	15,9 (7,1-22,9)
Uemura N., 2017 [321]	DCS	43/15	НД	НД	100	НД	13,6
Mieno H., 2017 [96]	DCS	31/31	188 дней (79-385)	56,1	74	НД	НД
Sato Y.,2017 [103]	DCS	100/33	4 (2-12)	47,8	85	НД	15,7
Einama T., 2017 [243]	S1;SP;DS	10/10	210 дней (95-500)	29	100	НД	НД
Beom S.H., 2018 [263]	FP; FTxn; FTxnP	101/101	6 (1-32)	26	56	НД	НД
Morgagni P., 2018 [98]	ECF; FP; FOLFOX; DOF	73/22	НД	50	66,6	НД	14
Yamaguchi K., 2018 [453]	S1;SP;DCS; S1Txn	259/84	НД	30,5	51	41,3*	11,3
Ramos M.F., 2019 [102]	mFOLFOX; XP; CapeOX; FOLFIRINOX; DOCCarb	16/16	НД	11,3	81,3	НД	7
Li W., 2019 [285]	CapeOX; SOX; DOF; DOCAntr	414/81	6 (2-6)	15,9*	81,4	25,5*	10,9

Продолжение таблицы 13

Solaini L,.2019 [95]	FP;ECF; DOF	45/45	НД	20,6	67	НД	НД
Sato S., 2019 [104]	S1; SP; DS; SOX, DCS; XP;	271/48	2,5 (1,7-5,2)	53 (28-NR)	72,5	НД	11,0 (10-12)
Wang T., 2019 [241]	S1;S1 + Ptx; Ptx +Oxa; DCS; SOX;S; FP	122/122	4 (2-18)	63,6 (36-89,2)	92,6	НД	НД
Chen G.M., 2020 [433]	SP; FP; SOX; FOLFOX ±Taxol;	95/95	НД	26,8	49,5	49,3*	НД
Choe H.J., 2020 [101]	SP; SOX; XP; XELOX; FOLFOX; FP; DCF	140/26	155 дней (97-307)	43,6 * (31,6-NR)	84,6	NR*	14,9 (11,0-15,0)
Hu H.M., 2021 [441]	ECF; CapeOX	5599/ 1017	НД	14,2*	71	15,1*	7,0
Ohnuma H., 2021 [438]	DCS;DOS	175/61	4	46*	85,2	НД	18,8
Kano Y., 2022 [99]	DCS; SP	79/79	4 цикла (86-234 дней)	НД	79,7	3год 61,8% *	НД
Huang R.Y., 2022 [284]	XELOX; FOLFOX	182/25	НД	23,4*	НД	НД	13,7

Примечание: * p<0,001; # – p<0,05; НД – данные не представлены; ХТ – химиотерапия; мОВ-медиана общей выживаемости; NED– операция с полным удалением всех опухолевых очагов, условно «радикальная»; R1 – наличие опухолевых клеток в краях резекции опухоли, обнаруженных при морфологическом исследовании операционного материала; R2 – наличие видимых остаточных проявлений опухолевого процесса после оперативного вмешательства; ECOG – Шкала оценки общего состояния онкологического больного по версии Восточной объединенной группы онкологов; урN – состояние регионарных лимфоузлов при гистологическом исследовании операционного материала после ХТ и оперативного лечения; SP– S1+цисплатин;S1Ptx – S1+паклитаксел; Siri – S1+иринотекан; S1-S1 в монорежиме; FOLFOX– 5-фторурацил+кальция фолинат+оксалиплатин; DCF – доцетаксел+цисплатин+5-фторурацил; XP – капецитабин+цисплатин; Ptx – паклитаксел; DCS – доцетаксел+цисплатин+

+S1; DOC – доцетаксел; DS; FLOT – 5-фторурацил+кальция фолинат+ оксалиплатин+доцетаксел; S1Txn – S1+ таксаны; ECF – эпирубицин + цисплатин +5-фторурацил; FP – 5-фторацил+цисплатин; DOF – доцетаксел+5-фторурацил; FTxn – 5-фторурацил+таксаны; FTxnP – 5-фторурацил+таксаны+цисплатин; CapeOX – капецитабин+оксалиплатин; SOX – S1+оксалиплатин; DOCAntr – доцетаксел+антрациклины; FOLFIRINOX – 5-фторурацил+кальция фолинат+иринотекан+оксалиплатин; DOCCarb – доцетаксел+карбоплатин; Ptx +Oxa – паклитаксел+оксалиплатин; 3-г – трехгодичная общая выживаемость; NR – не достигнут.

Первым проспективным многоцентровым, но не рандомизированным, исследованием, результаты которого опубликованы в 2017г., было исследование II фазы AIO-FLOT3 с ОВ в качестве первичной конечной точки. Исследование включило 238 пациентов с местно распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода [131]. В соответствии с распространенностью заболевания больных разделили на 3 группы: группа А (n = 51) - пациенты с исходно резектабельным опухолевым процессом получили периоперационную ХТ в режиме FLOT (4 курса до и 4 курса после операции) в комбинации с радикальной операцией, группа В (n = 60) - пациенты с олигометастатическим процессом и группа С (n = 127) - больные дРЖ с обширным метастазированием, получавшие только ХТ в режиме FLOT от 1 до 15 циклов, в среднем - 8.

При медиане периода наблюдения 28,6 мес. (30,3 мес. для группы А,; 27,5 мес. для группы В; 24,4 мес. для группы С) в группе А на момент анализа мОВ и мВБП не достигнуты. В группе С мОВ и мВБП составили 10,7 мес. и 6,3 мес. соответственно. Пациентам группы В после проведения 4 циклов в режиме FLOT проводили полное обследование для рестадирования РЖ, после обследования при возможности полного оперативного удаления всех проявлений опухоли выполняли операцию с последующими 4 циклами в режиме FLOT, при невозможности – продолжали ХТ. Операция была выполнена 36/50 (60%) больных, мОВ оперированных пациентов составила 31,3 мес., неоперированных – 15,9 мес., мВБП – 26,7 и 8,4 мес., ЧОО – 55,6 и 66,7%, соответственно Максимальный эффект конверсионного лечения отмечен у пациентов с изолированным метастатическим поражением забрюшинных лимфатических узлов (мОВ не достигнута), при метастазах в печени мОВ была наименьшей – только 13,6 мес. [131].

Первое проспективное рандомизированное исследование III фазы Neo-REGATTA [398] включило 73 больных РЖ IV стадии с олигометастазами, результаты опубликованы в 2023 г. Всем пациентам на первом этапе проведено 4 цикла индукционной ХТ в режиме DOS, после чего пациентов обследовали, при отсутствии прогрессирования заболевания включали в протокол исследования и согласно рандомизации либо выполняли операцию с последующим проведением 4 циклов в режиме DOS, либо продолжали ХТ до 8 циклов с последующей

поддерживающей терапией S1 до прогрессирования заболевания. Первичная конечная точка – ОВ. После проведения первых 4 циклов ХТ у 13 пациентов было выявлено прогрессирование заболевания. В финальный анализ по оценке ОВ, ВБП и переносимости включено 60 человек, 35 из которых оперированы, 25 получили только ХТ. При медиане периода наблюдения 30 мес., мВБП и мОВ больных, получивших конверсионное лечение, не достигнута, но статистически значимо (p<0,0001) выше, чем в группе ХТ: 9,0 и 18,0 мес., соответственно. Одногодичная и 2-годичная ВБП в группе ХТ составили соответственно 35,3% и 29,1%, в группе комбинированного лечения – 84,7% и 77,1%, 1-годичная и 2-годичная ОВ – 73,1% и 25,8% в группе ХТ, 96,9%, 81,7% – в группе комбинированного лечения. После проведения PSM анализа результаты не изменились: мОВ и мВБП в группе комбинированного лечения не достигнуты, но значимо выше, чем в группе ХТ – 20,0 мес. (ОР=0,19; 95%ДИ: 0,05–0,70; p=0,013) и 10 мес. (ОР=0,22; 95%ДИ 0,07–0,68; p=0,009), соответственно.

В 2024 г. опубликованы предварительные результаты клинического рандомизированного исследования III фазы IKF-575/RENAISSANCE [63]. В исследование включено 139 пациентов с выявленным впервые олигометастатическим дРЖ. Под олигометастазами подразумевалось количество метастазов не более 5, количество зон отдаленного метастазирования – не более 2: метастазы только в забрюшинных лимфатических узлах или/и канцероматоз брюшины, ≤ 5 метастазов в печени, одностороннее поражение легких, односторонние или двусторонние метастазы в яичниках, односторонние или двусторонние метастазы в надпочечниках, метастазы во внебрюшинных лимфатических узлах или локализованное поражение костей.

После проведения 4-х циклов ХТ в режиме FLOT пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 лечебные группы: пациенты группы А подлежали операции и 4-8 циклам ХТ в режиме FLOT, пациентам группы В проводили только ХТ: 4-8 циклов по схеме FLOT. Первичная конечная точка – ОВ. Частота выполнения оперативного вмешательства составила 91 % в группе А (в объеме NED – 82%) и 21 % в группе В. В группе А операция в объеме NED выполнена у 56 % пациентов с метастазами в забрюшинных лимфатических узлах и у 53 % пациентов с висцеральными метастазами. Среди пациентов группы А зарегистрирована высокая ранняя смертность: 30-дневная – 3% и 90-дневная – 8%, что привело к пересечению кривых ОВ групп А и В с 25% – и 75%– квартильной ОВ соответственно 10 и 14 мес., 65 и 42 мес. Первичная конечная точка не была достигнута. Медианы ОВ в группах А и В были сопоставимы, составив 18,5 мес. в группе А по сравнению с 23,6 мес. в группе В (p = 0,861). Подгрупповой анализ показал, что конверсионное лечение было эффективным только у пациентов с локализацией олигометастазов исключительно в забрюшинных лимфатических узлах: мОВ в группах А и В – 29,6 мес. и 17,1 мес. При олигометастазах в печени ОВ пациентов групп А и В была сопоставимой (мОВ соответственно 24,9 мес. и 25,7 мес.). Общая

выживаемость больных в группе А была хуже, чем в группе В при перитонеальных метастазах (мОВ 11,9 мес. и 18,6 мес. соответственно) и при отсутствии ответа на ХТ (мОВ 13 и 22 мес.). После завершения исследования была выявлена разница в доле пациентов, получавших дальнейшую противоопухолевую терапию (52 % в группе А по сравнению с 82 % в группе В). Авторы обратили внимание и на разницу в числе курсов ХТ, проведенной после операции (для группы А) или рандомизации (для группы В): минимум 4 цикла FLOT получило 42% пациентов в группе А и 71% – в группе В. Несмотря на негативные результаты исследования и преждевременное его закрытие из-за медленного набора, авторы считают перспективным организацию дальнейших рандомизированных исследований для выработки оптимального лечения олигометастатической болезни.

С учетом дизайна и результатов проведенных клинических исследований в 2024 г. опубликованы европейские клинические практические рекомендации по определению, диагностике и лечению пациентов олигометастатическим раком пищевода и желудка (проект OMEC-4) [149], в котором к выявленному впервые олигометастатическому раку пищевода или желудка относят метастатические формы рака желудка или пищевода с количеством отдаленных метастазов не более 3, локализованных максимум в одном органе, или в 1 экстра-регионарной группе лимфатических узлов; перитонеальные метастазы исключены. Помимо стандартных методов обследования рекомендуется выполнение 18F-ФДГ ПЭТ/КТ до начала ХТ и после проведения 4 циклов ХТ для рестадирования, при отсутствии прогрессирования заболевания – выполнение локального лечения по удалению первичной опухоли и метастазов.

Данные крупных мета-анализов свидетельствуют о возможности улучшения выживаемости пациентов, как правило, с олигометастатическим РЖ при конверсионном лечении. Проведя мета-анализа 23 исследований, Du et al. [100] в 2019 г. показали статистически значимое ($p<0,001$) улучшение 1– и 3-годичной ОВ больных дРЖ при конверсионном лечении по сравнению с одной только ХТ и оперативным лечением в объеме R1-2. Wu J, et al. [88] в 2025г. представили результаты систематического обзора и мета-анализа 12 качественно проведенных наблюдательных когортных исследований по оценке роли конверсионного лечения при дРЖ, опубликованных с января 2014 г. по ноябрь 2024 года. Согласно полученным данным, конверсионное лечение было связано с улучшением показателей ОВ через 1 год, 3 года и 5 лет (ОР 0,38, 95% ДИ: 0,31–0,47; ОР 0,64, 95% ДИ: 0,54–0,76; ОР 0,77, 95% ДИ: 0,65–0,91, соответственно) и увеличением показателей ВБП через 1 год и 3 года (ОР 0,57, 95% ДИ: 0,49–0,99; ОР 0,67, 95% ДИ: 0,57–0,78, соответственно).

Наиболее крупный мета-анализ результатов различных вариантов лечения пациентов с дРЖ представлены Desiderio et al. в 2021 г. [178]. Из SEER – регистра извлечены данные 16596 больных РЖ IV стадии, включенных в базу данных в 2004–15 гг. При многофакторном анализе

конверсионное лечение было единственным фактором благоприятного прогноза ОВ (ОР = 0,5, 95%ДИ 0,41–0,61, $p < 0,001$), мОВ составила 15 мес. и статистически значимо превысила аналогичный показатель при других тактиках лечения: операция с послеоперационной ХТ (13 мес.), только хирургическое лечение (6 мес.) и только ХТ (7 мес.). Почти одинаковая ОВ при проведении только ХТ или только хирургического лечения является еще одним свидетельством нецелесообразности применения одного хирургического лечения при РЖ IV стадии. В данном исследовании впервые в качестве прогностического фактора выделен год постановки диагноза, что является следствием разного уровня развития медицины в 2004-2006 гг. и в 2011-15 гг. Прогресс в лекарственной противоопухолевой терапии при дРЖ и совершенствование хирургических методик привели в повышению частоты назначения системного лечения с 18,8% до 48,8%, частоты конверсионного лечения при РЖ IV стадии – с 10,9% до 59,1% при снижении частоты выполнения паллиативных гастрэктомий на 1-м этапе лечения с 34,4 до 28,3%.

При перитонеальной диссеминации РЖ как единственной области отдаленного метастазирования с целью улучшения выживаемости пациентов исследуется комбинация конверсионного лечения с гипертермической внутрибрюшинной ХТ (HIPEC) или внутрибрюшинной аэрозольной ХТ под давлением (PIPAC). Ожидаемого улучшения отдаленных результатов пока не получено. Так в рандомизированном исследовании III фазы GASTRIPEC-I [130] при лечении пациентов с метастазами рака желудка в брюшине комбинация циторедуктивной операции с периоперационной ХТ и HIPEC не привела к увеличеннию ОВ, являвшейся первичной конечной точкой: ОР 0,72 (95% ДИ, 0,39 -1,32), p=0,1647 - при запланированном ОР 0,65, хотя отмечено значимое улучшение ВБП (p = 0,047) и выживаемости без появления новых отдаленных метастазов (p = 0,0286). В настоящее время ведется активная разработка этих направлений.

1.7.3 Разработка показаний к конверсионному лечению при раке желудка IV стадии

Представленный в исследованиях многофакторный регрессионный анализ эффективности конверсионного лечения при дРЖ (Таблица 13), позволил выделить ряд прогностических факторов длительной выживаемости пациентов.

Важную роль для планирования и возможности проведения конверсионного лечения играет распространенность опухолевого процесса. В ряде работ [77, 95, 349, 433] в качестве благоприятного прогностического фактора выделено наличие 1 фактора нерезектабельности, а также потенциальная резектабельность метастазов [141, 287], что свидетельствует о максимальной эффективности конверсионного лечения при ограниченном метастазировании.

В большинстве работ [98, 99, 101, 104, 243, 263, 285, 326, 349, 441, 476] в качестве независимого фактора благоприятного прогноза выделено оперативное лечение с полным удалением всех опухолевых проявлений, т.е. в объеме NED (условно R0). При таком объеме хирургического вмешательства мОВ колебалась от 15,1 до 62 мес. [177, 349, 433, 441, 476], 3-годичная ОВ достигла 61,8% [140]. Статистически значимое увеличение выживаемости больных дРЖ после выполнения операции NED по сравнению с неполным удалением опухолевых проявлений (R1-R2) отмечено в 9 исследованиях [99, 101, 103, 285, 286, 349, 433, 441, 453], что свидетельствует о ключевом значении объема оперативного лечения для определения показаний к конверсионному лечению и выживаемости больных.

Независимым благоприятным прогностическим фактором выделен не только факт проведения ХТ в дополнение к оперативному лечению [102, 178, 433, 438, 441, 451], но и достижение объективного ответа опухоли на ХТ как клинического [141, 178, 263, 284], так и патоморфологического [104, 311, 354, 438, 486]. Например, по данным Desiderio et al. [178], ОВ больных была значимо (p=0,007) выше при достижении объективного ответа на предоперационную ХТ, чем при стабилизации или прогрессировании болезни. Влияние достижения полной патоморфологической регрессии в отдаленных метастазах (урМ0) после предоперационной ХТ в режиме FLOT показано Runkel et al. [311]: при урМ0 5-летняя ОВ пациентов составила 48% при мОВ 47 мес., при урМ1 – была в 4 раза ниже (11% при мОВ 12 мес.; p=0,012).

Прогностическое значение имел также характер ХТ. В анализе Sato et al. [424], с увеличением ОВ значимо ассоциировалась ХТ с применением двух– и трехкомпонентных режимов в отличие от монотерапии. По данным Ohnuma et al. [438], опубликованным в 2021 г., тройные комбинации ХТ за счет более высокой непосредственной эффективности могут увеличить частоту выполнения конверсионного лечения и/или положительно повлиять на выживаемость по сравнению с монотерапией или двухкомпонентными схемами.

Поскольку основной целью лекарственной терапии при конверсионном лечении является достижение максимально возможного противоопухолевого эффекта, необходимо применение наиболее эффективных лекарственных комбинаций, которыми в настоящее время являются различные варианты трехкомпонентных режимов, включающие доцетаксел, фторпиримидин и производные платины. По данным исследований режим FLOT позволяет получить объективный ответ у 55,3-57,7% пациентов [39, 47], превосходя по эффективности платино-фторпиримидиновый дуплет [332], частота достижения полных патоморфологическх ответов составляет 16-17,5% [208, 303]. Патоморфологический ответ на тройную комбинацию доцетаксела с цисплатином и S1 был отмечен у 78,8 % больных [96, 103, 321] при более длительной ВБП и ОВ по сравнению с режимом XELOX [143, 491].

При наличии экспрессии молекулярных биомаркеров в опухоли наиболее эффективны комбинации ХТ с биологическими агентами. Добавление трастузумаба к химиотерапевтическому дуплету в 1-й линии при HER2 позитивном дРЖ повысило частоту объективных ответов с 35% до 47% (p=0,0017) [323]. При локализованных формах аденокарциномы желудка с гиперэкспрессией Her2 комбинация трастузумаба с режимом FLOT позволила добиться полной патоморфологической регрессии опухоли у 21,4% пациентов [222], а при комбинации ХТ с трастузумабом и пертузумабом – у 35% [168].

При микросателлитно-нестабильном (MSI) или PD-L1-позитивном дРЖ комбинация ХТ с ингибиторами контрольных точек значимо повышает эффективность лечения [309, 447]. При операбельных стадиях РЖ с MSI комбинация режима FLOT с атезолизумабом в предоперационной терапии увеличила частоту полных патоморфологических ответов с 42% до 50%, полных и почти полных - с 59% до 80% по сравнению с режимом FLOT [304].

Однозначных рекомендаций по предпочтительному режиму лекарственной терапии для конверсионного лечения не выработано, ее назначение носит в основном эмпирический характер, исходя из характеристик пациента и опухоли.

Не определена также и оптимальная продолжительность ХТ как предоперационной, так и послеоперационной. Ряд исследователей [63, 311, 398, 430, 438] предоперационную ХТ в режиме FLOT ограничивали 4 циклами, что допустимо в случае исходно резектабельного олигометастатического РЖ, но при наличии потенциально резектабельного опухолевого процесса количество предоперационных циклов лекарственной терапии будет зависеть от сроков достижения резектабельности процесса, а также сроков достижения максимального ответа опухоли на терапию. По мнению Yoshida et al. [229], достижение объективного ответа на ХТ сопровождается наилучшими условиями для удаления опухоли. Chen et al. [433], проанализировали влияние количества предоперационных циклов ХТ на ОВ при различной исходной распространенности опухоли. При дРЖ с исходно резектабельными метастазами мОВ пациентов, получивших более 6 циклов предоперационной ХТ (55,0 мес.), была значимо больше чем у пациентов, получивших 3–5 (мОВ=21,1 мес. или 1–2 цикла (мОВ=21,7мес.) (p = 0,012). При исходно пограничо резектабельном и нерезектабельном процессе требовалась более продолжительная дооперационная ХТ. При проведении 8 и более циклов дооперационной ХТ мОВ составила 49,30 мес. и была статистически значимо выше, чем при проведении 5-7 и 1-4 курсов: 21,23 мес. и 9,83 мес. (p=0,002), соответственно. Согласно результатам многофакторного анализа количество курсов предоперационной ХТ и количество признаков неоперабельности опухоли выделено в качестве независимы факторов прогноза для конверсионного лечения. Неожиданно, что различий в выживаемости больных в зависимости от количества циклов послеоперационной ХТ не выявлено.

По данным ретроспективных исследований Yamada et al. [451] и Wang et al. [491] проведение послеоперационной ХТ являлось независимым предиктором ОВ, хотя в работе Wang et al. [491] подгрупповой анализ не показал позитивного влияния послеоперационной ХТ на ОВ.

Несмотря на отсутствие четкой доказательной базы по определению необходимости, продолжительности и характера послеоперационной лекарственной терапии при конверсионном лечении, все авторы традиционно рекомендуют ее назначение. Возможно, определение циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов сможет конкретизировать показания к назначению послеоперационной противоопухолевой терапии [423].

При дРЖ конверсионное лечение является относительно редким вариантом лечебной тактики, обладающей некоторыми особенностями ведения пациента в том числе и постоянного обсуждение на мультидисциплинарном консилиуме тактики дальнейшего лечения с целью определения оптимального срока для выполнения оперативного вмешательства. Для более точного выявления потенциальных кандидатов на проведение конверсионного лечения уже на этапе первичной диагностики РЖ в 2016 г. Yoshida et al. [229] предложена классификация РЖ IV стадии, учитывающая гетерогенность и биологические характеристики заболевания. С учетом распространенности опухолевого процесса и локализации метастазов выделено 4 категории пациентов с дРЖ.

В категорию № 1 включены пациенты с потенциально операбельным опухолевым процессом, т.е. с резектабельной первичной опухолью и резектабельными метастазами; пациентам этой категории, по мнению авторов, операция может быть выполнена вне зависимости от ответа на ХТ.

Категорию №2 составили пациенты с погранично резектабельным процессом без канцероматоза брюшины, но с погранично резектабельными или не резектабельными (технически или с онкологических позиций) отдаленными метастазами, что требует обязательного начала лечения с системной противоопухолевой терапии и выполнением оперативного вмешательства после достижения резектабельности всех проявлений опухолевого процесса в результате эффекта лекарственной терапии. После операции рекомендована химиотерапия.

Категория №3 объединяла пациентов с макроскопически определяемой перитонеальной диссеминацией, не имеющих других отдаленных метастазов. Им авторы рекомендовали интенсивную лекарственную терапию с последующей повторной лапароскопией. Хирургическое удаление первичной опухоли может быть выполнено только в случаях лапароскопического подтверждения полной резорбции перитонеальных метастазов и отсутствием опухолевых клеток в биоптатах и смывах с брюшины.

К категории №4 отнесены пациенты с макроскопически определяемыми перитонеальными метастазами в сочетании с другими отдаленными метастазами.

По мнению авторов, максимальное число кандидатов на конверсионное лечение будет в категории №1, немного меньше – в категории №2, минимум – в категории №3, пациенты категории №4 почти не имеют шансов на конверсионное лечение.

Попытки ряда авторов валидировать предложенную классификацию путем ретроспективного анализа практических результатов конверсионного лечения не дали ожидаемых результатов [99, 438, 452, 453]. Полученные результаты еще раз подтвердили ключевое значение оперативного пособия в объеме NED для улучшения выживаемости больных, комбинация эффективной ХТ с операцией в объеме NED после достижения резектабельности процесса способствовала увеличению выживаемости больных даже при множественных метастазах.

В 2022г. Yoshida et al. [222] представили итоги ретроспективного анализа результатов конверсионного лечения, полученные в крупном международном исследовании CONVO-GC– 1 с участием Японии, Кореи и Китая. Категории 1, 2, 3 и 4 включили соответственно 445, 344, 300 и 117 больных. Объективный ответ достигнут у 54,1% пациентов категории 1, у 72,6% – в категории 2, у 39,0% – в категории 3 и у 61,6% в категории 4. Продолжительность предоперационной ХТ увеличивалась с увеличением распространенности опухолевого процесса, медиана продолжительности ХТ для всей группы составила 124 (81–209) дня, в категории 1 – 92 (75–148,5) дня, в категории 2 – 135,5 (84,25–240) дней, в категории 3 – 158 (92– дней, в категории 4 – 174 (117–272) дня.

Статистически значимых различий в ОВ пациентов разных категорий не получено, при этом ОВ была необычно высокой: мОВ для всей когорты пациентов составила 36,7 мес., в категории 1 – 38,4 мес., в категории 2 – 46,6 мес., в категории 3 – 33,4 мес., в категории 4 – 34,1 мес. При выполнении операции в объеме NED мОВ была значимо больше ($p<0,001$), чем при операциях в объеме R1, R2 – 56,6 мес., 25,8 мес. и 21,7 мес., соответственно, такая же закономерность наблюдалась в каждой категории пациентов. При РЖ с метастазами в печени мОВ пациентов 1 и 2 категорий составила соответственно 95,2 мес. и 46,6 мес., в 4 категории медиана не достигнута (p =0,18). Эффективность конверсионного лечения при выполнении операций в объеме NED не зависела от исходного количества метастазов: мОВ больных с 1, 2, 3 и более очагами составили соответственно 95,2 мес., 46,6 мес. и 56,6 мес. без статистически значимых различий (p = 0,26).

В результате анализа получено еще одно подтверждение того, что лекарственный патоморфоз опухоли является прогностическим маркером ОВ, возможно, более чувствительным, чем клинический ответ на ХТ. При операциях в объеме NED мОВ пациентов с

полным/частичным патоморфологическим ответом первичной опухоли на ХТ составила 95,2 мес., без патоморфологического ответа – только 36,2 мес. ($p<0,0001$). Клинический объективный ответ опухоли на ХТ в данных подгруппах также значимо различался: 66% и 53% ($p=0,0021$).

Из представленных данных следует, что предложенная классификация не имеет практического значения.

Таким образом, несмотря на обнадеживающие результаты представленных в литературе ретроспективных работ и накопленный позитивный опыт, окончательные выводы о роли и месте хирургического метода в лечении больных раком желудка IV стадии делать преждевременно, необходима дальнейшая разработка этого направления, проведение проспективных многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенный нами анализ включены больные диссеминированной аденокарциномой желудка и/или кардиоэзофагеального перехода (КЭП), именуемые в дальнейшем дРЖ (дРЖ), получившие лечение на базе отделений противоопухолевой лекарственной терапии №1 и №2 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Проспективный набор осуществлен в период с 2012 по 2022 год, кроме того, в анализ были включены архивные данные больных дРЖ, получавших лечение в 2007-2011 годах платино-фторпиримидиновыми дуплетами и соответствующих критериям включения/невключения.

Всего в анализ включены данные о 403 пациентах HER2-негативным дРЖ, 73 больных HER2-позитивным дРЖ, получивших 1-ю линию лекарственной терапии, 55 пациентах с дРЖ, перенесших конверсионное лечение, 48 пациентах, получивших реинтродукцию режима 1-й линии, а также данные о 163 пациентах, получавших 2-ю линию лечения в различных онкологических учреждениях Российской Федерации в рамках наблюдательного исследования рамуцирумаба во 2-й линии лечения с июня 2016 года по 03 апреля 2019 года, из них 86 – получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина.

2.1 Характеристика методик

2.1.1 Критерии включения и невключения пациентов с HER2 негативным диссеминированным раком желудка в протоколы исследования эффективности первой линии лечения

Проспективный набор пациентов на 1-ю линию лечения осуществлялся в соответствии с основными нижеперечисленными критериями включения и невключения на момент начала лечения.

Критерии включения: 1) гистологически подтвержденная нерезектабельная диссеминированная или метастатическая аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода (дРЖ) с указанием степени злокачественности, статуса HER2/neu; 2) возраст старше 18 лет; 3) функциональный статус, оцениваемый по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная Кооперированная онкологическая группа) 0-2 балла; 4) адекватная функция костного мозга: абсолютное количество нейтрофилов ≥1,5х109/л, тромбоцитов ≥100х109/л, гемоглобин ≥9,0 г/дл; 5) удовлетворительная функция печени: уровень общего билирубина не превышает верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза, т.е. ≤ 1,5хВГН; уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) ≤

2,5 х ВГН при отсутствии метастазов в печени и ≤ 5 х ВГН при метастазах в печени; 6) адекватная функция почек (расчетный клиренс креатинина по формуле Cockroft и Gault не менее 30 мл/мин, для назначения цисплатина ≥60); 7) отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или не поддающихся контролю (заболевания сердечно-сосудистой, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, наличие инфаркта миокарда в течение последних 6 месяцев или высокий риск неконтролируемой аритмии, эндокринной систем, печени, почек, легких) или второй неизлеченной злокачественной опухоли; 8) отсутствие ХТ с лечебной целью по поводу дРЖ в анамнезе. Адъювантная или периоперационная химиотерапия, если таковая проводилась, должна быть завершена (введение последней дозы препаратов) по крайней мере за 6 месяцев до выявления прогрессирования болезни (для ХТ 1-й линии); 9) наличие хотя бы одного неизмеряемого очага, оцениваемого по критериям RECIST 1.1, к которым относятся: асцит, фиксируемый хотя бы при УЗИ брюшной полости; гидроторакс (верифицированный); наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины; лимфангоит легких зафиксированный при рентгенографии (Rg-графии) или спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки; кожные (по измерению калипером с фото) и висцеральные (по данным КТ) метастазы (мтс) менее 10мм в наибольшем диаметре; мтс очаги в легких менее 20 мм в наибольшем диаметре по данным рентгеновских методов исследования или менее 10 мм в наибольшем диаметре по данным спиральной КТ; патологически измененные лимфоузлы 15 мм в наименьшем диаметре по данным спиральной КТ; или измеряемых очагов, к которым относятся: кожные (по измерению калипером с фото) и висцеральные (по данным СКТ) метастазы не менее 10мм в наибольшем диаметре; метастатические очаги в легких не менее 20 мм в наибольшем диаметре по данным Rg-графии или СКТ; патологически измененные лимфоузлы не менее 15 мм по короткой оси по данным КТ. Первичную опухоль желудка относили к неизмеряемым и к неоцениваемым очагам за исключением признаков выраженного увеличения первичной опухоли по данным ЭГДС; 10) предполагаемая продолжительность жизни более 12 недель; 11) адекватная контрацепция на протяжении исследования для женщин детородного возраста и для фертильных мужчин.

Основными критериями невключения являлись: 1) предшествующая ХТ 1-й линии (только для проведения 1-й линии химиотерапии); 2) осложнения рака желудка (кровотечение, перфорация, декомпенсированный стеноз выходного отдела, острая или подострая кишечная непроходимость), требующие хирургического или других видов паллиативного вмешательства (после ликвидации осложнений проводили повторное обсуждение возможности включения пациента в протокол); 3) метастатическое поражение центральной нервной системы; 4) наличие метастазов только в костях (вследствие трудности оценки процесса в динамике); 5) диарея ≥ 2ст. по критериям NCIC-CTC версия 4.1; хроническая диарея или синдром короткой кишки; 6)

периферическая полинейропатия ≥ 2ст. по критериям NCIC-CTC версия 4.1; 7) психические заболевания / отклонения, характерологические особенности или территориальные причины, которые могли, по мнению врача, воспрепятствовать участию больного в исследовании и соблюдению расписания протокола; 8) гепатиты В или С в активной стадии; ВИЧ инфицированные; другие инфекционные процессы в острой стадии.

Дополнительные критерии включения/невключения для пациентов с HER2 позитивным дРЖ, для пациентов, подвергшихся конверсионному лечению, для пациентов, получавших рамуцирумаб во 2-й линии терапии, будут представлены в соответствующих главах.

2.2 План обследования

Для установления распространенности процесса эффективности и токсичности лечения обследование пациентов включало следующие процедуры:

1) клинический осмотр – сбор жалоб, физикальный осмотр с регистрацией динамики веса, функции жизненно-важных органов, оценку функционального статуса по шкале ECOG (перед каждым лечебным циклом);

2) забор крови для выполнения стандартных анализов: клинического (еженедельно), биохимического анализа крови (с исследованием уровня глюкозы, креатинина, общего билирубина, прямого билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина), коагулограмму (перед каждым курсом лечения), а также анализ крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С (до начала лечения, затем каждые 3 месяца);

3) анализ мочи общий и тест на беременность у женщин, способных к деторождению (перед началом лечения и далее по показаниям);

4) ЭКГ (электрокардиографическое обследование) до начала лечения, далее – по показаниям;

5) эхокардиография (ЭхоКГ – ультразвуковое исследование сердца) –по показаниям при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также до и во время терапии трастузумабом;

6) эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) перед началом лечения (с множественной биопсией при неудаленной первичной опухоли), далее каждые 6-8 недель на фоне лечения, по окончании лечения, при отсутствии прогрессирования заболевания – каждые 8 недель на этапе динамического наблюдения;

7) СКТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки, брюшной полости, таза с внутривенным контрастированием (перед началом лечения, далее каждые 6-8 недель на фоне лечения, по окончании лечения, при отсутствии прогрессирования

заболевания – каждые 8 недель на этапе динамического наблюдения); по показаниям – МРТ головного мозга;

8) УЗИ шейно-надключичных зон, брюшной полости, забрюшинного пространства, полости таза (при проблемах с СКТ);

9) анализ крови на наличие биомаркеров – белка, вырабатываемого клетками опухоли и опухолевой ДНК: СА 72.4, РЭА, СА-19.9 (по мере возможности перед каждым лечебным циклом);

10) лапароскопия (если была выполнена перед началом лечения и выявлен канцероматоз брюшины или наличие опухолевых клеток в смывах с брюшины, а также кандидатам на оперативное лечение и при подозрении на метастатическое поражение брюшины в процессе или по окончании лечения по данным СКТ);

11) после подписании согласия – забор материала костного мозга из подвздошной кости для оценки наличия диссеминированных опухолевых клеток (перед началом и по окончании 1-й линии лечения);

12) по показаниям – консультация невролога, сцинтиграфия и рентгенография костей, позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ).

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. [176, 302]

При исследовании костного мозга иммунофенотипическая диагностика осуществлялась на материале, полученном при пункции костного мозга (1 000 000) из подвздошной кости. Определение микрометастазов проводили методом проточной цитометрии с окрашиванием антителами CD45 и EpCam или CD45 и цитокератины, как описано ранее [41]. К позитивным случаям по наличию диссеминированных опухолевых клеток (ДОК+) относили таковые с наличием в пунктате костного мозга не менее 1 опухолевой клетки на 10 млн миелокариоцитов.

2.3 Характеристика лечения

2.3.1 Режимы терапии первой линии

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/м2 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.

2.3.2 Режимы второй линии лекарственной терапии

Режимы 2-й линии 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.

2.4 Характеристика параметров оценки эффективности и токсичности лечения

Оценку токсичности осуществляли согласно критериям CTC AE v.4.0.

Оценка эффективности лечения выполнена в соответствии с критериями RECIST версия 1.1. [15, 404].

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.

Для отдельных комбинаций лекарственной терапии оценивали непосредственную эффективность лечения в качестве дополнительных критериев эффективности.

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

2) Частичный ответ (ЧО) подразумевал уменьшение на 30% и более суммы максимальных диаметров контрольных очагов (для лимфатических узлов – минимальных диаметров по короткой оси) на срок не менее 4 недель при отсутствии появления новых очагов, принимая за контроль исходную сумму максимальных диаметров

3) Стабилизация заболевания (СЗ) означал уменьшение менее чем на 30% или увеличение менее чем на 20% суммы максимальных диаметров контрольных очагов (для лимфатических узлов – минимальных диаметров по короткой оси).

4) Прогрессирование заболевания (ПЗ) – увеличение суммы максимальных диаметров контрольных очагов более чем на 20% по отношению к минимальной сумме наибольших диаметров контрольных очагов, либо появление новых очагов.

5) Под объективным ответом подразумевали процент больных с полной и частичной регрессией опухоли от общего числа больных группе – частота объективного ответа (ЧОО).

6) Контроль заболевания (КЗ) – процент больных с полными, частичными ответами и стабилизацией заболевания от общего числа больных в группе.

7) Длительность объективного ответа оценивали как временной интервал от первой документированной даты полного или частичного эффектов, подтвержденного при повторном обследовании не ранее чем через 28 дней, до даты прогрессирования заболевания или смерти пациента от любой причины.

8) Длительность контроля заболевания представляла собой временной интервал от даты объективного эффекта или стабилизации до даты прогрессирования заболевания.

2.5 Статистический анализ данных

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде n (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет среднего значения, стандартного отклонения, медианы, а также минимального и максимального значений переменной.

Анализ выживаемости осуществлен с помощью кривых модели Каплан-Майера, регрессионный анализ выживаемости – по модели пропорциональных рисков Кокса.

Сравнительный анализ номинальных и порядковых переменных проводили с помощью критерия χ2, а также точного критерия Фишера. При применении критерия χ2 в таблицах сопряжения 2х2 использовали поправку Йейтса. Сравнение распределений количественных переменных проводили с помощью критерия Манна-Уитни (для сравнения двух групп) или Критерия Крускала-Уоллиса (для сравнения более двух групп). Сравнительный анализ кривых выживаемости проведен с помощью логрангового (Log-Rank) критерия.

Риск возникновения опасности и его относительный 95% доверительный интервал (95%ДИ) оценивали для каждой переменной с использованием пропорциональной одномерной модели Кокса, используя наиболее подходящую прогностическую категорию в качестве референтной группы. Многомерная модель пропорционального риска Кокса также была разработана с использованием пошаговой регрессии (прямой отбор).

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), [350].

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

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010, SPSS (v.22 for Windows).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ И ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ HER2-НЕГАТИВНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

3.1 Материал и методы исследования

Изучение эффективности режимов FOLFIRINOX и FLOT проведено в рамках двух последовательных проспективных исследований II фазы с включением пациентов в соответствии с критериями включения/невключения и объемом обследований, представленных в Главе 2.

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 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 2019 по май 2022 года, 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 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 (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты оценки склонности к прогрессированию или смерти с помощью логистического регрессионного анализа базовых клинико-морфологических характеристик

	знач. p	Exp (B)	95% доверительный интервал для EXP(B)	
			Нижняя	Верхняя
Пол	0,070	0,356	0,117	1,088
Возраст старше 65 лет	0,672	0,739	0,182	3,002
ECOG: 0/1 vs 2	0,742	0,674	0,064	7,069
Наличие первичной опухоли	0,048	0,213	0,046	,988
Гистология G1/G2 vs G3+перстневидно-клеточный	0,156	0,331	0,072	1,523
Lauren кишечный vs диффузный	0,897	0,926	0,290	2,958
Кол-во mts зон: 1 vs 2 и более	0,036	0,180	0,036	0,894
Mts в печени	0,987	0,988	0,229	4,260
Mts в легких	0,517	0,438	0,036	5,314
Mts в лимфатических узлах	0,288	0,440	0,096	2,003
Канцероматоз брюшины	0,254	0,379	0,072	2,010
Асцит	0,233	0,251	0,026	2,433
Плеврит	0,641	0,601	0,071	5,103
Mts в костях	0,592	0,468	0,029	7,536
Константа	0,004	5968653,425		

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.

3.2 Результаты изучения эффективности режимов первой линии химиотерапии при диссеминированном раке желудка на собственном клиническом материале

В группу пациентов с HER2-негативным дРЖ, получивших FOLFIRINOX, вошли 78 (56,1%) мужчин и 61 (43,9%) женщина в возрасте от 21 до 75 лет (медиана возраста 54 года). Общий функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 2 только у 10 (7,2%) пациентов. У большинства (74,6%) первичная опухоль локализовалась в желудке, радикальное комбинированное лечение по поводу локализованного РЖ получили 16,5% пациентов. Преобладали больные с опухолями высокой степени злокачественности (82%), по морфологическому подтипу в соответствии с классификацией Lauren (оценили у 55/139; 39,6% больных) диффузный подтип выявлен у 56,4%, кишечный подтип – у 21,8%. У 33,2% на момент начала лечения диагностированы метастазы в ≥3 зонах отдаленного метастазирования, у 36% –в 2 зонах и у 30,8% – в 1 зоне. У большинства (70,5%) были поражены отдаленные лимфоузлы, у 60,4% – брюшина, асцит зафиксирован у 22,3% больных, метастазы в печени – у 37,4%, в яичниках – у 18 (29,5%) женщин. Таким образом, в данной группе преобладали такие факторы неблагоприятного прогноза как опухоли высокой степени злокачественности, диффузного морфологического подтипа по классификации Lauren с ≥2 зонами отдаленного метастазирования (69,2%) и высокой частотой поражения брюшины (60,4%).

В группу лечения в режиме FLOT включили 127 больных HER2-негативным дРЖ в возрасте от 22 до 74 лет (медиана 53 г.), характеристики которых сходны с характеристиками предыдущей группы (см. табл. 14). Лица мужского (n=66) и женского пола (n=61) составили в процентном соотношении 52% и 48%. Подавляющее большинство пациентов также находилось в удовлетворительном общем состоянии, статус ECOG 2 зарегистрирован только у 7,1% (n=9). Частота исходно дРЖ IV стадии была чуть выше – у 115 (90,6%) больных, а диссеминация процесса после комбинированного радикального лечения по поводу локализованного РЖ в анамнезе встречалась чуть реже – у 12 (9,4%) пациентов. По гистологической характеристике также преобладали опухоли высокой степени злокачественности (77,2%), диффузный (72,1%) морфологический подтип по классификации Lauren (оценили у 43/127, 33,6% пациентов). Первичная опухоль также локализовалась преимущественно в желудке (70,8%), количество зон отдаленного метастазирования ≥3 отмечено у 37,8%, 2 зоны – у 32,3%, 1 зону – у 29,9%.

Метастазы поражали в основном отдаленные лимфоузлы (70,1%), брюшину (69,3%), печень (28,3%), яичники (37,7% женщин), асцит зафиксирован у 20 (19,7%) пациентов.

Контрольную группу, получившую лечение платино-фторпиримидиновыми дуплетами, составили пациенты с более широким возрастным диапазоном: от 29 до 83 лет (медиана 57 лет), в нее вошли 60 (43,8%) женщин и 77 (56,2%) мужчин. Доля больных с функциональным статусом ECOG 2 составила 9,5% (n=13).

Также как в группах триплетов первичная опухоль чаще (72,1%) локализовалась в некардиальном отделе желудка, преобладали опухоли высокой степени злокачественности (70,1%) и диффузного подтипа по классификации Lauren (56,9%). В отличие от групп лечения триплетами отмечено более частое метастатическое поражение 1 анатомической области – у 66 (48,2%) и более редкое поражение ≥3 зон – у 23 (16,7%), несколько меньше была частота поражения брюшины (n=70; 51,1%), асцит выявлен только в 3 (2,2%) случаях, также меньше была частота поражения отдаленных лимфоузлов (n=62; 45,3%), яичников – у 15 (25%) женщин. По сравнению с группами лечения триплетами у несколько большего процента больных отмечена локализация метастазов в печени – у 55 (40,1%), в легких – у 11 (8%), в костях – у 8 (5,8%).

В целом, данная группа больных характеризуется преобладанием опухолей высокой степени злокачественности и в половине случаев – обширным распространением опухолевого процесса, но имеет некоторые отличия от групп лечения триплетами по распространенности процесса и частоте поражения различных зон отдаленного метастазирования.

Исходные клинико – морфологические характеристики больных каждой лечебной группы представлены в таблице 15.

Таблица 15 – 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 15

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)
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)

Продолжение таблицы 15

– другое	2 (1,4)	-	1 (0,7)
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.

При терапии 1-й линии в режиме FOLFIRINOX на момент анализа лечение завершил 131 (87,05%) пациент, из них подавляющему числу больных (93/71%) проведено по 7 – 9 циклов ХТ, 31 (22,3%) – 4-6 циклов, 1 – 3 цикла – 15 (10,8%) пациентам. Первую линию лечения в полном объеме удалось провести 93/131(71%) больных, прогрессирование процесса стало причиной прекращения лечения у 28/131 (21,4%) пациентов, токсичность – только у 2 (1,5%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика лечения больных HER2– негативным диссеминированным раком желудка в зависимости от режима 1-й линии химиотерапии

Характеристики	Режим лечения		
	FOLFIRINOX (n=139)	FLOT (n=127)	Дуплет (n=137)
Число пациентов, завершивших 1-ю 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)

Продолжение таблицы 16

– 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)

Редукция доз препаратов или отсрочка очередного цикла лечения во всей группе составила 53,3% (n=74). Более половины больных (52,6%) получали последующие линии лечения.

В группе лечения по схеме FLOT на момент проведения анализа 1-ю линию лечения закончили 92 /127(72,4%), из них половина (51,2%) – получили по 7-9 циклов ХТ, пятой части пациентов (21,3%) удалось провести только 1– 3 цикла. Хотя лечение завершено в соответствии с планом 50 (54,3%) пациентам, прогрессирование процесса стало причиной прекращения ХТ у 37 (40,7%) пациентов, токсичность – у 4 (4,3%). После прогрессирования заболевания последующие линии терапии получило 48,9% пациентов.

При лечении дуплетами из 137 пациентов 1-ю линию лечения на момент анализа закончило 105/137 (76,6%) пациентов, в 62,7% (n=86) проведено 7-9 циклов ХТ, 4-6 циклов получила 21,2% (n=29) больных, 1 – 3 цикла – 16,1% (n=22). Первая линия лечения в полном объеме проведена 61 (58,1%) пациенту, прогрессирование заболевания стало причиной прекращения ХТ у 37 (35,2%) больных, токсичность – у 2 (1,9%), другие причины – у 5 (4,8%). Последующие линии лечения назначены 44,8% больным.

3.2.1 Результаты анализа эффективности режима FOLFIRINOX в первой линии лечения

Медиана наблюдения за пациентами данной группы составила 54,07 мес. (22,78–85,36). В результате лечения медиана ОВ достигла 13,7 мес. (95%ДИ 10,18–17,22), 6-месячная – 87,1%, 1-годичная – 53,2%, 2-годичная – 23,7%, 3-годичная – 7,9%, 5-летняя – 1,4%. Медиана ВБП составила 8,33 мес. (95% ДИ 7,46–9,2), 6-месячная – 67,6%, 1-годичная и 2-годичная соответственно 24,5% и 4,3%.

При оценке непосредственной эффективности полный ответ опухоли (ПО) отмечен у 3 больных (2,2%), частичный ответ (ЧО) – у 66 (47,5%), в результате лечения частота

объективного ответа (ЧОО) составила 49,7% (n=69). У 59 (42,4%) пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания (СЗ), прогрессирование заболевания (ПЗ) – у 11 (7,9%), контроль заболевания (КЗ) получен в 92,1% случаев. Медиана длительности полного ответа составила 8,57 мес. (95% ДИ 2,93 – 17,6 мес.), частичного ответа – 8,37 мес. (6,52–10,22 мес.), стабилизации – 8,37 мес. (7,20–9,54 мес.).

Анализ факторов риска, ассоциированных с выживаемостью, проведен на основе клинико-морфологических факторов, указанных в главе «Материалы и методы».

По данным однофакторного анализа (Таблица 17), факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом ОВ, стало наличие асцита (ОР 0,649, 95%ДИ 0,431-0,979; p=0,038) и поражение отдаленными метастазами более 1 анатомической области (ОР 0,61, 95%ДИ 0,409-0,908; p=0,014). Однако их прогностическое значение не подтверждено результатами многофакторного анализа.

При многофакторном анализе единственным независимым фактором неблагоприятного прогноза ОВ стал статус ECOG 2 (ОР 0,464, 95%ДИ 0,236-0,914; p=0,026).

Значимых факторов, ассоциированных с ВБП, не выявлено ни при однофакторном, ни при многофакторном анализах (Таблица 18).

Таблица 17 – Режим FOLFIRINOX в 1-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторного и многофакторного анализов

Фактор		n	FOLFIRINOX, мОВ мес., (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	< 65 лет	117	14,8 (10,405-19,195)	0,768 (0,468-1,259)	0,293	0,674 (0,397-1,145)	0,144
	≥ 65 лет	22	12,27 (9,842-14,698)				
Пол	женщины	61	12,27 (9,307-15,233)	0,941 (0,661-1,340)	0,737	0,954 (0,618-1,473)	0,831
	мужчины	78	15,63 (12,306-18,954)				
Статус ECOG	0-1	129	13,7 (10,316-17,084)	0,566 (0,295-1,087)	0,083	0,464 (0,236-0,914)	**0,026**
	2	10	7,33 (2,463-23,29)				
Степень злокачественности	низкая	25	14,33 (8,732-19,928)	0,99 (0,624-1,571)	0,967	0,88 (0,542-1,428)	0,605
	высокая	114	13,7 (10,001-17,399)				

Продолжение таблицы 17

Состояние первичной опухоли	присутствует	116	12,77 (10,116-15,424)	0,7 (0,436-1,123)	0,136	0,713 (0,44-1,155)	0,170
	удалена	23	18,4 (14,018-22,782)				
Количество зон метастатического поражения	1	43	15,63 (2,891-28,369)	0,61 (0,409-0,908)	**0,014**	0,618 (0,328-1,168)	0,138
	≥2	96	13,37 (10,267-16,473)				
Метастазы в печени	есть	52	16,3 (12,504-20,096)	0,945 (0,659-1,356)	0,759	0,873 (0,531-1,433)	0,591
	отсутствуют	87	13,17 (9,974-16,366)				
Метастазы в легких	есть	4	9,5 (2,764-40,468)	0,612 (0,223-1,684)	0,337	0,646 (0,217-1,926)	0,433
	отсутствуют	135	13,7 (10,236-17,164)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	98	19,97 (11,233-28,707)	0,7 (0,471-1,039)	0,075	0,9 (0,489-1,655)	0,734
	отсутствуют	41	12,77 (10,328-15,212)				

Продолжение таблцы 17

Канцероматоз брюшины	есть	55	16,3 (10,21-22,39)	0,809 (0,566-1,157)	0,245	0,960 (0,569-1,622)	0,880
	отсутствует	84	13,17 (9,744-16,596)				
Асцит	есть	31	11,23 (7,129-15,331)	0,649 (0,431-0,979)	**0,038**	0,747 (0,435-1,285)	0,292
	отсутствует	108	14,8 (10,809-18,791)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 18 – Режим FOLFIRINOX в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Влияние клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования по данным однофакторного и многофакторного анализов

Фактор		n	мВБП, мес., (95% ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	61	7,63 (6,49-8,77)	0,783 (0,553-1,11)	0,167	0,817 (0,546-1,222)	0,325
	мужчины	78	8,47 (7,22-9,73)				
Возраст	< 65 лет	117	8,37 (7,48-9,26)	0,991 (0,976-1,006)	0,791	0,923 (0,556-1,534)	0,758
	≥ 65 лет	22	7,5 (5,40-9,60)				
Статус ECOG	0-1	129	7,3 (5,21-9,4)	0,825 (0,418-1,627)	0,577	0,726 (0,361-1,460)	0,369
	2	10	8,33 (7,49-9,17)				
Степень злокачественности	низкая	25	8,37 (7,05-9,69)	0,644 (0,409-1,014)	0,055	0,655 (0,413-1,071)	0,093
	высокая	114	8,1 (6,74-9,46)				
Состояние первичной опухоли	присутствует	116	7,63 (6,69-8,57)	0,959 (0,609-1,51)	0,857	0,85 (0,527-1,372)	0,506
	удалена	23	9,63 (8,28-10,98)				
Количество зон метастатического поражения	1	43	8,67 (7,84-9,49)	0,795 (0,549-1,152)	0,223	0,980 (0,548-1,752)	0,946
	≥2	96	7,57 (6,51-8,62)				

Продолжение таблицы 18

Метастазы в печени	есть	52	8,47 (7,07-9,878)	0,842 (0,591-1,201)	0,341	0,899 (0,541-1,495)	0,682
	отсутствуют	87	7,63 (6,60-8,65)				
Метастазы в легких	есть	4	3 (2,15-5,39)	0,581 (0,214-1,581)	0,281	0,573 (0,175-1,872)	0,356
	отсутствуют	135	8,37 (7,52-9,22)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	98	8,83 (7,18-10,48)	0,797 (0,549-1,157)	0,230	0,803 (0,459-1,403)	0,441
	отсутствуют	41	7,57 (6,96-8,18)				
Канцероматоз брюшины	есть	55	8,37 (7,36-9,38)	0,872 (0,615-1,236)	0,440	0,982 (0,581-1,659)	0,946
	отсутствует	84	7,57 (6,35-8,79)				
Асцит	есть	31	8,53 (6,00-11,05)	0,848 (0,56-1,286)	0,437	0,911 (0,549-1,511)	0,719
	отсутствует	108	7,83 (6,83-8,82)				

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

3.2.2 Результаты анализа эффективности режима FLOT в первой линии лечения

При медиане наблюдения 39,87 мес. (27,59-52,15) медиана ОВ составила 11,73 мес. (95% ДИ 9,46-14,00), 6 – месячная – 69,3%, 1-годичная – 43,3%, 2-годичная – 14,2%, 3-годичная – 6,3%.

Медиана ВБП достигла 7,13 мес. (95% ДИ 6,43–7,83), 6-месячная ВБП – 44,9%, 1-годичная – 11,8%, 2-годичная – 1,6%.

При оценке непосредственной эффективности режима FLOT в 1-й линии лечения клинически ПО опухоли зарегистрирован у 2 (1,6%), ЧО – у 42 (33,1%), стабилизация болезни – у 65 (51,2%), прогрессирование процесса – у 16 (12,6%) пациентов. Таким образом, ЧОО составила 34,7% (n=44), частота контроля заболевания – 85,8% (n=109). Непосредственный эффект лечения не оценен у 2 больных (1,6%).

Медиана длительности ЧОО составила 7,57 мес. (95%ДИ: 6,1 – 9,04), стабилизации – 7,1 мес. (95%ДИ: 5,9-8,28).

Проведенный однофакторный анализ по определению ассоциации клинико-морфологических характеристик с ОВ (Таблица 19) выявил негативное влияние наличия первичной опухоли (ОР 0,42, 95%ДИ 0,211-0,837; p=0,011) и метастатического поражения печени (ОР 0,531, 95%ДИ 0,345-0,819; p=0,004), значимость последнего не подтверждена при многофакторном анализе.

В результате многофакторного анализа в качестве независимых благоприятных прогностических факторов выделено отсутствие первичной опухоли (ОР 0,399, 95%ДИ 0,192-0,829; p=0,014) и статус ECOG 0-1 (ОР 0,4, 95%ДИ 0,172-0,930; p=0,033) (Таблица 19).

Таблица 19 – Режим FLOT в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторного и многофакторного анализов

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	< 65 лет	109	11,73 (8,773-14,687)	0,748 (0,431-1,298)	0,300	0,9 (0,596-1,358)	0,616
	≥ 65 лет	18	10,6 (3,178-18,022)				

Продолжение таблицы 19

Пол	женщины	61	9,53 (7,875-11,185)	0,99 (0,673-1,458)	0,960	0,9 (0,596-1,358)	0,616
	мужчины	66	13,9 (10,503-17,297)				
Статус ECOG	0-1	118	11,73 (9,347-14,113)	0,537 (0,258-1,117)	0,091	0,4 (0,172-0,930)	**0,033**
	2	9	12,17 (2,643-24,743)				
Степень злокачественности	низкая	29	15,5 (5,1-25,9)	0,877 (0,554-1,388)	0,573	0,804 (0,478-1,350)	0,409
	высокая	98	11,03 (8,889-13,171)				
Состояние первичного очага	присутствует	115	10,33 (8,516-12,144)	0,42 (0,211-0,837)	**0,011**	0,399 (0,192-0,829)	**0,014**
	удален	12	27,07 (19,173-34,967)				
Количество зон метастатического поражения	1	38	10,6 (6,96-14,24)	0,848 (0,556-1,295)	0,445	0,979 (0,488-1,962)	0,952
	≥2	89	12,17 (9,645-14,695)				
Метастазы в печени	есть	36	7,63 (3,962-11,298)	0,531 (0,345-0,819)	**0,004**	0,605 (0,355-1,030)	0,064
	отсутствуют	91	13,93 (10,767-17,093)				
Метастазы в легких	есть	6	11,73 (8,848-14,612)	0,685 (0,277-1,694)	0,409	0,722 (0,265-1,964)	0,523
	отсутствуют	121	11,03 (4,465-17,595)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	89	12,73 (10,095-15,365)	0,748 (0,49-1,142)	0,177	0,968 (0,511-1,833)	0,919
	отсутствуют	38	8,33 (6,038-10,622)				

Продолжение таблицы 19

Канцероматоз брюшины	есть	88	12,5 (9,45-15,55)	0,84 (0,553-1,278)	0,415	0,801 (0,423-1,515)	0,494
	отсутствует	39	9,5 (7,536-11,524)				
Асцит	есть	25	15,8 (10,903-20,697)	0,868 (0,534-1,411)	0,567	0,825 (0,464-1,467)	0,513
	отсутствует	102	10,33 (7,821-12,839)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; ОР – отношение рисков; 95%ДИ –95% доверительный интервал.

В результате проведения однофакторного анализа фактором, ассоциированным с позитивным влиянием на ВБП, был статус ECOG 0-1 (ОР 0,296, 95%ДИ 0,125-0,697; p=0,003), который не имел статистической значимости при многофакторном анализе. Согласно результатам проведенного многофакторного анализа в качестве независимых благоприятных прогностических факторов выделено отсутствие первичной опухоли (ОР 0,448, 95%ДИ 0,210-0,957; p=0,038) и отсутствие метастазов в печени (ОР 0,531, 95%ДИ 0,289-0,976; p=0,042) (Таблица 20).

Таблица 20 – Режим FLOT в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Влияние клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования по данным однофакторного и многофакторного анализов

Фактор		n	мВБП, мес. (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	61	7,27 (5,647-8,893)	0,717 (0,463-1,111)	0,134	0,804 (0,5-1,292)	0,368
	мужчины	66	6,9 (6,369-7,431)				
Возраст	< 65 лет	109	7,1 (6,336-7,864)	0,71 (0,39-1,291)	0,258	0,501 (0,245-1,025)	0,058

Продолжение таблицы 20

	≥ 65 лет	18	8,23 (4,733-11,727)				
Статус ECOG	0-1	118	7,17 (6,357-7,983)	0,296 (0,125-0,697)	**0,003**	0,402 (0,132-1,224)	0,109
	2	9	5,13 (2,056-8,204)				
Степень злокачествен-ности	низкая	29	8,23 (3,311-13,149)	0,993 (0,61-1,616)	0,976	0,764 (0,438-1,332)	0,342
	высо-кая	98	7,1 (6,638-7,562)				
Состояние первичной опухоли	есть	115	7,07 (6,228-7,912)	0,505 (0,249-1,021)	0,053	0,448 (0,210-0,957)	**0,038**
	удале-на	12	14 (3,228-24,772)				
Количество зон метастатичес кого поражения	1	38	7,53 (5,543-9,517)	0,843 (0,513-1,387)	0,500	0,595 (0,262-1,349)	0,213
	≥2	89	7,1 (6,103-8,097)				
Метастазы в печени	есть	36	6,03 (4,86-7,2)	0,642 (0,392-1,053)	0,076	0,531 (0,289-0,976)	**0,042**
	отсут-ствуют	91	7,57 (6,419-8,721)				
Метастазы в легких	есть	6	7,67 (2,284-15,056)	0,886 (0,357-2,199)	0,794	0,803 (0,218-2,957)	0,742
	отсут-ствуют	121	7,13 (6,445-7,815)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	89	7,13 (6,422-7,838)	0,992 (0,596-1,65)	0,975	0,494 (0,222-1,098)	0,084
	отсут-ствуют	38	7,53 (5,937-9,123)				

Продолжение таблицы 20

Канцероматоз брюшины	есть	88	7,1 (6,395-7,805)	0,742 (0,459-1,198)	0,220	0,481 (0,232-1,001)	0,050
	отсут-ствует	39	8,43 (3,451-13,409)				
Асцит	есть	25	7,13 (6,293-7,967)	0,713 (0,427-1,19)	0,193	0,956 (0,523-1,747)	0,883
	отсут-ствует	102	7,17 (6,236-8,104)				

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

3.2.3 Результаты изучения эффективности платино-фторпиримидиновых дуплетов в терапии первой линии

Медиана наблюдения за пациентами данной группы составила 14,23 мес. (12,14-16,32). Согласно полученным результатам мОВ составила 8,5 мес.(95% ДИ 7,16-9,84), 6 – месячная – 65,7%, 1-годичная – 19,0%, 2-годичная – 0,7%, 3-годичная – 0,7%.

Медиана ВБП была всего 4,87 мес. (95% ДИ 4,30-5,44), 6-месячная – 33,6%, 1-годичная - 5,8%, 2-годичная – 0,7%.

В результате 1-й линии лечения платино-фторпиримидиновыми дуплетами ПО опухоли зафиксирован у 2 (1,5%) пациентов, ЧО – у 41 (29,9%), у 57 (41,6%) – стабилизация заболевания, прогрессирование – у 30 (21,9%) пациентов. Таким образом, ЧОО составила 31,4% (n=43), частота контроля заболевания – 73% (n=100). Непосредственный эффект лечения не оценен у 7 больных (5,1%) из-за отсутствия оцениваемых очагов.

Длительность ЧР составила 4,87 мес. (95%ДИ 3,93-5,81), стабилизации – 5,03 мес. (4,21-5,85). В результате однофакторного анализа (Таблица 21) факторами, ассоциированными с позитивным влиянием на ОВ, стали такие факторы как низкая степень злокачественности опухоли (ОР 0,57, 95%ДИ 0,37-0,87; p=0,009), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,51, 95%ДИ 0,32-0,81; p=0,004), наличие 1-й зоны отдаленного метастазирования (ОР 0,642, 95%ДИ 0,44-0,95; p=0,024). Эти же факторы стали независимыми факторами благоприятного прогноза ОВ при многофакторном анализе: низкая степень злокачественности опухоли (ОР 0,516, 95%ДИ 0,326-0,816; p=0,005), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,47, 95%ДИ 0,286-0,772; p=0,003), наличие 1-й зоны отдаленного метастазирования (ОР 0,588, 95%ДИ 0,362-0,956; p=0,032).

Таблица 21 – Платино-фторпиримидиновые дуплеты в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Оценка влияния клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторного и многофакторного анализов

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	60	8,37 (6,12-10,62)	0,82 (0,55-1,23)	0,337	0,898 (0,586-1,377)	0,623
	мужчины	77	8,5 (7,02-9,98)				
Возраст	< 65 лет	103	8,5 (6,80-10,20)	0,923 (0,60-1,43)	0,720	0,922 (0,577-1,472)	0,734
	≥ 65 лет	34	8,5 (8,23-8,77)				
Статус ECOG	0-1	124	8,7 (7,83-9,57)	0,68 (0,38-1,22)	0,196	0,714 (0,380-1,342)	0,295
	2	13	5,53 (2,95-8,11)				
Степень злокачественности	низкая	41	10,4 (7,41-13,39)	0,57 (0,37-0,87)	**0,009**	0,516 (0,326-0,816)	**0,005**
	высокая	96	7,1 (6,121-8,079)				
Состояние первичного очага	есть	96	7,7 (6,327-9,073)	0,51 (0,32-0,81)	**0,004**	0,47 (0,286-0,772)	**0,003**
	удален	41	10,4 (8,446-12,354)				
Количество зон метастатического поражения	1	66	9,47 (7,593-11,35)	0,53 (0,35-0,81)	**0,003**	0,588 (0,362-0,956)	**0,032**
	≥2	71	7,23 (6,25-8,21)				
Метастазы в печени	есть	55	9,27 (7,943-10,60)	0,86 (0,58-1,27)	0,444	0,818 (0,506-1,325)	0,415
	отсутствуют	82	7,8 (5,86-9,74)				

Продолжение таблицы 21

Метастазы в легких	есть	11	7,8 (7,03-8,56)	0,81 (0,42-1,554)	0,519	0,861 (0,410-1,806)	0,692
	отсутствуют	126	8,5 (7,18-9,82)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	75	7,13 (4,83-9,43)	0,87 (0,585-1,23)	0,472	0,882 (0,539-1,443)	0,618
	отсутствуют	62	8,7 (7,71-9,69)				
Канцероматоз брюшины	есть	67	8,5 (6,74-10,26)	0,96 (0,65-1,43)	0,855	0,848 (0,533-1,348)	0,485
	отсутствует	70	8,5 (7,08-9,92)				
Асцит	есть	134	9,57	0,97 (0,24-3,95)	0,965	0,633 (0,149-2,7)	0,537
	отсутствует	3	8,5 (7,249-9,75)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; ОР – отношение рисков; 95%ДИ –95% доверительный интервал.

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа при лечении платино-фторпиримидиновыми дуплетами на ВБП статистически значимое неблагоприятное влияние оказывает распространенность опухолевого процесса: наличие двух и более зон отдаленного метастазирования по сравнению с одной (ОР 0,657, 95%ДИ 0,453-0,953; p=0,025). Такие факторы как высокая степень злокачественности опухоли (ОР 0,702, 95%ДИ 0,47-1,048; p=0,081), неудаленная первичная опухоль (ОР 0,688, 95% ДИ 0,454-1,041; p=0,074), наличие метастазов в печени (ОР 0,689, 95% ДИ 0,473-1,002; p=0,051) имели только тенденцию к статистической значимости (Таблица 22).

При многофакторном анализе в качестве независимого благоприятного прогностического фактора ВБП выделено отсутствие первичной опухоли (ОР 0,541, 0,344-0,850; p=0,008).

Таблица 22 – Платино-фторпиримидиновые дуплеты в первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Влияние клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования по данным однофакторного и многофакторного анализов

Фактор		n	мВБП, мес. (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Пол	жен-щины	60	4,87 (3,962-5,778)	0,998 (0,689-1,446)	0,992	0,947 (0,638-1,406)	0,788
	муж-чины	77	4,87 (4,154-5,586)				
Возраст	< 65 лет	103	4,6 (3,758-5,442)	0,822 (0,536-1,261)	0,367	0,768 (0,483-1,219)	0,263
	≥ 65 лет	34	5,1 (4,557-5,643)				
ECOG	0-1	124	5,03 (4,562-5,498)	0,641 (0,359-1,145)	0,128	0,704 (0,367-1,352)	0,292
	2	13	3,9 (2,796-5,004)				
Степень злокачест-венности	низкая	41	6 (3,908-8,092)	0,702 (0,47-1,048)	0,081	0,664 (0,424-1,040)	0,074
	высо-кая	96	4,6 (3,92-5,28)				
Состояние первичной опухоли	присут-ствует	96	4,6 (3,937-5,263)	0,688 (0,454-1,041)	0,074	0,541 (0,344-0,850)	**0,008**
	удален	41	6 (4,028-7,972)				
Количество зон метастати-ческого поражения	1	66	5,97 (5,058-6,882)	0,657 (0,453-0,953)	**0,025**	0,697 (0,434-1,121)	0,136
	≥2	71	4,1 (3,151-5,049)				

Продолжение таблицы 22

Метастазы в печени	есть	55	4,6 (4,075-5,125)	0,689 (0,473-1,002)	0,051	0,666 (0,423-1,046)	0,078
	отсут-ствуют	82	5,37 (4,555-6,185)				
Метастазы в легких	есть	11	4,6 (2,41-6,79)	0,692 (0,361-1,329)	0,265	0,828 (0,393-1,745)	0,620
Метастазы в отдален-ных лим-фоузлах	есть	62	4,5 (3,51-5,49)	0,841 (0,577-1,225)	0,365	0,769 (0,482-1,227)	0,271
	отсут-ствуют	75	5,23 (4,071-6,389)				
Канцеро-матоз брюшины	есть	70	4,87 (4,328-5,412)	0,901 (0,624-1,303)	0,580	0,794 (0,499-1,263)	0,329
	отсут-ствует	67	5,1 (4,271-5,929)				
Асцит	есть	3	5,43 (1,861-8,999)	0,662 (0,163-2,682)	0,559	0,533 (0,125-2,266)	0,394
	отсут-ствует	134	4,87 (4,295-5,445)				

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

3.3 Результаты сравнительного анализа эффективности режимов первой линии химиотерапии на собственном клиническом материале

3.3.1 Сравнительный анализ отдаленных результатов первой линии лечения по схеме FOLFIRINOX или дуплетами

По данным сравнительного анализа характеристик пациентов между группами лечения по схеме FOLFIRINOX или дуплетами по ряду параметров отмечен некоторый дисбаланс. В группе дуплетов была значимо больше доля пациентов с опухолями низкой степени злокачественности (p=0,02), с удаленной ранее первичной опухолью (p=0,0009), с поражением отдаленными метастазами только 1 анатомической области (p=0,003), в то время как в группе FOLFIRINOX была значимо больше доля пациентов с метастатическим поражением 3-х и более анатомических зон (p=0,002), с наличием асцита (p<0,001), с метастатическим поражением

отдаленных лимфатических узлов (p< 0,001). Метастазы в костях выявлены у единичных пациентов: у 8 – в группе лечения дуплетами и у 1 – в группе FOLFIRINOX (p=0,036).

ХТ 1-й линии терапии завершена в соответствии с планом у 71,8% пациентов в группе FOLFIRINOX по сравнению с 58,1% – в группе дуплетов, разница статистически значима (p<0,001).

Доли пациентов, получивших 2-ю линию лечения, статистически значимо не различались. Медиана наблюдения за пациентами была значимо дольше в группе FOLFIRINOX по сравнению с группой дуплетов (p<0,001).

При проведении PSM-анализа были сформированы две группы пациентов, по 79 пациентов каждая, клинико-морфологические характеристики которых были хорошо сбалансированы (Таблица 23).

Таблица 23 – Результаты сравнительного анализа клинико-морфологических характеристик пациентов, получивших в первой линии химиотерапию в режиме FOLFIRINOX или дуплетами

Параметр	Характеристики до PSM			Характеристики группы PSM		
	Группа лечения			Группа лечения		
	Дуплет (n=137)	FOLFIRINOX (n=139)	p	Дуплет (n=79)	FOLFIRINOX (n=79)	p
Возраст, медиана (диапазон)	57 (29-83)	54 (21 – 75)	-	56 (30-74)	58 (26-75)	-
Пол, n (%):						
– женщины	60 (43,8)	61 (43,9)	0,988	30 (38)	30 (38)	1,000
– мужчины	77 (56,2)	78 (56,1)		49 (62)	49 (62)	
ECOG, n (%):						
0	35 (25,5)	48 (34,5)	0,104	17 (21,5)	27 (34,2)	0,076
1	89 (65)	81 (58,3)	0,253	56 (70,9)	44 (55,7)	0,048
2	13(9,5)	10 (7,2)		6 (7,6)	8 (10,1)	0,576
Локализация первичного очага, n (%)						
– КЭП	31 (27,9)	30 (25,4)	0,669	15 (23,8)	17 (25,4)	0,836
– не КЭП	80 (72,1)	88 (74,6)		48 (76,2)	50 (74,6)	

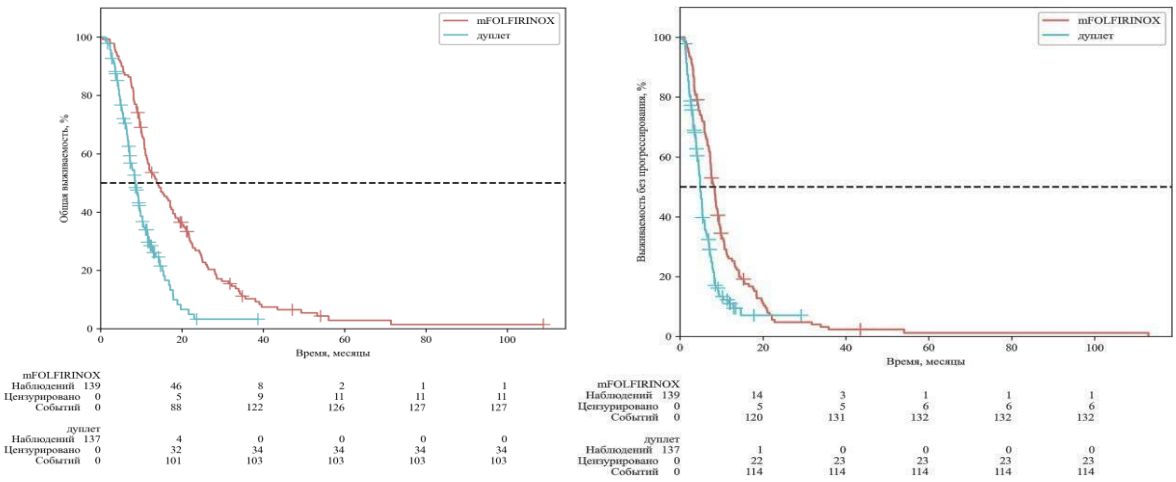
Продолжение таблицы 23

Степень злокачественности опухоли, n (%)						
– низкая	41 (29,9)	25 (18)	**0,02**	23 (29,1)	20 (25,3)	0,592
– высокая	96 (70,1)	114 (82)		56 (70,9)	59 (74,7)	
Морфологический подтип по классификации Lauren, n (%)						
– кишечный	14/51 (27,5)	12/55 (21,8)	0,501	9 (33,3)	7 (22,6)	0,598
– диффузный	29/51 (56,9)	31/55 (56,4)	0,959	15 (55,6)	20 (64,5)	0,338
– смешанный	4/51 (7,8)	9/55 (16,4)	0,377	2 (7,4)	3 (9,7)	1,000
– неклассифи-цируемый	4/51 (7,8)	3 /55 (5,6)	0,712	1 (3,7)	1 (3,2)	1,000
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе – n (%)	41 (29,9)	23 (16,5)	**0,009**	19 (24,1)	15 (19)	0,439
Количество зон метастазирования, n (%):						
1	66 (48,2)	43 (30,8)	**0,003**	36 (45,6)	33 (41,8)	0,631
2	48 (35)	50 (36)	0,871	32 (40,5)	29 (36,7)	0,624
3 и более	23 (16,7)	46 (33,2)	**0,002**	11 (13,9)	17 (21,5)	0,211
Зоны отдаленного метастазирования, n (%):						
– легкие	11 (8)	4 (2,9)	0,11	3 (3,8)	4 (5,1)	1,000
– плеврит	10 (7,3)	6 (4,3)	0,289	3 (3,8)	4 (5,1)	1,000
– печень	55 (40,1)	52 (37,4)	0,641	27 (34,2)	37 (46,8)	0,105
– брюшина	70 (51,1)	84 (60,4)	0,118	45 (57)	40 (50,6)	0,425
– клинически определяемый асцит	3 (2,2)	31 (22,3)	**<0,001**	2 (2,5)	2 (2,5)	1,000
– яичники	15 (25)	18 (29,5)	0,609	6/30 (20)	9/30 (30)	0,371
– мягкие ткани	6 (4,4)	2 (1,4)	0,282	2 (2,5)	2 (2,5)	1,000
– кости	8 (5,8)	1 (0,7)	**0,036**	0	1 (1,3)	1,000
– отдаленные лимфатические узлы	62 (45,3)	98 (70,5)	**<0,001**	44 (55,7)	44 (55,7)	1,000
– другое	1 (0,7)	2 (1,4)	1,000	-	-	-

Продолжение таблицы 23

Количество проведенных циклов ХТ, n (%)						
Медиана на 1 пациента (min-max)	7 (2-13)	7 (3-9)	-	8 (2-9)	9 (3-9)	-
– 1-3	22 (16,1)	15 (10,8)	0,199	11 (13,9)	8 (10,1)	0,463
– 4-6	29 (21,2)	31 (22,3)	0,82	19 (24,1)	15 (19)	0,439
– 7-9	86 (62,7)	93 (66,9)	0,472	49 (62)	56 (70,9)	0,238
Причины прекращения лечения, n (%)						
– плановое	61 (58,1)	93 (71)	**<0,001**	38 (62,3)	57 (76)	0,083
– прогрессирование процесса	37 (35,2)	29 (22,1)	0,179	19 (31,2)	13 (17,3)	0,059
– токсичность	2 (1,9)	2 (1,5)	1,000	1 (1,6)	0	0,452
– другие	5 (4,8)	7 (5,4)	0,572	3 (4,9)	5 (6,7)	0,733
Число (%) больных, получивших последующие линии терапии	61 (44,5)	69 (56,8)	0,395	37/53 (69,8)	37/55 (67,3)	0,776

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).



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

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

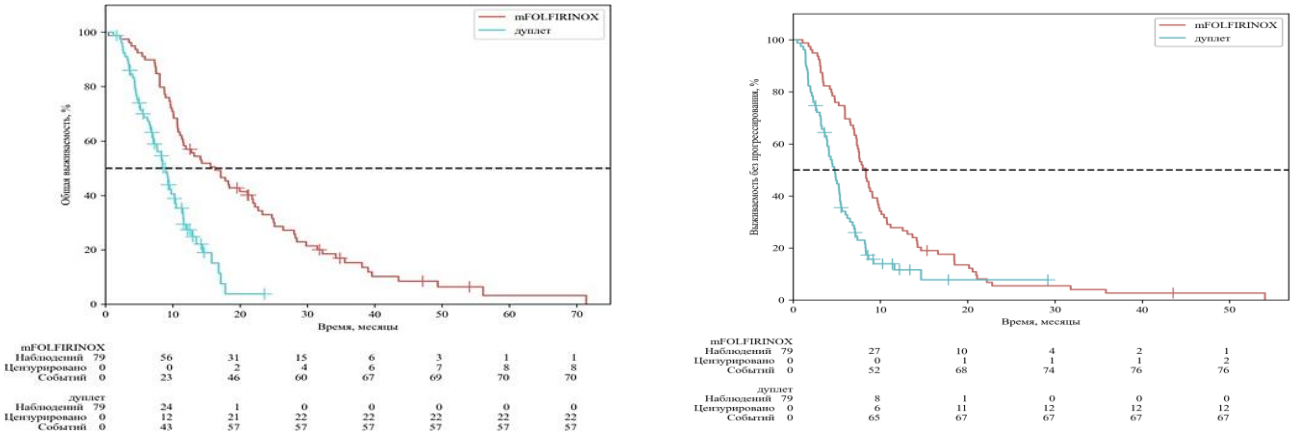
Аналогичные результаты получены и при сравнительном анализе ВБП, представленные на рисунке 2Б, по сравнению с дуплетами режим FOLFIRINOX обеспечивал значимо более длительную ВБП: ОР 0,53 (95%ДИ 0,40-0,68), Log-Rank p<0,001; медианы ВБП для триплета и дуплетов составили соответственно 8,33мес. (95%ДИ 7,46 – 9,2) и 4,87 мес. (95%ДИ 4,3-5,44).

Полученные данные свидетельствуют об улучшении выживаемости больных дРЖ при назначении в 1-й линии лечения режима FOLFIRINOX по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами.

Как было сказано выше, для проведения PSM анализа было отобрано 79 пар пациентов с сопоставимыми клинико-морфологическими характеристиками, что позволило сбалансировать лечебные группы по основным клинико-морфологическим характеристикам пациентов, распространенности процесса (см. табл. 23). В базовые характеристики для PSM анализа заложено сравнение статуса по шкале ECOG 0/1 против ECOG 2, которые были сопоставимы. Можно отметить дисбаланс между группами в долевой структуре пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 0 или 1: доля пациентов со статусом ECOG=1 составила 70,9% в группе дуплетов и 55,7% – в группе FOLFIRINOX (p=0,048), при этом доля пациентов с оценкой по шкале ECOG=0 выше в группе FOLFIRINOX (34,2%), чем в группе дуплетов (21,5%). В анализируемых группах сохраняется незначимый дисбаланс по причинам прекращения лечения: плановое завершение лечения отмечено у 76% пациентов из группы FOLFIRINOX и у 62,3% пациентов из группы дуплетов, что могло быть следствием прогрессирования болезни, которое чаще являлось причиной прекращения терапии в группе

лечения дуплетами (31,2%), чем в группе FOLFIRINOX (17,3%). Данные параметры отражают чувствительность опухолевого процесса к режиму ХТ, характеризуя ответ опухоли на лечение, что и является предметом анализа. Расхождений в доле пациентов, получивших 2-ю линию лекарственной терапии, не отмечено.

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

Результаты сравнительного анализа с помощью метода PSM подтвердили превосходящую эффективность первой линии лечения в режиме FOLFIRINOX по сравнению с дуплетами в отношении выживаемости пациентов.

3.3.2 Результаты подгруппового анализа выживаемости

Для выявления подгрупп пациентов, получающих максимальную пользу от назначения режима FOLFIRINOX по сравнению с дуплетами в 1-й линии ХТ, проведен подгрупповой анализ ОВ и ВБП.

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 1, в возрастной подгруппе моложе 65 лет, при опухолях высокой степени злокачественности, при локализации опухоли не в области кардиоэзофагеального перехода, при неудаленной первичной опухоли, т.е. при исходно IV стадии заболевания, вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в печени, канцероматоза брюшины, при наличии более 2 зон метастатического поражения. Сопоставимая с дуплетами ОВ отмечена у пациентов с функциональным статусом ECOG 2, при опухолях низкой степени злокачественности, при локализации первичной опухоли в области КЭП, при наличии более 2-х анатомических областей отдаленного метастазирования, как при кишечном, так и при диффузном подтипах РЖ по классификации Lauren (Таблица 24). Отсутствие различий в ОВ при диффузном и кишечном подтипах опухолей по классификации Lauren объясняется малочисленностью выборки.

Таблица 24 – Результаты подгруппового анализа общей выживаемости при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX или дуплетами

Характеристика подгруппы	Дуплет (n =79)	FOLFIRINOX (n =79)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	9,3 (7,762-10,838)	17,13 (1,999-32,261)	0,409 (0,192-0,870)	**0,020**
Статус ECOG 1	9,2 (7,672-10,728)	15,63 (7,897-23,363)	0,338 (0,196-0,584)	**<0,001**
Статус ECOG 2	4,6 (2,999-6,201)	17,13 (3,556-30,704)	0,276 (0,067-1,127)	0,073
Мужчины	8,5 (6,682-10,318)	17,13 (11,474-22,786)	0,310 (0,183-0,526)	**<0,001**
Женщины	9,3 (5,426-13,174)	12,77 (4,356-21,184)	0,465 (0,239-0,905)	**0,024**
Возраст < 65 лет	9,2 (6,713-11,687)	17,13 (10,571-23,689)	0,362 (0,229-0,571)	**<0,001**

Продолжение таблицы 24

Возраст ≥ 65 лет	8,37 (7,507-9,233)	17,13 (9,042-25,218)	0,288 (0,118-0,703)	**0,006**
Опухоли низкой степени злокачественности	10,4 (6,407-14,393)	11,37 (9,551-13,189)	0,719 (0,348-1,489)	0,375
Опухоли высокой степени злокачественности	7,67 (5,913-9,427)	17,8 (11,662-23,938)	0,269 (0,162-0,448)	**<0,001**
Lauren кишечный	5,7 (2,486-8,914)	17,13 (2,552-31,708)	0,282 (0,066-1,201)	0,087
Lauren диффузный	9,57 (5,665-13,475)	9,63 (8,688-10,572)	0,654 (0,280-1,526)	0,326
КЭП	9,57 (6,883-12,257)	11,53 (9,782-13,278)	0,590 (0,236-1,472)	0,258
Не КЭП	8,5 (6,549-10,451)	17,13 (12,524-21,736)	0,326 (0,206-0,517)	**<0,001**
Первичный очаг есть	8,5 (6,814-10,186)	14,13 (8,862-19,398)	0,350 (0,219-0,558)	**<0,001**
Первичный очаг удален	10,27 (6,019-14,521)	21,8 (11,108-32,492)	0,345 (0,136-0,874)	**0,025**
Mts* в печени есть	7,7 (3,366-12,034)	17,13 (10,575-23,685)	0,321 (0,168-0,613)	**0,001**
Mts* в печени нет	9,3 (7,516-11,084)	14,13 (8,186-20,074)	0,401 (0,234-0,687)	**0,001**
Mts* в легких нет	8,5 (6,965-10,035)	16,3 (11,218-21,382)	0,369 (0,243-0,559)	**<0,001**
Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	7,1 (4,198-10,002)	11,97 (8,763-15,177)	0,400 (0,236-0,678)	**0,001**
Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	9,3 (7,582-11,018)	21,8 (16,328-27,272)	0,330 (0,174-0,625)	**0,001**
Асцита нет	8,5 (7,126-9,874)	17,13 (11,859-22,401)	0,355 (0,235-0,538)	**<0,001**

Продолжние таблицы 24

Канцероматоз есть	9,3 (7,984-10,616)	15,63 (7,959-23,301)	0,327 (0,181-0,592)	**<0,001**
Канцероматоза нет	7,7 (4,334-11,066)	16,3 (8,750-23,850)	0,395 (0,222-0,703)	**0,002**
Зона mts# = 1	10,5 (6,690-14,310)	21,8 (12,096-31,504)	0,413 (0,218-0,781)	**0,006**
Зоны mts# > 1	7,67 (5,291-10,049)	12,77 (7,453-18,087)	0,309 (0,180-0,531)	**<0,001**
Зоны mts# > 2	10,27 (9,314-11,226)	12,77 (9,274-16,266)	0,599 (0,214-1,677)	0,329

Примечание: ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Mts* – метастазы; mts# – метастазирование.

Как следует из представленных данных, преимущество режима FOLFIRINOX по ВБП выявлено в большинстве анализируемых подгрупп. Сопоставимая ВБП при режиме FOLFIRINOX и дуплетах отмечена при опухолях низкой степени злокачественности, при кишечном подтипе по классификации Lauren, при локализации первичной опухоли в области КЭП, в случаях радикального удаления первичной опухоли в анамнезе, при наличии более 2-х анатомических областей отдаленного метастазирования (Таблица 25).

Таблица 25 – Результаты подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования при лечении в режиме FOLFIRINOX или дуплетами

Характеристика подгруппы	Дуплет (n =79)	FOLFIRINOX (n =79)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	5,3 (3,080-7,52)	9,07 (7,323-10,817)	0,294 (0,141-0,616)	**0,001**
Статус ECOG 1	4,73 (3,351-6,109)	7,4 (6,241-8,559)	0,623 (0,406-0,956)	**0,03**
Статус ECOG 2	2,53 (1,406-3,654)	8,7 (4,928-12,472)	0,181 (0,035-0,933)	**0,041**
Мужчины	4,53 (3,295-5,765)	8,67 (8,098-9,242)	0,445 (0,287-0,689)	**<0,001**
Женщины	4,9 (3,724-6,076)	7,03 (5,634-8,426)	0,643 (0,366-1,127)	0,123

Продолжение таблицы 25

Возраст < 65 лет	4,53 (3,353-5,707)	8,33 (7,314-9,346)	0,520 (0,358-0,753)	**0,001**
Возраст ≥ 65 лет	4,8 (3,996-5,604)	9,1 (6,102-12,098)	0,367 (0,151-0,889)	**0,026**
Опухоль низкой степени злокачественности	5,3 (4,408-6,192)	7,5 (6,908-8,092)	0,872 (0,461-1,647)	0,672
Опухоли высокой степени злокачественности	4,1 (2,802-5,398)	8,37 (6,822-9,918)	0,433 (0,286-0,656)	**<0,001**
Lauren кишечный	4,1 (3,276-4,924)	7,97 (6,944-8,996)	0,476 (0,153-1,485)	0,201
Lauren диффузный	3,83 (1,838-5,822)	7,4 (6,655-8,145)	0,457 (0,218-0,957)	**0,038**
КЭП	4,73 (4,187-5,273)	6,53 (3,747-9,313)	0,853 (0,401-1,814)	0,679
Не КЭП	4,8 (3,546-6,054)	8,37 (7,174-9,566)	0,414 (0,278-0,617)	**<0,001**
Первичный очаг есть	4,73 (3,851-5,609)	7,57 (6,561-8,579)	0,436 (0,291-0,654)	**<0,001**
Первичный очаг удален	4,8 (2,809-6,791)	9,93 (8,592-11,268)	0,676 (0,323-1,413)	0,298
Mts* в печени есть	4,33 (2,124-6,536)	7,83 (6,966-8,694)	0,315 (0,176-0,562)	**<0,001**
Mts* в печени нет	5,37 (4,176-6,564)	8,37 (6,918-9,822)	0,580 (0,371-0,908)	**0,017**
Mts* в легких нет	4,73 (3,733-5,727)	8,37 (7,305-9,435)	0,504 (0,355-0,716)	**<0,001**
Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	4,07 (2,967-5,173)	7,4 (7,032-7,768)	0,549 (0,347-0,870)	**0,011**
Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	5,23 (4,650-5,810)	9,1 (7,292-10,908)	0,388 (0,222-0,678)	**0,001**

Продолжение таблицы 25

Асцита нет	4,53 (3,759-5,301)	8,37 (7,291-9,449)	0,487 (0,344-0,689)	**<0,001**
Канцероматоз есть	5,03 (4,061-5,999)	8,37 (6,820-9,920)	0,464 (0,277-0,777)	**0,004**
Канцероматоза нет	3,3 (1,672-4,928)	7,57 (6,383-8,757)	0,487 (0,299-0,792)	**0,004**
Зона mts# = 1	5,37 (4,341-6,399)	8,67 (7,948-9,392)	0,550 (0,327-0,923)	**0,024**
Зоны mts# > 1	4,07 (2,986-5,154)	7,5 (6,835-8,165)	0,426 (0,265-0,683)	**<0,001**
Зоны mts# > 2	5,43 (2,215-8,645)	4,8 (3,455-6,145)	1,779 (0,679-4,663)	0,241

Примечание: ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Mts* – метастазы; mts#– метастазирование.

3.3.3 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости больных

При однофакторном анализе факторами, ассоциированными с ОВ, стало число зон отдаленного метастазирования (ОР 0,674, 95%ДИ 0,472-0,964; p=0,032) и режим ХТ (ОР 0,367, 95%ДИ 0,244-0,552; p<0,001). Однако 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) (Таблица 26).

Таблица 26 – Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторных и многофакторного анализов при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX или дуплетами (n=158)

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	60	11,37 (9,293-13,447)	0,811 (0,559-1,178)	0,271	0,878 (0,592-1,301)	0,515
	мужчины	98	10,73 (8,990-12,470)				
Возраст	< 65 лет	133	11,47 (9,207-13,733)	0,801 (0,505-1,273)	0,348	0,819 (0,506-1,326)	0,417
	≥ 65 лет	25	10,5 (7,739-13,261)				
Статус ECOG	0	44	11,6 (8,190-15,010)	0,870 (0,593-1,278)	0,478	0,968 (0,645-1,454)	0,876
	1-2	114	10,67 (9,168-12,172)				
Степень злокачест-венности	низкая	43	11,37 (8,650-14,090)	0,976 (0,658-1,448)	0,906	0,819 (0,540-1,243)	0,348
	высокая	115	10,73 (9,439-12,021)				
Локализация первичной опухоли	КЭП	32	10,67 (8,748-12,592)	0,936 (0,603-1,452)	0,767	0,932 (0,580-1,497)	0,769
	Не КЭП	126	11,37 (9,807-12,933)				
Состояние первичного очага	есть	124	10,67 (9,052-12,288)	0,702 (0,449-1,098)	0,121	0,628 (0,392-1,007)	0,053
	удалена	34	13,5 (6,880-20,120)				

Продолжение таблицы 26

Количество зон отдаленного метастази-рования	1	69	12,83 (9,199-16,461)	0,674 (0,472-0,964)	**0,031**	0,605 (0,353-1,034)	0,066
	≥2	89	10,4 (9,065-11,735)				
Метастазы в печени	есть	64	11,57 (9,710-13,430)	0,971 (0,681-1,385)	0,872	0,963 (0,605-1,534)	0,875
	нет	94	10,67 (9,034-12,306)				
Метастазы в легких	есть	7	9,5 (6,259-12,741)	0,719 (0,311-1,665)	0,442	0,618 (0,253-1,513)	0,292
	нет	151	11,07 (9,636-12,504)				
Метастазы в отдаленных лим-фоузлах	есть	88	10,7 (8,810-12,590)	0,720 (0,505-1,027)	0,070	0,871 (0,493-1,537)	0,633
	нет	70	11,6 (7,469-15,731)				
Канцероматоз брюшины	есть	85	10,8 (9,129-12,471)	0,996 (0,702-1,413)	0,983	0,983 (0,608-1,588)	0,943
	нет	73	11,07 (9,681-12,459)				
Асцит клинически определяемый	есть	4	9,57 (2,385-16,755)	0,673 (0,212-2,130)	0,500	0,932 (0,274-3,174)	0,911
	нет	154	11,07 (9,879-12,261)				

Продолжение таблицы 26

Режим	дуплеты	79	8,93 (7,409-10,451)	0,367 (0,244-0,552)	**<0,001**	0,313 (0,201-0,489)	**<0,001**
	FFIROX	79	16,3 (11,080-21,52)				

Примечание: ОФА – однофакторный анализ; МФА – многофакторный анализ; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; FFIROX – FOLFIRINOX.

При однофакторном анализе факторами, ассоциированными с ВБП, также стало количество зон отдаленного метастазирования (ОР 0,715, 95%ДИ 0,511-0,999; p=0,049) и режим ХТ (ОР 0,508, 95%ДИ 0,360-0,716; p<0,001). При многофакторном анализе независимыми факторами благоприятного прогноза ВБП стало отсутствие первичного очага (ОР 0,602, 95%ДИ 0,384-0,943; p=0,027) и ХТ в режиме FOLFIRINOX (ОР 0,431, 95%ДИ 0,296-0,630; p<0,001) (Таблица 27).

Таблица 27 – Влияние клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования по данным однофакторных и многофакторного анализов при химиотерапии первой линии в режиме FOLFIRINOX или дуплетами (n=158)

Фактор		n	мВБП, мес. (95% ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	60	5,93 (3,791-8,069)	0,792 (0,560-1,119)	0,186	0,754 (0,523-1,087)	0,131
	мужчины	98	6,6 (5,310-7,890)				
Возраст	< 65 лет	133	6,53 (5,261-7,799)	0,798 (0,502-1,271)	0,342	0,789 (0,488-1,275)	0,333
	≥ 65 лет	25	7,03 (4,655-9,405)				
ECOG	0	44	7,57 (6,128-9,012)	0,811 (0,563-1,167)	0,259	0,805 (0,546-1,186)	0,272
	1-2	114	5,6 (4,728-6,472)				
Степень злокачественности	низкая	43	7 (5,59-8,41)	0,841 (0,578-1,223)	0,365	0,978 (0,664-1,441)	0,911
	высокая	115	6,53 (5,004-8,056)				
Локализация первичной опухоли	КЭП	32	5,23 (3,608-6,852)	0,918 (0,606-1,391)	0,687	0,728 (0,465-1,140)	0,166
	другие	126	6,9 (5,735-8,065)				

Продолжение таблицы 27

Состояние первичного очага	есть	124	6 (4,746-7,254)	0,789 (0,526-1,183)	0,251	0,602 (0,384-0,943)	**0,027**
	удален	34	8,33 (5,253-11,407)				
Метастазы в печени	есть	64	5,93 (3,913-7,947)	0,845 (0,605-1,180)	0,324	0,963 (0,629-1,476)	0,863
	нет	94	6,6 (5,205-7,995)				
Метастазы в легких	есть	7	4,8 (3,618-5,982)	0,579 (0,269-1,243)	0,161	0,657 (0,288-1,499)	0,318
	нет	151	6,83 (5,852-7,808)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	88	5,6 (4,446-6,754)	0,804 (0,578-1,120)	0,197	0,899 (0,546-1,483)	0,678
	нет	70	7,17 (5,594-8,746)				
Канцерома-тоз брюшины	есть	85	7 (5,363-8,637)	0,833 (0,599-1,157)	0,275	0,795 (0,508-1,244)	0,315
	нет	73	6,23 (4,654-7,806)				
Асцит клинически определя-емый	есть	4	4,8 (4,153-5,447)	0,874 (0,277-2,760)	0,818	0,828 (0,246-2,789)	0,761
	нет	154	6,6 (5,433-7,767)				
Количество зон отдаленного метастази-рования	1	69	7,3 (5,672-8,928)	0,715 (0,511-0,999)	**0,049**	0,658 (0,407-1,062)	0,087
	≥2	89	5,27 (3,954-6,586)				
Режим	дуплеты	79	4,73 (3,744-5,716)	0,508 (0,360-0,716)	**<0,001**	0,431 (0,296-0,630)	**<0,001**
	FFIROX	79	8,33 (7,311-9,349)				

Примечание: ОФА – однофакторный анализ; МФА – многофакторный анализ; FFIROX – FOLFIRINOX; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

3.4 Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения первой линии химиотерапии в режиме FLOT или платино-фторпиримидиновыми дуплетами

Группы пациентов FLOT и дуплеты были сбалансированы по большинству исходных характеристик, таких как возраст, пол, функциональный статус пациентов, локализации первичной опухоли в желудке, частоте дифференцированных и низкодифференцированных опухолей, морфологическому подтипу по классификации Lauren, частоте поражения 2 зон отдаленного метастазирования, частоте поражения в легкие, плевру, яичники, мягкие ткани, кости. Для ряда параметров отмечен статистически значимый дисбаланс.

В группе дуплетов значимо больше была доля пациентов с удаленной первичной опухолью (p<0,001), с наличием только одной зоны отдаленного метастазирования (p=0,002), с метастатическим поражением печени (p=0,044). В группе FLOT по сравнению с группой дуплетов статистически значимо больше была доля пациентов с наличием 3-х и более зон отдаленного метастазирования, с метастатическим поражением брюшины (p=0,003), с наличием асцита (p<0,001), метастазами в отдаленных лимфатических узлах (p<0,001) и доля пациентов, получивших вторую линию ХТ (p=0,048). Медиана наблюдения была статистически значимо дольше в группе FLOT (p<0,001).

При выполнении PSM анализа было отобраны 72 пары пациентов и сформированы группы сравнения, в которых в целом были хорошо сбалансированы клинико-морфологические характеристики больных, характеристики опухоли, распространенности процесса и лечения (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительная характеристика пациентов, получивших в первой линии химиотерапии дуплет или режим FLOT, до и после PSM

Характеристики	Характеристики до PSM			Характеристики групп PSM		
	Группа лечения			**Группа лечения**		
	Дуплет (n=137)	FLOT (n=127)	p	Дуплет (n=72)	FLOT (n=72)	p
Возраст, медиана (диапазон)	57 (29-83)	53 (22-74)	-	56 (30-74)	54 (22-74)	-
Пол, n (%):						
– женщины	60 (43,8)	61 (48)	0,49	28 (38,9)	35 (48,6)	0,251
– мужчины	77 (56,2)	66 (52)		44 (61,1)	37 (51,4)	

Продолжение таблицы 28

ECOG, n (%):						
0	35 (25,5)	29 (22,8)	0,607	14 (19,4)	16 (22,2)	0,684
1	89 (65)	89 (70,1)	0,376	56 (77,8)	55 (76,4)	0,857
2	13(9,5)	9 (7,1)	-	2 (2,8)	1 (1,4)	0,623
Локализация первичного очага, n (%)						
число случаев с известной характеристикой/общее число больных, (%)	111/137 (81)	96/127 (75,6)	-	60/72 (83,3)	58/72 (80,5)	-
– КЭП	31 (27,9)	28 (29,2)	0,844	15 (25)	13 (23,6)	0,85
– Не КЭП	80 (72,1)	68 (70,8)		45 (75)	42 (76,4)	0,926
Степень злокачественности, n (%)						
низкая	41 (29,9)	29 (22,8)	0,192	19 (26,4)	23 (31,9)	0,464
высокая	96 (70,1)	98 (77,2)		53 (73,6)	49 (68,1)	
Морфологический тип по классификации Lauren, n (%)						
Число случаев с известной характристикой/общее число, (%)	51/137 (37,2)	43/127 (33,6)	-	25/72 (34,7)	28/72 (38,9)	-
кишечный	14 (27,5)	10 (23,3)	0,642	9 (36)	5 (17,9)	0,623
диффузный	29 (56,9)	31 (72,1)	0,126	13 (52)	22 (78,6)	0,042
смешанный	4 (7,8)	1 (2,3)	0,378	2 (8)	-	0,481
неклассифицируемый	4 (7,8)	1 (2,3)	0,378	1 (4)	1 (3,6)	1,0
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе – n (%)	41 (29,9)	12 (9,4)	**<0,001**	8 (11,1)	9 (12,5)	0,796
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%):						
1	66 (48,2)	38 (29,9)	**0,002**	30 (41,7)	30 (41,7)	1,000
2	48 (35)	41 (32,3)	0,636	28 (38,9)	26 (36,1)	0,731

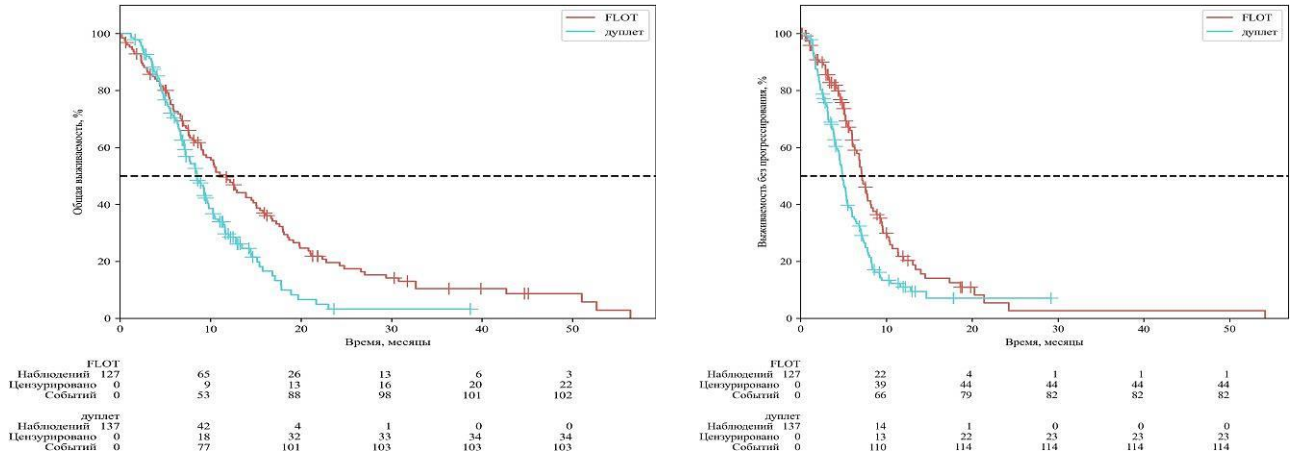
Продолжение таблицы 28

3 и более	23 (16,7)	48 (37,8)	**<0,001**	11 (13,9)	17 (21,5)	0,211
Зоны отдаленного метастазирования, n (%):						
– легкие	11 (8)	6 (4,7)	0,274	4 (5,6)	1 (1,4)	0,366
– плеврит	10 (7,3)	8 (6,3)	0,748	4 (5,6)	3 (4,2)	1,000
– печень	55 (40,1)	36 (28,3)	**0,044**	24 (33,3)	20 (27,8)	0,588
– брюшина	70 (51,1)	88 (69,3)	**0,003**	48 (66,7)	48 (66,7)	1,000
– асцит	3 (2,2)	25 (19,7)	**<0,001**	3 (4,2)	4 (5,6)	1,000
– яичники	15 (25)	23 (37,7)	0,098	3/28 (10,7)	12/35 (34,3)	0,039
– мягкие ткани	6 (4,4)	6 (4,7)	0,893	1 (1,4%)	4 (5,6%)	0,366
– кости	8 (5,8)	3 (2,4)	0,225	2 (2,8)	3 (4,2)	1,000
– отдаленные лимфатические узлы	62 (45,3)	89 (70,1)	**<0,001**	39 (54,2)	38 (52,8)	0,867
– другое	1 (0,7)	-	-	-	-	-
Количество проведенных циклов ХТ, n (%)						
Медиана на 1 пациента (min-max)	7 (2-13)	7 (3-12)	-	8 (2-13)	7 (3-12)	-
– 1-3	22 (16,1)	27 (21,3)	0,278	10 (13,9)	16 (22,2)	0,194
– 4-6	29 (21,2)	35 (27,5)	0,226	15 (20,8)	18 (25)	0,552
– 7-9	86 (62,7)	65 (51,2)	0,057	47 (65,3)	38 (52,8)	0,127
Причины прекращения лечения, n (%)						
– плановое	61 (58,1)	50 (54,3)	0,396	28 (53,8)	37 (58,7)	0,137
– прогрессирование процесса	37 (35,2)	37 (40,2)	0,701	18 (34,6)	22 (34,9)	0,973
– токсичность	2 (1,9)	4 (4,3)	0,436	2 (3,8)	3 (4,8)	1,000
– другие	5 (4,8)	1 (1,1)	0,217	4 (7,8)	1 (1,6)	0,183
Число (%) больных, получивших последующие линии терапии	61 (44,5)	72 (49,6)	**0,048**	32/47 (68,1)	38/56 (67,9)	0,980

Отмечен единственный дисбаланс между группами по структурной характеристике морфологического подтипа по классификации Lauren: доля пациентов с опухолями диффузного

типа в группе FLOT была значимо больше, чем в группе дуплетов –78,6% и 52%, соответственно (p=0,042). Кроме того, метастазы в яичниках отмечены у 3 из 28 пациенток (10,7%) в группе дуплетов и значимо чаще (p=0,039) у пациенток из группы FLOT: 12 из 35 (34,3%) Расхождений в доле пациентов, получивших 2-ю линию лекарственной терапии, не отмечено.

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.

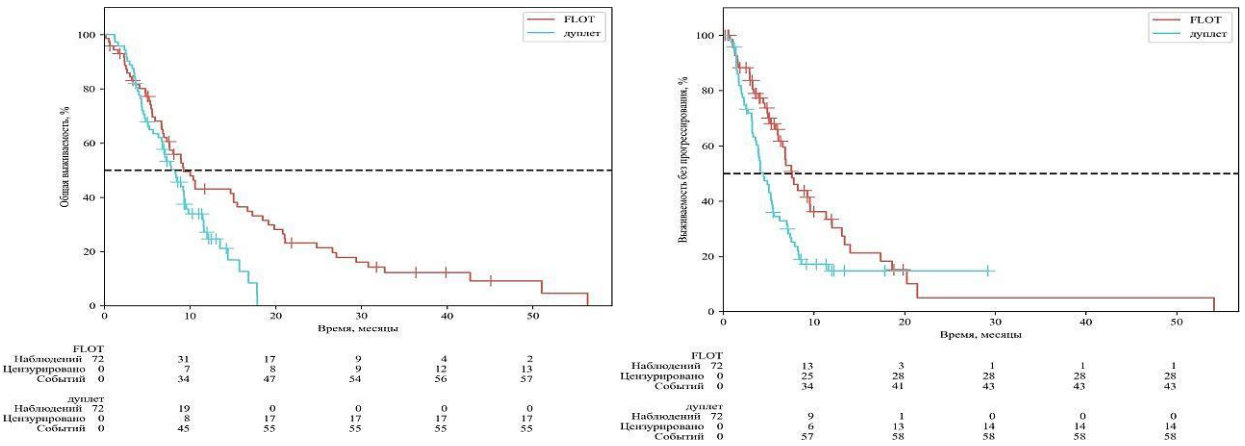
А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

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

Сравнительный PSM анализ ОВ и ВБП также показал 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

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения с применением метода PSM подтвердил превосходящую эффективность комбинации FLOT по сравнению с дуплетами в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ.

3.4.1 Подгрупповой анализ выживаемости

Для выявления подгрупп пациентов, получивших максимальную пользу от назначения режима FLOT по сравнению с дуплетами в 1-й линии лечения, проведен подгрупповой анализ ОВ и ВБП. Ввиду малочисленности подгрупп пациентов со статусом ECOG 2, метастазами в легких, мягких тканях, костях, а также несопоставимую с группой FLOT малочисленность подгруппы пациенток с метастазами в яичниках, получавших дуплеты, указанные подгруппы в анализ не включены.

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, у пациентов моложе 65 лет, при опухолях высокой степени злокачественности, в случаях радикального удаления первичной опухоли в анамнезе, при отсутствии метастазов в печени, отдаленных лимфоузлах, при отсутствии канцероматоза брюшины, при наличии более 1 анатомической области отдаленного метастазирования.

В случаях поражения отдаленными метастазами 1 анатомической зоны ОВ в группах FLOT и дуплетов были сопоставимы. Не выявлено также значимых различий в ОВ пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG=1, пожилого возраста, при опухолях низкой и умеренной степени злокачественности, при неудаленной первичной опухоли, при наличии метастазов в печени, отсутствии метастазов в отдаленных лимфоузлах, наличии канцероматоза брюшины. Локализация первичной опухоли в желудке значения не имела (Таблица 29).

Таблица 29 – Результаты сравнительного подгруппового анализа общей выживаемости при первой линии химиотерапии в режиме FLOT и дуплетами

Характеристика подгруппы	Дуплет (n=72)	FLOT (n=72)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	7,8 (4,679-10,921)	27,07 (17,246-36,894)	0,152 (0,046-0,501)	**0,002**
Статус ECOG 1	8,3 (6,156-10,444)	7,3 (5,807-8,793)	0,829 (0,530-1,297)	0,413
Мужчины	8,3 (6,261-10,339)	9,17 (6,550-11,790)	0,636 (0,368-1,098)	0,104
Женщины	7,1 (4,367-9,833)	10,37 (2,176-18,564)	0,541 (0,280-1,047)	0,068
Возраст < 65 лет	7,7 (5,498-9,902)	9,17 (6,029-12,311)	0,628 (0,401-0,981)	**0,041**
Возраст ≥ 65 лет	10,6 (7,383-13,677)	8,37 (8,165-8,575)	0,521 (0,178-1,526)	0,234
Низкая степень злокачественности опухоли	9,2 (5,551-12,849)	10,03 (2,225-19,338)	0,788 (0,363-1,713)	0,548
Высокая степень злокачественности опухоли	6,77 (4,612-8,928)	9,23 (6,646-11,814)	0,532 (0,325-0,870)	**0,012**
Lauren кишечный	6,77 (3,644-9,896)	17,27 (4,636-29,904)	0,348 (0,067-1,819)	0,211
Lauren диффузный	9,27 (5,630-12,910)	8,03 (3,746-12,314)	0,624 (0,267-1,462)	0,278

Продолжение таблицы 29

КЭП	8,93 (5,850-12,010)	15,1 (7,678-22,001)	0,613 (0,216-1,736)	0,357
Не КЭП	8,3 (6,437-10,163)	9,23 (6,327-12,133)	0,604 (0,351-1,038)	0,068
Первичный очаг не удален	7,7 (6,037-9,363)	8,03 (5,786-10,274)	0,713 (0,466-1,092)	0,120
Первичный очаг удален	13,5 (8,753-18,247)	24,77 (17,47-32,07)	0,06 (0,007-0,524)	**0,011**
Mts* в печени есть	5,1 (2,388-9,812)	7,63 (5,873-9,387)	0,739 (0,361-1,514)	0,408
Mts* в печени нет	9,27 (7,111-11,429)	10,6 (4,109-17,091)	0,551 (0,333-0,911)	**0,020**
Mts* в легких нет	8,37 (6,08-10,66)	9,23 (6,826-11,634)	0,615 (0,405-0,934)	**0,022**
Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	6,3 (4,005-8,595)	14,73 (6,721-22,739)	0,443 (0,251-0,783)	**0,005**
Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	9,27 (8,246-10,294)	8,93 (5,693-12,167)	0,877 (0,480-1,602)	0,669
Асцита нет	7,8 (6,250-9,350)	10,03 (8,263-11,797)	0,587 (0,385-0,895)	**0,013**
Канцероматоз брюшины есть	9,2 (7,909-10,491)	9,23 (4,766-13,694)	0,668 (0,402-1,110)	0,119
Канцероматоза брюшины нет	5,23 (3,922-6,538)	9,17 (2,178-16,162)	0,461 (0,226-0,938)	**0,033**
Зона mts# = 1	9,3 (6,059-12,541)	10,6 (8,059-13,141)	0,772 (0,396-1,505)	0,448
Зоны mts# > 1	6,7 (3,784-9,616)	8,03 (4,289-11,771)	0,473 (0,278-0,806)	**0,006**

Примечание: Mts* – метастазы; mts#– метастазирование; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

Согласно данным подгруппового анализа значимое увеличение ВБП при ХТ 1-й линии в режиме FLOT по сравнению с дуплетами (Таблица 30) выявлено у пациентов с исходным функциональным статусом по шкале ECOG=0, у пациентов моложе 65 лет, при высокой

степени злокачественности опухоли, при локализации первичной опухоли в желудке, исключая КЭП, при наличии метастазов в печени, канцероматоза брюшины, при отдаленном метастатическом поражении более 1 анатомической области. При этом в случаях поражения отдаленными метастазами 1 анатомической области ВБП в группах FLOT и дуплетов были сопоставимы. Не выявлено также значимых различий у пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 1, у пациентов пожилого возраста, при опухолях низкой степени злокачественности, при локализации первичной опухоли в области КЭП, при наличии или отсутствии метастазов в печени, отдаленных лимфоузлах, отсутствии канцероматоза брюшины.

Таблица 30 – Результаты сравнительного подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования при первой линии химиотерапии в режиме FLOT или дуплетами

Характеристика подгруппы	Дуплет (n=72)	FLOT (n=72)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	4,53 (3,846-5,214)	11,37 (8,239-14,501)	0,295 (0,116-0,752)	**0,011**
Статус ECOG 1	4,1 (2,866-5,334)	6,83 (5,604-8,056)	0,697 (0,441-1,102)	0,697
Мужчины	4,53 (2,476-6,584)	11,37 (3,206-19,534)	0,449 (0,252-0,802)	**0,007**
Женщины	4,1 (3,143-5,057)	7,53 (4,557-10,503)	0,702 (0,387-1,273)	0,244
Возраст < 65 лет	4,47 (3,398-5,542)	7,57 (6,005-9,135)	0,579 (0,373-0,897)	**0,014**
Возраст > 65 лет	4,07 (3,486-4,654)	8,23 (4,613-11,847)	0,692 (0,256-1,872)	0,469
Опухоли низкой степени злокачественности	5,37 (2,953-7,787)	7,57 (1,182-13,958)	0,954 (0,476-1,910)	0,894
Опухоли высокой степени злокачественности	3,9 (2,863-4,937)	7,53 (6,349-8,711)	0,454 (0,276-0,748)	**0,002**
Lauren кишечный	4,1 (2,904-5,296)	6,9 (1,667-12,133)	0,441 (0,112-1,739)	0,242

Продолжение таблицы 30

Lauren диффузный	5,03 (3,151-6,909)	9,6 (7,173-12,027)	0,288 (0,122-0,680)	**0,004**
КЭП	3,63 (1,989-5,271)	7,53 (1,328-13,732)	0,841 (0,364-1,943)	0,685
Не КЭП	5,03 (3,639-6,421)	9,27 (6,533-12,007)	0,421 (0,238-0,742)	**0,003**
Первичный очаг не удален	4,1 (3,008-5,192)	6,83 (5,221-8,439)	0,523 (0,339-0,804)	**0,003**
Первичный очаг удален	NA	14 (4,644-23,356)	NA	NA
Mts* в печени есть	3,17 (2,006-4,334)	6,1 (4,733-7,467)	0,466 (0,222-0,976)	**0,043**
Mts* в печени нет	5,37 (4,021-6,719)	7,8 (6,086-9,514)	0,642 (0,395-1,043)	0,074
Mts* в легких нет	4,53 (3,482-5,578)	7,53 (6,118-8,942)	0,622 (0,414-0,933)	**0,022**
Mts* в л/у есть	3,87 (2,930-4,810)	6,9 (4,142-9,658)	0,610 (0,358-1,039)	0,069
Mts* в л/у нет	5,23 (1,966-8,494)	7,8 (4,698-10,902)	0,535 (0,281-1,018)	0,057
Асцита нет	4,1 (3,100-5,100)	7,57 (5,272-9,868)	0,581 (0,387-0,873)	**0,009**
Канцероматоз брюшины есть	5,03 (3,469-6,591)	7,53 (6,351-8,709)	0,600 (0,361-0,998)	**0,049**
Канцероматоза брюшины нет	3,2 (1,851-4,549)	8,23 (1,633-14,827)	0,563 (0,290-1,093)	0,090
Зона# mts = 1	6,23 (3,815-8,645)	8,23 (5,633-10,827)	0,768 (0,410-1,437)	0,409
Зоны# mts > 1	3,63 (2,571-4,689)	7,57 (5,492-9,648)	0,470 (0,278-0,794)	**0,005**

Примечание: Mts* – метастазы; mts# – метастазирование; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

3.4.2 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости больных при химиотерапии первой линии в режиме FLOT или дуплетами

В результате проведения однофакторного анализа с благоприятным прогнозом ОВ ассоциировался статус ECOG 0 (ОР 0,540, 95%ДИ 0,338-0,863; p=0,010), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,449, 95%ДИ 0,250-0,807; p=0,007) и режим FLOT в 1-й линии лечения по сравнению с дуплетами (ОР 0,593, 95%ДИ 0,392-0,896; p=0,013) (Таблица 31).

При многофакторном анализе подтверждено их значение как независимых благоприятных прогностических факторов ОВ: 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.

Таблица 31 – Оценка влияния клинико-морфологических факторов на общую выживаемость при химиотерапии первой линии дуплетами или в режиме FLOT по данным однофакторного и многофакторного анализов согласно результатам PSM анализа (n=144)

Фактор		n	мОВ, мес. (95% ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Пол	жен	63	8,93 (6,153-11,707)	0,961 (0,661-1,397)	0,836	0,988 (0,654-1,494)	0,955
	муж	81	8,93 (7,459-10,401)				
Возраст	< 65 лет	123	8,5 (6,624-10,376)	0,673 (0,399-1,135)	0,138	0,502 (0,277-0,910)	**0,023**
	≥ 65 лет	21	10,6 (5,59-15,61)				

Продолжение таблицы 31

Статус ECOG	0	30	13,5 (8,009-18,991)	0,540 (0,338-0,863)	**0,010**	0,546 (0,337-0,885)	**0,014**
	1-2	114	7,63 (6,163-9,097)				
Степень злокачест-венности	низкая	42	9,2 (4,977-13,423)	0,883 (0,589-1,325)	0,549	0,823 (0,530-1,276)	0,384
	высо-кая	102	8,03 (5,866-10,194)				
Локализация первичной опухоли	КЭП	28	9,57 (6,088-13,052)	0,965 (0,605-1,539)	0,880	0,748 (0,454-1,232)	0,253
	не КЭП	116	8,5 (7,073-9,927)				
Состояние первичного очага	есть	127	7,7 (6,267-9,133)	0,449 (0,250-0,807)	**0,007**	0,319 (0,164-0,620)	**<0,001**
	удален	17	19,83 (16,315-23,34)				
Количество зон отдаленного метастазиро-вания	1	60	10,6 (8,124-13,076)	0,824 (0,561-1,209)	0,321	0,489 (0,268-0,894)	**0,020**
	≥2	84	7,1 (6,073-8,127)				
Метастазы в печени	есть	44	7,3 (4,727-9,873)	0,704 (0,468-1,061)	0,093	0,834 (0,460-1,512)	0,550
	нет	100	9,3 (7,605-10,995)				
Метастазы в легких	есть	5	7,8 (2,656-12,944)	0,773 (0,277-2,158)	0,623	0,651 (0,218-1,947)	0,442
	нет	139	8,93 (6,631-10,229)				

Продолжение таблицы 31

Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	77	8,03 (5,493-10,567)	0,970 (0,667-1,410)	0,873	0,893 (0,505-1,580)	0,698
	нет	67	8,97 (7,927-10,013)				
Канцероматоз брюшины	есть	96	9,2 (7,651-10,749)	0,885 (0,597-1,310)	0,541	0,558 (0,307-1,015)	0,056
	нет	48	7,7 (5,028-10,372)				
Асцит клинически определяемый	есть	7	6,93 (4,241-9,619)	0,995 (0,404-2,447)	0,991	0,503 (0,192-1,315)	0,161
	нет	137	8,93 (7,604-10,256)				
Режим	дуплеты	72	8,3 (6,506-10,094)	0,593 (0,392-0,896)	**0,013**	0,607 (0,392-0,940)	**0,025**
	FLOT	72	9,23 (6,804-11,656)				

Примечание: жен – женщины; муж – мужчины; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ОФА – однофакторный анализ; МФА – многофакторный анализ.

При однофакторном анализе с ВБП были ассоциированы такие факторы, как наличие или отсутствие первичной опухоли (ОР 0,332, 95% ДИ 0,164-0,674; p=0,002), наличие или отсутствие метастазов в печени (ОР 0,621, 95%ДИ 0,410-0,942; p=0,025) и характер 1-й линии лечения (ОР 0,587, 95%ДИ 0,394-0,875: p=0,009) (Таблица 32).

При многофакторном анализе независимыми факторами благоприятного прогноза ВБП стали только два фактора: отсутствие первичной опухоли (ОР 0,220, 95%ДИ 0,099-0,489; p<0,001) и режим FLOT в качестве ХТ 1-й линии (ОР 0,549, 95%ДИ 0,357-0,846; p=0,007).

Таблица 32 – Оценка влияния клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования при химиотерапии первой линии дуплетами или в режиме FLOT по данным однофакторного и многофакторного анализов согласно результатам PSM анализа (n=144)

Фактор		n	мВБП, мес. (95% ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	63	5,03 (3,557-6,503)	0,762 (0,514-1,131)	0,177	0,716 (0,468-1,097)	0,125
	мужчины	81	6,23 (4,706-7,754)				
Возраст	< 65 лет	123	5,5 (4,543-6,457)	0,766 (0,448-1,310)	0,330	0,636 (0,351-1,154)	0,136
	≥ 65 лет	21	6,83 (3,324-10,336)				
Статус ECOG	0	30	7,17 (3,540-10,800)	0,837 (0,524-1,335)	0,454	0,810 (0,495-1,326)	0,403
	1-2	114	5,43 (4,269-6,591)				
Степень злокачественности	низкая	42	6,23 (4,082-8,378)	0,936 (0,615-1,426)	0,759	0,983 (0,615-1,571)	0,942
	высокая	102	5,5 (4,178-6,822)				
Локализация первичной опухоли	КЭП	28	4,47 (1,717-7,223)	0,859 (0,536-1,375)	0,526	0,740 (0,445-1,231)	0,246
	не КЭП	116	6,03 (4,702-7,358)				
Состояние первичного очага	есть	127	5,27 (4,508-6,032)	0,332 (0,164-0,674)	**0,002**	0,220 (0,099-0,489)	**<0,001**
	удален	17	17,37 (5,108-29,632)				
Количество зон отдаленного метастазирования	1	60	7,17 (6,145-8,195)	0,769 (0,515-1,146)	0,197	0,667 (0,357-1,246)	0,204
	≥2	84	5,03 (4,267-5,793)				

Продолжение таблицы 32

Метастазы в печени	есть	44	4,53 (2,406-6,654)	0,621 (0,410-0,942)	**0,025**	0,969 (0,532-1,767)	0,919
	нет	100	6,9 (5,209-8,591)				
Метастазы в легких	есть	5	3,17 (2,658-3,682)	0,561 (0,227-1,386)	0,211	0,542 (0,199-1,481)	0,232
	нет	139	6,03 (4,673-7,387)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	77	5,13 (4,133-6,127)	0,920 (0,618-1,369)	0,680	0,781 (0,447-1,367)	0,387
	нет	67	7,1 (5,754-8,446)				
Канцерома-тоз брюшины	есть	96	6,1 (4,537-7,663)	0,848 (0,563-1,278)	0,431	0,694 (0,384-1,256)	0,228
	нет	48	4,53 (1,586-7,474)				
Асцит клинически определяе-мый	есть	7	5,43 (2,671-8,189)	0,836 (0,306-2,284)	0,727	0,543 (0,186-1,582)	0,263
	нет	137	5,6 (4,263-6,937)				
Режим	дупле-ты	72	4,47 (3,448-5,492)	0,587 (0,394-0,875)	**0,009**	0,549 (0,357-0,846)	**0,007**
	FLOT	72	7,57 (5,878-9,262)				

Примечание: мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; ОФА – однофакторный анализ; МФА – многофакторный анализ.

3.5 Сравнительный анализ 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.

Лечебные группы пациентов, получавших ХТ в режиме FOLFIRINOX или FLOT, были сопоставимы по таким характеристикам как распределение по полу, локализации первичной опухоли в желудке, гистологическому подтипу опухоли, распространенности процесса, по структуре зон отдаленного метастазирования (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика групп лечения в режимах FOLFIRINOX или FLOT: до и после применения метода PSM

Характеристики	Характеристики групп до PSM			Характеристики групп PSM		
	Группа лечения			Группа лечения		
	FOLFIRINOX (n=139)	FLOT (n=127)	p	FOLFIRINOX (n=102)	FLOT (n=102)	p
Возраст, медиана (min-max)	54 (21 – 75)	53 (22-74)		56,5 (21-75)	54,5 (29-71)	
Пол, n (%)						
– женщины	61 (43,9)	61 (48)	0,497	46 (45,1)	47 (46,1)	0,888
– мужчины	78 (56,1)	66 (52)		56 (54,9)	55 (53,9)	
ECOG, n (%)						
– 0	48 (**34,5**)	29 (22,8)	**0,036**	35 (34,3)	25 (24,5)	0,124
– 1	81 (58,3)	89 (**70,1**)	**0,045**	63 (61,8)	70 (68,6)	0,304
– 2	10 (7,2)	9 (7,1)		4 (3,9)	7 (6,9)	0,333
Локализация первичного очага в желудке, n (%)						
– КЭП	30 (25,4)	28 (29,2)	0,54	22 (25)	21 (28,4)	0,628
– не КЭП	88 (74,6)	68 (70,8)		66 (75)	53 (71,6)	
Степень злокачественности, n (%)						
– низкая (G1-G2)	25 (18)	29 (22,8)	0,326	19 (18,6)	19 (18,6)	1,000
– высокая	114 (82)	98 (77,2)		83 (81,4)	83 (81,4)	
Морфологический подтип по классификации Lauren, n (%)						
– кишечный	12 (21,8)	10 (23,3)	0,866	10 (26,3)	7 (22,6)	0,720
– диффузный	31 (56,4)	31 (72,1)	0,109	19 (50)	22 (71)	0,078
– смешанный	9 (16,4)	1 (2,3)	0,046	7 (18,4)	1 (3,2)	0,130
неклассифицируемый	3 (5,6)	1 (2,3)	0,632	2 (5,3)	1 (3,2)	1,000

Продолжение таблицы 33

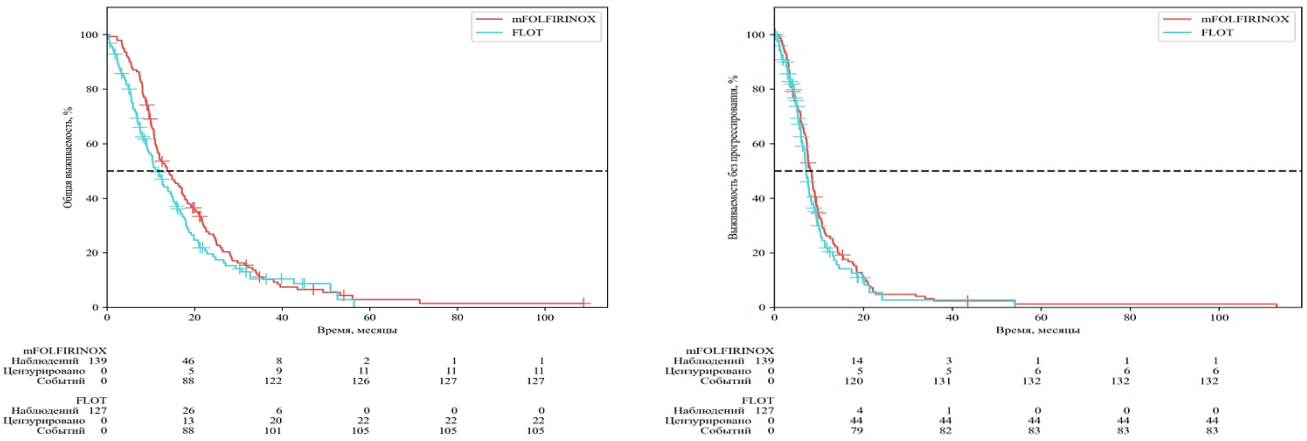
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%)	23 (16,5)	12 (9,4)	0,087	6 (5,9)	10 (9,8)	0,297
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%):						
– 1	43 (30,8)	38 (29,9)	0,858	34 (33,3)	35 (34,3)	0,882
– 2	50 (36)	41 (32,3)	0,527	36 (35,3)	32 (31,4)	0,553
– 3 и более	46 (33,2)	48 (37,8)	0,423	32 (31,4)	35 (34,4)	0,655
Зоны отдаленного метастазирования, n (%):						
– отдаленные лимфатические узлы	98 (70,5)	89 (70,1)	0,939	73 (71,6)	71 (69,6)	0,759
– брюшина	84 (60,4)	88 (69,3)	0,131	68 (66,7)	69 (67,6)	0,882
– асцит	31 (22,3)	25 (19,7)	0,601	21 (20,6)	20 (19,6)	0,861
– печень	52 (37,4)	36 (28,3)	0,117	32 (31,4)	30 (29,4)	0,761
– яичники	18 (29,5)	23 (37,7)	0,244	12/46 (26)	16/47 (34)	0,403
– плеврит	6 (4,3)	8 (6,3)	0,47	4 (3,9)	4 (3,9)	1,000
– легкие	4 (2,9)	6 (4,7)	0,529	3 (2,9)	4 (3,9)	1,000
– мягкие ткани	2 (1,4)	6 (4,7)	0,163	1 (1)	2 (2)	1,000
– кости	1 (0,7)	3 (2,4)	0,355	0	0	
– другое	2 (1,4)	-	-			
Количество проведенных циклов ХТ, n (%)						
Медиана (min-max)	7 (3-9)	7 (3-12)	-	8 (3-9)	6 (3-9)	-
– 1-3	15 (10,8)	27 (21,3)	**0,019**	12 (11,8)	23 (22,5)	0,041
– 4-6	31 (22,3)	35 (27,5)	0,322	21 (20,6)	31 (30,4)	0,108
– 7-9	**93 (66,9)**	65 (51,2)	**0,009**	69 (67,6)	48 (47,1)	0,003
Причины прекращения лечения, n (%)						
– число завершенных случаев / общее число (%)	131/139 (87,05)	92/127 (72,4)	-	97/102 (95,1)	90/102 (88,2)	-
– плановое	93 (71)	50 (54,3)	**<0,001**	74 (76,3%)	53 (58,9)	**0,003**
– прогрессирование	29 (22,1)	37 (40,2)	0,088	17 (17,5%)	32 (35,6)	**0,014**
– токсичность	2 (1,5)	4 (4,3)	0,433	1 (1)	4 (4,4)	0,369
– другие	7 (5,4)	1 (1,1)	0,071	5 (5,2)	1 (1,1)	0,213
Число (%) больных, получивших последующие линии терапии	69 (56,8)	72 (49,6)	0,25	49 (68,1)	51 (69,9)	0,780

При сравнении характеристик пациентов лечебных групп FOLFIRINOX и FLOT отмечены значимые различия по функциональному статусу: в группе FOLFIRINOX чаще ECOG 0 (p=0,036), в группе FLOT чаще ECOG 1 (p=0,045). По морфологической характеристике опухолей по классификации Lauren в обеих группах преобладал диффузный подтип аденокарциномы, смешанный подтип отмечен редко, но чаще в группе FOLFIRINOX (p=0,046). Что касается ХТ, то по сравнению с группой FOLFIRINOX доля пациентов в группе FLOT, получившая 1-3 лечебных цикла, была больше (21,3% против 10,8%, p=0,019), процент пациентов, получивших ХТ в полном объеме, был меньше (54,3% против 71,8%, p<0,001). Доли пациентов, получивших 2-ю линию лечения, были сопоставимы (p=0,25). Медиана наблюдения была статистически значимо больше в группе FOLFIRINOX (p=0,001).

При проведении PSM анализа было отобрано 102 пары пациентов и сформированы группы сравнения, хорошо сбалансированные по клинико-морфологическим характеристикам пациентов, характеристикам опухоли и распространенности процесса.

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).

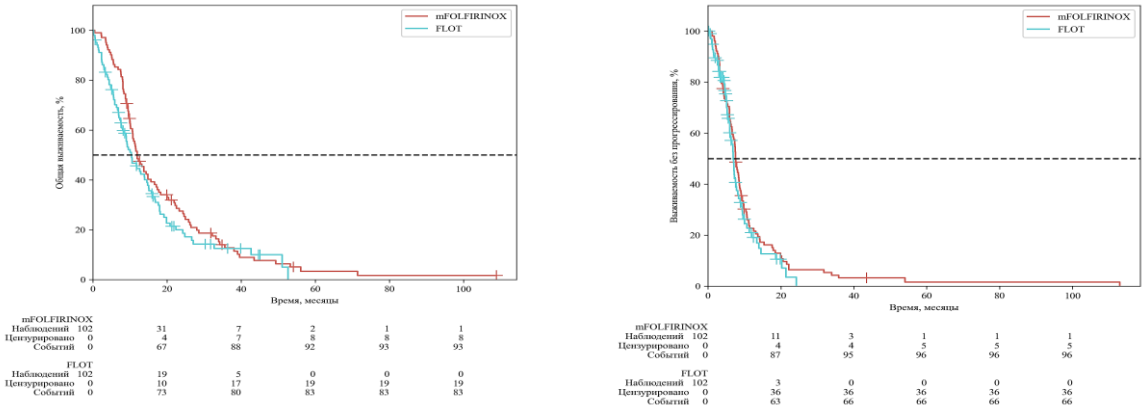


А. Б.

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

3.5.1 Результаты подгруппового анализа отдаленных результатов лечения первой линии химиотерапии в режиме FOLFIRINOX или FLOT

Для выделения подгрупп пациентов, получающих наибольший выигрыш от режима FOLFIRINOX или режима FLOT, проведен подгрупповой анализ ОВ и ВБП.

При подгрупповом анализе ОВ (Таблица 34) 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).

Таблица 34 – Результаты подгруппового анализа общей выживаемости пациентов, получивших в первой линии химиотерапии комбинацию FOLFIRINOX или FLOT (n=204)

Характеристика подгруппы	FOLFIRINOX (n=102)	FLOT (n=102)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	17,77 (6,875-28,665)	20,83 (10,943-0,717)	0,699 (0,380-1,286)	0,250
Статус ECOG 1	11,37 (9,954-12,786)	7,73 (5,720-9,740)	0,659 (0,457-0,952)	**0,026**
Статус ECOG 2	6,77 (2,129-11,411)	7,53 (2,734-18,874)	0,973 (0,238-3,978)	0,969
Мужчины	13,17 (9,574-16,766)	8,97 (6,936-11,004)	0,758 (0,500-1,149)	0,192
Женщины	11,53 (9,946-13,114)	13,93 (10,353-17,507)	0,848 (0,548-1,313)	0,460
Возраст < 65 лет	11,97 (8,227-15,713)	10,43 (7,038-13,822)	0,755 (0,544-1,047)	0,092
Возраст ≥ 65 лет	12,27 (9,926-14,614)	9,53 (5,781-13,279)	0,990 (0,474-2,071)	0,980
Опухоли низкой степени злокачественности	11,63 (6,852-16,408)	15,07 (3,573-26,567)	0,966 (0,506-2,118)	0,924
Опухоли высокой степени злокачественности	11,93 (9,342-14,518)	10,37 (7,543-13,197)	0,760 (0,545-1,059)	0,105
Lauren кишечный	10,67 (9,167-12,173)	12,93 (5,217-20,643)	0,669 (0,222-2,017)	0,476
Lauren диффузный	9,5 (8,562-10,438)	9,53 (5,175-13,885)	0,842 (0,431-1,644)	0,614
Опухоль КЭП	11,93 (4,874-18,986)	9,53 (5,194-13,866)	0,589 (0,308-1,128)	1,697
Опухоль желудка	11,93 (9,460-14,400)	10,6 (6,952-14,248)	0,843 (0,599-1,186)	0,326
Первичный очаг есть	11,63 (9,871-13,389)	9,17 (6,941-11,399)	0,761 (0,558-1,037)	0,083
Первичный очаг удален	24,97 (12,219-62,159)	24,77 (17,933-31,607)	0,498 (0,125-1,980)	0,322
Mts* в печени есть	11,63 (9,690-13,570)	7,3 (4,266-10,334)	0,459 (0,260-0,809)	**0,007**
Mts* в печени нет	11,93 (8,647-15,213)	13,9 (9,404-18,396)	0,904 (0,628-1,301)	0,586
Mts* в яичниках есть	19,97 (3,454-36,486)	11,8 (2,157-21,443)	1,015 (0,733-1,405)	0,585
Mts* в яичниках нет	11,63 (10,150-13,110)	10,03 (8,305-11,755)	0,798 (0,592-1,077)	0,166
Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	11,93 (10,345-13,515)	12,63 (8,760-16,500)	0,923 (0,648-1,313)	0,655

Продолжение таблицы 34

Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	13,17 (6,381-19,959)	8,33 (6,269-10,391)	0,540 (0,302-0,965)	**0,038**
Асцит есть	10,97 (8,279-13,651)	15,8 (11,644-19,956)	1,093 (0,558-2,142)	0,796
Асцита нет	11,97 (9,921-14,019)	9,23 (7,069-11,391)	0,727 (0,519-1,017)	0,063
Канцероматоз брюшины есть	11,53 (9,199-13,861)	10,6 (6,052-15,148)	0,892 (0,619-1,285)	0,538
Канцероматоза брюшины нет	11,93 (8,073-15,787)	9,17 (6,908-11,432)	0,642 (0,379-1,089)	0,100
Зона mts# = 1	13,17 (7,932-18,408)	10,6 (8,539-12,661)	0,565 (0,329-0,970)	**0,038**
Зоны mts# > 1	11,53 (9,578-13,482)	10,37 (6,609-14,131)	0,954 (0,664-1,371)	0,798
Зоны mts# > 2	11,53 (9,035-14,025)	11,8 (6,121-17,479)	0,810 (0,480-1,370)	0,432

Примечание: ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Mts* – метастазы; mts# – метастазирование.

При подгрупповом анализе ВБП только подгруппа пациентов с локализацией опухоли в области КЭП имела незначительный, но статистически значимый (p=0,045) выигрыш от режима FOLFIRINOX (Таблица 35).

Таблица 35 – Результаты подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования пациентов, получивших в первой линии химиотерапии комбинацию FOLFIRINOX или FLOT (n=204)

Характеристика подгруппы	FOLFIRINOX (n=102)	FLOT (n=102)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	9,7 (8,427-10,973)	9,27 (7,083-11,457)	0,945 (0,527-1,695)	0,849
Статус ECOG 1	6,6 (5,233-7,967)	6,83 (5,769-7,891)	0,900 (0,603-1,344)	0,607
Мужчины	7,57 (6,384-8,756)	6,83 (6,210-7,450)	0,846 (0,534-1,341)	0,477
Женщины	7,57 (6,713-8,427)	7,27 (4,920-9,620)	0,909 (0,580-1,426)	0,679
Возраст < 65 лет	7,83 (6,989-8,671)	7,07 (6,381-7,759)	0,851 (0,600-1,206)	0,364
Возраст > 65 лет	7,5 (7,156-7,844)	6,83 (5,058-8,602)	0,706 (0,319-1,561)	0,390
Опухоли низкой степени злокачественности	8,10 (6,920-9,280)	6 (2,709-9,291)	1,234 (0,590-2,583)	0,576
Опухоли высокой степени злокачественности	7,57 (6,529-8,611)	7,07 (6,688-7,452)	0,835 (0,578-1,206)	0,336

Продолжение таблицы 35

Lauren кишечный	7,57 (4,781-10,359)	7,83 (5,833-9,827)	0,738 (0,233-2,340)	0,606
Lauren диффузный	7,53 (7,165-7,895)	7,67 (4,319-11,021)	1,259 (0,633-2,506)	0,512
КЭП	7,63 (5,251-10,009)	6 (4,398-7,602)	0,489 (0,242-0,985)	**0,045**
Желудок	7,57 (6,931-8,209)	7,1 (6,164-8,036)	1,000 (0,695-1,438)	0,999
Первичный очаг есть	7,53 (5,755-7,905)	6,83 (6,755-7,905)	0,773 (0,552-1,083)	0,135
Первичный очаг удален	9,07 (1,784-16,356)	14 (4,488-23,512)	1,035 (0,325-3,292)	0,954
Mts* в печени есть	7,4 (6,657-8,143)	6,03 (4,059-8,001)	0,795 (0,443-1,426)	0,441
Mts* в печени нет	8,1 (6,854-9,346)	7,1 (6,443-7,757)	0,849 (0,577-1,250)	0,408
Mts* в легкие есть	2 (1,632-2,368)	7,67 (2,529-12,811)	1,200 (0,192-7,503)	0,845
Mts* в легких нет	7,63 (6,969-8,301)	6,9 (6,159-7,641)	0,834 (0,601-1,157)	0,227
Mts* в яичниках есть	13,67 (2,049-25,291)	5,5 (2,095-8,905)	0,881 (0,627-1,237)	0,158
Mts* в яичниках нет	7,5 (6,758-8,242)	6,9 (6,365-7,435)	0,847 (0,615-1,167)	0,681
Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	7,53 (6,859-8,201)	6,9 (5,684-8,116)	0,837 (0,578-1,210)	0,343
Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	8,37 (7,139-9,601)	7,53 (4,363-10,697)	0,918 (0,479-1,762)	0,798
Асцит есть	8,53 (4,684-12,376)	7,13 (6,378-7,882)	0,726 (0,361-1,460)	0,369
Асцита нет	7,57 (7,051-8,089)	6,83 (5,916-7,744)	0,875 (0,607-1,259)	0,471
Канцероматоз брюшины есть	7,83 (6,932-8,728)	7,07 (6,231-7,909)	0,778 (0,525-1,152)	0,210
Канцероматоза брюшины нет	7,5 (7,114-7,886)	6,9 (3,559-10,241)	1,094 (0,625-1,915))	0,753
Зона mts# = 1	8,47 (7,756-9,184)	6,9 (5,623-8,177)	0,740 (0,407-1,346)	0,324
Зоны mts# > 1	7,5 (6,962-8,038)	7,07 (5,875-8,265)	0,919 (0,627-1,346)	0,664
Зоны mts# > 2	7,63 (5,119-10,141)	6 (4,763-7,237)	0,709 (0,414-1,213)	0,209

Примечание: ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; Mts* – метастазы; mts#– метастазирование.

3.5.2 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости пациентов с диссеминированным раком желудка при первой линии химиотерапии триплетами

В результате 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) (Таблица 36).

Таблица 36 – Оценка влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторного и многофакторного анализов при химиотерапии первой линии триплетами FOLFIRINOX или FLOT согласно результатам PSM анализа (n=204)

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Пол	женщины	93	12,63 (10,270-14,99)	0,965 (0,717-1,298)	0,812	0,933 (0,667-1,305)	0,687
	мужчины	111	10,6 (8,894-12,306)				
Возраст	< 65 лет	172	11,73 (9,546-13,914)	0,923 (0,611-1,394)	0,703	0,963 (0,624-1,485)	0,864
	≥ 65 лет	32	10,8 (9,562-12,038)				
ECOG	0	60	20,43 (13,29-27,57)	0,568 (0,406-0,796)	**<0,001**	0,607 (0,403-0,859)	**0,005**
	1-2	144	9,7 (8,508-10,892)				
Степень злокачест-венности	низкая	38	11,63 (6,883-16,377)	0,966 (0,657-1,420)	0,861	0,962 (0,634-1,461)	0,858
	высокая	166	11,23 (9,454-13,006)				
Локализа-ция первичной опухоли	КЭП	43	11,53 (9,640-13,420)	0,859 (0,602-1,226)	0,403	0,804 (0,557-1,161)	0,245
	не КЭП	161	11,37 (9,143-13,597)				

Продолжение таблицы 36

Состояние первично-го очага	есть	188	10,6 (9,188-12,012)	0,389 (0,214-0,705)	**0,002**	0,452 (0,243-0,842)	**0,012**
	удален	16	27,07 (23,37-30,769)				
Количество зон отдален-ного метастази-рования	1	69	11,73 (8,874-14,586)	0,854 (0,619-1,176)	0,333	0,796 (0,454-1,395)	0,425
	≥2	135	11,37 (9,265-13,475)				
Метастазы в печени	есть	62	10,1 (8,559-11,64)	0,742 (0,539-1,022)	0,068	0,808 (0,524-1,245)	0,334
	нет	142	12,63 (9,698-15,562)				
Метастазы в легких	есть	7	39 (0,000-86,588)	0,483 (0,212-1,099)	0,083	0,494 (0,207-1,180)	0,112
	нет	197	11,23 (9,754-12,706)				
Метастазы в отдален-ных лимфо-узлах	есть	144	11,93 (9,982-13,978)	0,996 (0,716-1,387)	0,983	0,911 (0,523-1,589)	0,744
	нет	60	9,93 (8,310-11,550)				
Канцеро-матоз брюшины	есть	137	11,53 (9,331-13,729)	0,943 (0,688-1,294)	0,717	0,977 (0,622-1,535)	0,920
	нет	67	11,37 (9,274-13,466)				
Асцит клинически определяе-мый	есть	41	14,53 (8,891-20,169)	0,941 (0,653-1,358)	0,746	0,976 (0,626-1,522)	0,915
	нет	163	10,8 (9,443-12,157)				

Продолжение таблицы 36

Режим	FLOT	102	10,43 (7,865-12,995)	0,798 (0,592-1,077)	0,141	0,704 (0,515-0,963)	**0,028**
	FFIROX	102	11,93 (9,743-14,117)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; МФА – многофакторный анализ; ОФА – однофакторный анализ; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; FFIROX – FOLFIRINOX.

В качестве независимых факторов благоприятного прогноза ВБП выделен статус ECOG 0 (ОР 0,607, 95%ДИ 0,403-0,859; p=0,005), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,436, 95%ДИ 0,235-0,809; p=0,008), отсутствие метастазов в отдаленных лимфоузлах (ОР 0,485, 95%ДИ 0,264-0,894; p=0,020) (Таблица 37).

Таблица 37 – Оценка влияния клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования по данным однофакторного и многофакторного анализов при химиотерапии первой линии триплетами FOLFIRINOX или FLOT согласно результатам PSM анализа (n=204)

Фактор		n	мВБП, мес. (95%ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Пол:	женщины	93	7,53 (6,929-8,131)	0,871 (0,638-1,187)	0,381	0,893 (0,629-1,267)	0,525
	мужчины	111	7,3 (6,368-8,232				
Возраст	< 65 лет	172	7,5 (6,697-8,303)	0,976 (0,644-1,477)	0,908	0,882 (0,562-1,386)	0,587
	≥ 65 лет	32	7,3 (6,299-8,301)				
ECOG	0	60	9,4 (8,386-10,414)	0,613 (0,438-0,859)	**0,004**	0,597 (0,420-0,850)	**0,004**
	1-2	144	6,6 (5,771-7,429)				
Степень злокачественности	низкая	38	7,5 (5,988-9,012)	0,811 (0,553-1,188)	0,282	0,678 (0,444-1,036)	0,072

Продолжение таблицы 37

	высокая	166	7,3 (6,724-7,876)				
Локализация первичной опухоли	КЭП	43	6,9 (5,516-8,284)	0,932 (0,641-1,356)	0,714	0,894 (0,603-1,325)	0,576
	другие	161	7,5 (6,912-8,088)				
Состояние первичного очага	есть	188	7,13 (6,485-7,775)	0,541 (0,306-0,957)	**0,035**	0,436 (0,235-0,809)	**0,008**
	удален	16	14 (8,302-19,698)				
Количество зон отдаленного метастазирования	1	69	8,37 (6,597-10,143)	0,821 (0,589-1,143)	0,242	0,654 (0,364-1,176)	0,156
	≥2	135	7,17 (6,641-7,699)				
Метастазы в печени	есть	62	6,9 (5,510-8,290)	0,758 (0,542-1,059)	0,105	0,710 (0,462-1,092)	0,119
	нет	142	7,53 (6,503-8,557)				
Метастазы в легких	есть	7	7,67 (4,194-11,146)	0,833 (0,367-1,889)	0,662	0,486 (0,198-1,193)	0,115
	нет	197	7,4 (6,849-7,951)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	144	7,27 (6,735-7,805)	0,821 (0,579-1,164)	0,268	0,485 (0,264-0,894)	**0,020**
	нет	60	8,33 (6,325-10,335)				
Канцероматоз брюшины	есть	137	7,27 (6,620-7,920)	0,964 (0,694-1,341)	0,829	0,640 (0,405-1,011)	0,056
	нет	67	7,5 (6,188-8,812)				

Продолжение таблицы 37

Асцит клинически определяемый	есть	41	7,67 (6,450-8,890)	0,864 (0,593-1,261)	0,450	0,928 (0,597-1,44)	0,740
	нет	163	7,3 (6,760-7,840)				
Режим	FLOT	102	6,9 (6,333-7,467)	0,847 (0,615-1,167)	0,311	0,800 (0,571-1,122)	0,196
	FFIROX	102	7,57 (6,861-8,279)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; МФА – многофакторный анализ; ОФА – однофакторный анализ; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; FFIROX – FOLFIRINOX.

3.6 Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов химиотерапии триплетами и дуплетами в первой линии при диссеминированном HER2-негативным раке желудка

При сравнении характеристик лечебных групп, получивших трехкомпонентные режимы и дуплеты, можно отметить сопоставимость групп по половому составу, функциональному статусу пациентов, расположению первичной опухоли в желудке, распределению опухолей по классификации Lauren.

Некоторый дисбаланс выявлен в характеристике гистологических подтипов опухолей: если в группе триплетов опухоли низкой степени злокачественности отмечены у 20,3% пациентов, высокой степени злокачественности – у 79,7%, то в группе дуплетов они составили 29,9% и 70,1% (p=0,031), соответственно (Таблица 38).

Статистически значимые различия выявлены и по ряду характеристик распространенности опухолевого процесса. Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе было у 29,9% пациентов из группы дуплетов и только у 13,1% из группы триплетов (p<0,001).

Таблица 38 – Сравнительные характеристики пациентов, получавших химиотерапию первой линии триплетами или дуплетами

Характеристики	Общая характеристики групп			Характеристики группы PSM		
	Триплеты (n=266)	Дуплеты (n=137)	p	Триплеты (n=101)	Дуплеты (n=101)	p
Возраст, медиана (min-max)	54 (21 – 75)	57 (29-83)		55 (23-75)	56 (30-83)	
Пол, n (%)						
– женщины	122 (45,8)	60 (43,8)	0,693	55 (54,5)	48 (47,5)	0,325
– мужчины	144 (54,1)	77 (56,2)		46 (45,5)	53 (52,5)	
ECOG, n (%)						
0	77 (28,9)	35 (25,5)	0,470	29 (28,7)	24 (23,8)	0,424
1	170 (63,9)	89 (65)	0,834	67 (66,3)	72 (71,2)	0,448
2	19 (7,3)	13 (9,2)	0,470	5 (5)	5 (5)	1,000
Локализация первичного очага, n (%)						
n/N (%)	214/266	111/137	-	79/101 (78,2)	87 (86,1)	-
КЭП	58 (27,1)	31 (27,9)	0,875	23 (29,1)	26 (29,9)	0,913
не КЭП	156 (72,9)	80 (72,1)		56 (70,9)	61 (70,1)	
Степень злокачественности опухоли, n (%)						
Низкая	54 (20,3)	41 (29,9)	**0,031**	25 (24,8)	23 (22,8)	0,741
Высокая	212 (79,7)	96 (70,1)		76 (75,2)	78 (77,2)	
Морфологический подтип по классификации Lauren, n (%)						
n/N (%)	98/266 (36,8%)	51/137 (37,2%)	-	41/101 (40,6)	38/101 (37,6)	-
кишечный	22 (22,4)	14 (27,5)	0,498	10 (24,3)	11 (28,9)	0,817
диффузный	62 (63,3)	29 (56,9)	0,447	27 (65,9)	22 (57,9)	0,412
смешанный	10 (10,2)	4 (7,8)	0,775	2 (4,9)	3 (7,9)	1,000
неклассифицируемый	4 (4,1)	4 (7,8)	0,452	2 (4,9)	2 (5,3)	1,000
Радикальное удаление первичной опухоли в анамнезе, n (%)	35 (13,1)	41 (29,9)	**<0,001**	23 (22,8)	22 (21,8)	0,866

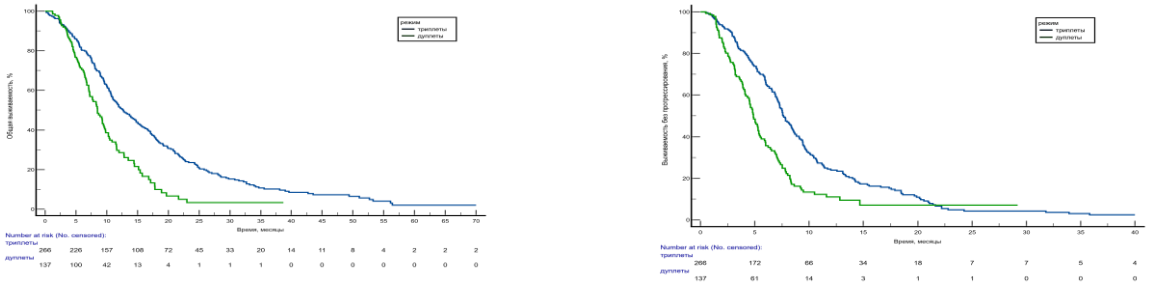
Продолжение таблицы 38

Количество зон отдаленного метастазирования, n (%):						
1	81 (30,5)	66 (48,2)	**<0,001**	37 (36,6)	49 (48,5)	0,087
2	91 (34,2)	48 (35)	0,869	39 (38,6)	36 (35,6)	0,662
3 и более	94 (35,3)	23 (16,7)	**<0,001**	25 (24,7)	16 (15,9)	0,116
Зоны отдаленного метастазирования, n (%):						
– отдаленные лимфатические узлы	187 (70,3)	62 (45,3)	<0,001	54 (53,5)	53 (52,5)	0,612
– брюшина	172 (64,7)	70 (51,1)	**0,008**	54 (53,5)	58 (57,4)	0,571
– асцит	56 (21,1)	3 (2,2)	**<0,001**	5 (5)	3 (3)	0,721
– печень	88 (33)	55 (40,1)	0,16	41 (40,6)	33 (32,7)	0,243
– яичники	41/122 (33,6)	15/60 (25)	0,22	15/55 (27,3)	11/48 (22,9)	
– плеврит	14 (5,3)	10 (7,3)	0,413	8 (7,9)	3 (3)	0,216
– легкие	10 (3,8)	11 (8)	0,068	6 (5,9)	4 (4)	0,748
– мягкие ткани	8 (3)	6 (4,4)	0,477	7 (6,9)	3 (3)	0,333
– кости	4 (1,5)	8 (5,8)	**0,029**	3 (3)	4 (4)	1,000
– другое	2 (0,8)	1 (0,7)	1,000	-	-	-
Количество проведенных циклов ХТ, n (%)						
– 1-3	42 (15,8)	22 (16,1)	0,944	16 (15,8)	14 (13,9)	0,692
– 4-6	66 (24,8)	29 (21,2)	0,415	21 (20,8)	21 (20,8)	1,000
– 7-9	158 (59,4)	86 (62,7)	0,511	64 (63,4)	66 (65,3)	0,769
Причины прекращения лечения, n (%)	223/266 (83,8)	105/137 (76,6)		95/101(94,0)	75/101 (74,3)	
– плановое	144 (54,1)	61 (58,1)	0,068	66 (69,5)	46 (61,3)	0,266
– прогрессирование процесса	65 (24,4)	37 (35,2)	0,574	24 (25,3)	24 (32)	0,333
– токсичность	6 (2,3)	2 (1,9)	0,722	3 (3,1)	1 (1,3)	0,633
– другие	8 (3)	5 (4,8)	0,729	2 (2,1)	4 (5,4)	0,410
Число (%) больных, получивших последующие линии терапии	141 (53,2)	61 (44,5)	0,107	53/77 (68,8)	43/65 (66,2)	0,734

Наличие 1 зоны отдаленного метастазирования зарегистрировано у 48,2% пациентов в группе дуплетов и у 30,5% в группе триплетов (p<0,001), в то время как 3 зоны отдаленного метастазирования и более отмечены у 35,3% больных из группы триплетов и в 2 раза реже (у 16,7%, p<0,001) в группе дуплетов. По сравнению с группой дуплетов в группе триплетов значимо больше была доля больных с метастатическим поражением отдаленных лимфоузлов (70,3% против 45,3%, p<0,001), брюшины (64,7% против 51,1%), наличием асцита (21,1% против 2,2%, p<0,001), доля пациентов с локализацией метастазов в костях была меньше (1,5% против 5,8%, p=0,029). Первая линия лечения была завершена в соответствии с планом у 58,1% пациентов в группе дуплетов и у 54,1% в группе триплетов, различие имело тенденцию к статистической значимости (p=0,068). Медиана наблюдения была значимо больше в группе триплетов, чем в группе дуплетов: 47,13 мес. и 14,23 мес. (p<0,001).

По характеристике лечения обе группы были сопоставимы.

Сравнительный анализ выявил статистически значимое преимущество триплетов как по ОВ (ОР 0,522, 95%ДИ 0,408-0,668; p<0,0001), так и по ВБП (ОР 0,545, 95%ДИ 0,431-0,689; p<0,0001). Кривые выживаемости представлены на рисунке 7.



А. Б.

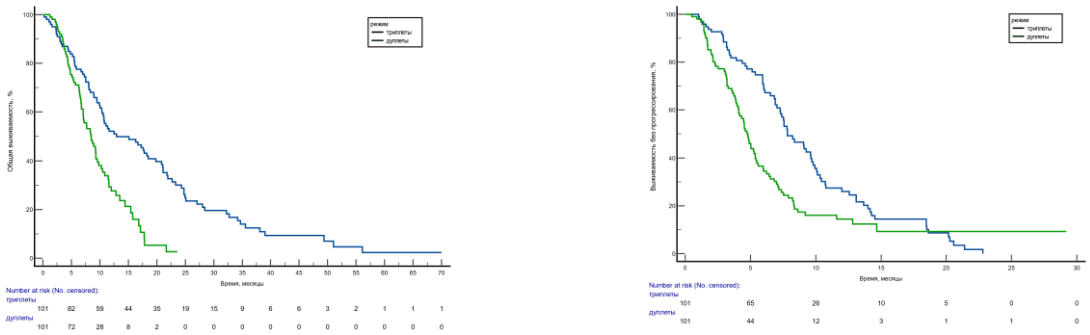
А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

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

Медиана ОВ при лечении триплетами составила 12,63мес. (95%ДИ 10,488-14,772), при применении дуплетов – 8,5мес. (95%ДИ 7,161-9,839), медианы ВБП – 7,63мес. (95%ДИ 10,488-14,772) и 4,87мес. (95%ДИ 4,298-5,442), соответственно.

Для PSM анализа отобрана 101 пара пациентов, вошедших в группы сравнения, которые были сбалансированы по основным клинико-морфологическим характеристикам, распространенности процесса (см. таблицу 38).

Проведенный сравнительный PSM анализ подтвердил преимущество триплетов по сравнению с результатами назначения дуплетов в ХТ 1-й линии и по ОВ (ОР 0,457 95%ДИ 0,319-0,656; p<0,001) (Рисунок 8А), и по ВБП (ОР 0,579, 95%ДИ 0,422-0,796; p<0,001) (Рисунок 8Б).



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 8 – Кривые выживаемости в результате применения в 1-й линии лечения триплетов или дуплетов при PSM анализе

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.

3.6.1 Результаты сравнительного подгруппового анализа выживаемости в группе триплетов и дуплетов

С целью выделения подгрупп пациентов, получивших максимальную пользу от назначения триплетов по сравнению с дуплетами, проведен подгрупповой анализ ВБП и ОВ. Различие является статистически значимым при значении p<0,05.

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 (Таблица 39).

Таблица 39 – Результаты сравнительного подгруппового анализа общей выживаемости пациентов с диссеминированным раком желудка при химиотерапии триплетами или дуплетами в первой линии лечения

Фактор	Триплет мОВ, мес. (95%ДИ) (n=101)	Дуплет мОВ, мес. (95%ДИ) (n=101)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	10,43 (8,792-12,068)	5,03 (2,282-7,778)	0,291 (0,144-0,59)	**0,001**
Статус ECOG 1	7,03 (6,259-7,801)	4,8 (3,976-5,624)	0,724 (0,495-1,06)	0,097
Статус ECOG 2	5,13 (2,495-7,765)	4,07 (3,34-4,8)	0,350 (0,067-1,83)	0,214
Мужчины	8,37 (5,796-10,944)	4,6 (3,303-5,897)	0,617 (0,39-0,972)	**0,038**
Женщины	7,83 (6,279-9,381)	4,83 (4,306-5,354)	0,508 (0,32-0,802)	**0,004**
Возраст < 65 лет	7,83 (6,242-9,418)	4,53 (3,787-5,273)	0,542 (0,382-0,77)	**0,001**
Возраст ≥ 65 лет	9,6 (6,785-12,415)	4,83 (3,979-5,681)	0,790 (0,37-1,697)	0,547
Опухоли низкой степени злокачественности	7,03 (4,507-9,553)	6,23 (3,522-8,938)	1,147 (0,61-2,146)	0,669
Опухоли высокой степени злокачественности	8,37 (6,644-10,096)	4,53 (3,781-5,279)	0,465 (0,32-0,675)	**<0,001**
Lauren кишечный	7,83 (7,078-8,582)	5,6 (3,036-8,164)	0,419 (0,146-1,20)	0,106
Lauren диффузный	8,37 (5,997-10,743)	4,1 (2,572-5,628)	0,335 (0,176-0,64)	**0,001**
Опухоль в зоне КЭП	6,53 (3,639-9,421)	4,53 (4,368-4,692)	0,820 (0,44-1,528)	0,532
Опухоль в желудке	9,07 (7,576-10,564)	5,03 (3,894-6,166)	0,483 (0,33-0,706)	**<0,001**
Первичный очаг не удален	7,53 (6,563-8,497)	4,6 (3,928-5,272)	0,526 (0,36-0,765)	**0,001**
Первичный очаг удален	10,07 (9,092-11,048)	6,43 (3,276-9,584)	0,735 (0,377-1,43)	0,365
Mts* в печени есть	7,57 (5,555-9,585)	3,73 (2,501-4,959)	0,375 (0,22-0,647)	**<0,001**
Mts* в печени нет	8,23 (6,492-9,968)	5,37 (4,256-6,484)	0,668 (0,445-1,00)	0,051
Mts* в легких есть	NA	4,83 (4,309-5,351)	NA	NA
Mts* в легких нет	7,83 (6,305-9,355)	3,17 (1,622-6,718)	0,599 (0,433-0,83)	**0,002**
Mts* в яичниках есть	8,23 (6,580-9,880)	5,23 (4,636-5,824)	0,616 (0,436-0,87)	**0,006**

Продолжение таблицы 39

Mts* в яичниках нет	7,83 (6,409-9,251)	4,8 (4,316-5,284)	0,576 (0,42-0,796)	**0,001**
Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	7,83 (6,837-8,823)	4,5 (3,227-5,773)	0,644 (0,417-0,99)	**0,046**
Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	9,1 (6,472-11,728)	4,83 (4,343-5,317)	0,439 (0,264-0,73)	**0,002**
Асцит есть	NA	5,43 (1,861-8,999)	NA	NA
Асцита нет	7,83 (6,121-9,539)	4,73 (4,255-5,205)	0,593 (0,430-0,817)	**0,001**
Канцероматоз брюшины есть	7,83 (6,702-8,958)	4,9 (4,536-5,264)	0,582 (0,368-0,92)	**0,020**
Канцероматоза брюшины нет	8,37 (6,184-10,556)	4,53 (3,479-5,581)	0,538 (0,34-0,849)	**0,008**
Зона mts #= 1	9,1 (6,959-11,241)	5,37 (3,902-6,838)	0,601 (0,368-0,98)	**0,041**
Зоны mts# > 1	7,8 (7,179-8,421)	4,1 (3,131-5,069)	0,512 (0,332-0,79)	**0,002**
Зоны mts# > 2	6,1 (4,772-7,428)	5,43 (4,709-6,151)	0,887 (0,385-2,04)	0,777

Примечание: Mts* – метастазы; mts#– метастазирование; мОВ – медиана общей выживаемости; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

Согласно результатам подгруппового анализа, представленным в таблице 40, применение триплетов по сравнению с дуплетами в 1-й линии лечения больных дРЖ статистически значимо увеличивает ВБП у пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG=0 (ОР 0,291, 95%ДИ 0,144-0,589; p<0,001), моложе 65 лет (ОР 0,542, 95%ДИ 0,144-0,589; p<0,001), при опухолях высокой степени злокачественности (ОР 0,465, 95%ДИ 0,320-0,675; p<0,001), при диффузном подтипе по классификации Lauren (ОР 0,335, 95%ДИ 0,176-0,640; p=0,001), при 1 зоне отдаленного метастазирования (p<0,001), при наличии (p<0,001) первичной опухоли, метастазов в печени (при наличии – p<0,001), как при наличии, так и при отсутствии канцероматоза брюшины (p<0,001), поражения отдаленных лимфоузлов (p<0,001), вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов в яичниках, при отсутствии метастазов в легких (p<0,001). Выживаемость без прогрессирования при назначении триплетов или дуплетов не имела значимых различий при функциональном статусе пациентов по шкале ECOG 1 и 2, при опухолях низкой степени злокачественности, при наличии метастазов в легких, при наличии более 1 зоны метастазирования (Таблица 40).

Таблица 40 – Результаты сравнительного подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования пациентов с диссеминированным раком желудка при химиотерапии триплетами или дуплетами в первой линии лечения

Фактор	Триплет мВБП, мес. (95%ДИ) (n=101)	Дуплет мВБП, мес. (95%ДИ) (n=101)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG 0	10,43 (8,792-12,068)	5,03 (2,282-7,778)	0,291 (0,144-0,589)	**0,001**
Статус ECOG 1	7,03 (6,259-7,801)	4,8 (3,976-5,624)	0,724 (0,495-1,060)	0,097
Статус ECOG 2	5,13 (2,495-7,765)	4,07 (3,34-4,8)	0,350 (0,067-1,833)	0,214
Мужчины	8,37 (5,796-10,944)	4,6 (3,303-5,897)	0,617 (0,391-0,972)	**0,038**
Женщины	7,83 (6,279-9,381)	4,83 (4,306-5,354)	0,508 (0,321-0,802)	**0,004**
Возраст < 65 лет	7,83 (6,242-9,418)	4,53 (3,787-5,273)	0,542 (0,382-0,769)	**0,001**
Возраст ≥ 65 лет	9,6 (6,785-12,415)	4,83 (3,979-5,681)	0,790 (0,368-1,697)	0,547
Опухоли низкой степени злокачественности	7,03 (4,507-9,553)	6,23 (3,522-8,938)	1,147 (0,612-2,146)	0,669
Опухоли высокой степени злокачественности	8,37 (6,644-10,096)	4,53 (3,781-5,279)	0,465 (0,320-0,675)	**<0,001**
Lauren кишечный	7,83 (7,078-8,582)	5,6 (3,036-8,164)	0,419 (0,146-1,202)	0,106
Lauren диффузный	8,37 (5,997-10,743)	4,1 (2,572-5,628)	0,335 (0,176-0,640)	**0,001**
Опухоль в зоне КЭП	6,53 (3,639-9,421)	4,53 (4,368-4,692)	0,820 (0,440-1,528)	0,532
Опухоль в желудке	9,07 (7,576-10,564)	5,03 (3,894-6,166)	0,483 (0,331-0,706)	**<0,001**
Первичный очаг не удален	7,53 (6,563-8,497)	4,6 (3,928-5,272)	0,526 (0,361-0,765)	**0,001**
Первичный очаг удален	10,07 (9,092-11,048)	6,43 (3,276-9,584)	0,735 (0,377-1,431)	0,365
Mts* в печени есть	7,57 (5,555-9,585)	3,73 (2,501-4,959)	0,375 (0,217-0,647)	**<0,001**
Mts* в печени нет	8,23 (6,492-9,968)	5,37 (4,256-6,484)	0,668 (0,445-1,001)	0,051
Mts* в легких есть	NA	4,83 (4,309-5,351)	NA	NA
Mts* в легких нет	7,83 (6,305-9,355)	3,17 (1,622-6,718)	0,599 (0,433-0,830)	**0,002**
Mts* в яичниках есть	8,23 (6,580-9,880)	5,23 (4,636-5,824)	0,616 (0,436-0,870)	**0,006**
Mts* в яичниках нет	7,83 (6,409-9,251)	4,8 (4,316-5,284)	0,576 (0,422-0,796)	**0,001**

Продолжение таблицы 40

Mts* в отдаленных лимфоузлах есть	7,83 (6,837-8,823)	4,5 (3,227-5,773)	0,644 (0,417-0,993)	**0,046**
Mts* в отдаленных лимфоузлах нет	9,1 (6,472-11,728)	4,83 (4,343-5,317)	0,439 (0,264-0,730)	**0,002**
Асцит есть	NA	5,43 (1,861-8,999)	NA	NA
Асцита нет	7,83 (6,121-9,539)	4,73 (4,255-5,205)	0,593 (0,430-0,817)	**0,001**
Канцероматоз брюшины есть	7,83 (6,702-8,958)	4,9 (4,536-5,264)	0,582 (0,368-0,920)	**0,020**
Канцероматоза брюшины нет	8,37 (6,184-10,556)	4,53 (3,479-5,581)	0,538 (0,341-0,849)	**0,008**
Зона mts #= 1	9,1 (6,959-11,241)	5,37 (3,902-6,838)	0,601 (0,368-0,980)	**0,041**
Зоны mts# > 1	7,8 (7,179-8,421)	4,1 (3,131-5,069)	0,512 (0,332-0,788)	**0,002**
Зоны mts# > 2	6,1 (4,772-7,428)	5,43 (4,709-6,151)	0,887 (0,385-2,040)	0,777

Примечание: MTS* – метастазы; mts# – метастазирование; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

3.6.2 Результаты однофакторного и многофакторного анализов выживаемости пациентов с диссеминированным раком желудка при химиотерапии первой линии триплетами или дуплетами

Однофакторный анализ показал положительную ассоциацию с ОВ таких характеристик, как функциональный статус ECOG 0 (ОР 0,649, 95%ДИ 0,453-0,930; p=0,019), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,472, 95%ДИ 0,315-0,708; p<0,001, назначение триплетов в 1-й линии лечения (ОР 0,457, 95%ДИ 0,319-0,656; p<0,001 (Таблица 41).

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).

Таблица 41 – Оценка влияния клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторного и многофакторного анализов при лечении триплетами или дуплетами в первой линии согласно результатам PSM анализа (n=202)

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	ОФА ОР (95%ДИ)	p	МФА ОР (95%ДИ)	p
Пол	женщины	103	10,27 (8,845-11,695)	0,899 (0,656-1,233)	0,509	0,994 (0,701-1,409)	0,972
	мужчины	99	10,03 (8,043-12,017)				
Возраст	< 65 лет	168	10,03 (8,345-11,715)	0,787 (0,519-1,194)	0,260	0,922 (0,59-1,44)	0,721
	≥ 65 лет	34	10,5 (7,898-13,102)				
Статус ECOG	0	53	12,93 (5,435-20,425)	0,649 (0,453-0,930)	**0,019**	0,67 (0,459-0,979)	**0,038**
	1-2	149	9,2 (7,871-10,529)				
Степень злокачественности	низкая	48	12 (7,659-16,341)	0,828 (0,572-1,200)	0,319	0,746 (0,504-1,104)	0,143
	высокая	154	9,57 (8,197-10,943)				
Локализация первичного очага	КЭП	49	7,53 (5,607-9,453)	0,703 (0,487-1,014)	0,059	0,676 (0,457-0,998)	**0,049**
	не КЭП	153	10,8 (9,421-12,179)				
Состояние первичного очага	есть	157	8,97 (7,904-10,036)	0,472 (0,315-0,708)	**<0,001**	0,425 (0,275-0,656)	**<0,001**
	удален	45	19,83 (14,556-25,104)				

Продолжение таблицы 41

Количество зон отдаленного метастазирования	1	86	10,87 (7,421-14,319)	0,826 (0,599-1,139)	0,243	0,627 (0,42-1,028)	0,066
	≥2	116	9,8 (7,922-11,678)				
Метастазы в печени	есть	74	9,5 (6,002-12,998)	0,963 (0,694-1,337)	0,821	0,835 (0,528-1,318)	0,438
	нет	128	10,37 (9,072-11,668)				
Метастазы в легких	есть	10	10,27 (8,947-11,593)	0,668 (0,329-1,335)	0,263	0,496 (0,225-1,092)	0,082
	нет	192	9,5 (5,838-13,162)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	107	10,7 (9,022-12,378)	0,930 (0,678-1,275)	0,653	0,887 (0,559-1,408)	0,612
	нет	95	9,3 (7,700-10,900)				
Канцероматоз брюшины	есть	112	9,8 (8,734-10,866)	0,902 (0,656-1,238)	0,522	0,813 (0,51-1,294)	0,382
	нет	90	10,73 (8,267-13,193)				
Асцит клинически определяемый	есть	8	10,27 (8,983-11,557)	0,752 (0,308-1,839)	0,533	0,564 (0,223-1,427)	0,227
	нет	194	21,03 (5,540-36,520)				
Режим	дуплеты	101	8,47 (6,623-10,317)	0,457 (0,319-0,656)	**<0,001**	0,44 (0,299-0,647)	**<0,001**
	триплеты	101	12,93 (6,727-19,133)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; МФА – многофакторный анализ; ОФА – однофакторный анализ; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал

При однофакторном анализе (Таблица 42) с позитивным влиянием на ВБП были ассоциированы такие факторы, как функциональный статус по шкале ECOG 0 (ОР 0,690, 95%ДИ 0,486-0,980; p=0,038), отсутствие первичной опухоли (ор 0,577, 95% ДИ 0,396-0,842; p=0,004) и назначение триплетов в ХТ 1-й линии (ОР 0,579, 95%ДИ 0,422-0,796; p<0,001). При многофакторном анализе те же факторы выделены в качестве независимых факторов благоприятного прогноза ВБП: статус ECOG 0 (ОР 0,639, 95%ДИ 0,44-0,9274 p=0,018), отсутствие первичной опухоли (ОР 0,474, 95%ДИ 0,306-0,734; p<0,001) и назначение триплетов в ХТ 1-й линии (ОР 0,521, 95%ДИ 0,366-0,741; p<0,001).

Таблица 42 – Влияние клинико-морфологических факторов на выживаемость без прогрессирования по данным однофакторного и многофакторного анализов при лечении триплетами или дуплетами в первой линии. Объединенная группа триплетов и дуплетов по результатам PSM анализа (n=202)

Фактор		n	мВБП, мес. (95%ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG	0	53	8,23 (6,284-10,18)	0,690 (0,486-0,98)	**0,038**	0,639 (0,44-0,927)	**0,018**
	1-2	149	5,5 (4,855-6,145)				
Пол	женщины	103	6,1 (4,524-7,676)	0,926 (0,676-1,268)	0,633	0,787 (0,56-1,105)	0,167
	мужчины	99	6,23 (4,936-7,524)				
Возраст	< 65 лет	168	6 (4,914-7,086)	0,843 (0,560-1,270)	0,415	0,675 (0,431-1,056)	0,085
	≥ 65 лет	34	7,4 (5,566-9,234)				
Степень злокачественности	низкая	48	7 (5,097-8,903)	0,964 (0,673-1,381)	0,841	0,972 (0,659-1,434)	0,887
	высокая	154	6 (4,970-7,030)				

Продолжение таблицы 42

Локализация первичного очага	КЭП	49	4,73 (4,352-5,108)	0,865 (0,604-1,239)	0,429	0,861 (0,59-1,257)	0,439
	не КЭП	153	7 (5,962-8,038)				
Состояние первичного очага	есть	157	5,43 (4,629-6,231)	0,577 (0,396-0,842)	**0,004**	0,474 (0,306-0,734)	**<0,001**
	удален	45	9,07 (6,91-11,229)				
Количество зон отдаленного метастазирования	1	86	6,83 (5,592-8,068)	0,857 (0,625-1,176)	0,340	0,77 (0,491-1,208)	0,255
	≥2	116	5,93 (4,666-7,194)				
Метастазы в печени	есть	74	5,93 (4,617-7,243)	0,804 (0,585-1,106)	0,180	0,822 (0,53-1,275)	0,381
	нет	128	6,83 (5,694-7,966)				
Метастазы в легких	есть	10	4,6 (1,842-7,358)	0,833 (0,424-1,637)	0,596	0,727 (0,344-1,54)	0,405
	нет	192	6,43 (5,469-7,391)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	107	6,03 (4,826-7,234)	0,949 (0,696-1,296)	0,743	0,757 (0,488-1,173)	0,212
	нет	95	6,83 (5,156-8,504)				
Канцероматоз брюшины	есть	112	6,03 (4,613-7,447)	0,974 (0,711-1,335)	0,872	0,862 (0,551-1,35)	0,517
	нет	90	6,43 (5,311-7,549)				

Продолжение таблицы 42

Асцит клинически значимый	есть	8	6,03 (4,988-7,072)	0,574 (0,212-1,550)	0,273	0,526 (0,186-1,487)	0,226
	нет	194	7,8 (2,04-13,558)				
Режим	дуплеты	101	4,8 (4,316-5,284)	0,579 (0,422-0,796)	**<0,001**	0,521 (0,366-0,741)	**<0,001**
	триплеты	101	7,83 (6,409-9,251)				

Примечание: мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МФА – многофакторный анализ; ОФА – однофакторный анализ; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал.

3.6.3 Обсуждение полученных результатов

Эффективность комбинации FOLFIRINOX при дРЖ изучена мало. При назначении режима FOLFIRINOX в 1-й линии лечения 139 пациентов с дРЖ в нашем исследовании ЧОО составила 49,7% при 2,2% полных регрессий, контроль заболевания – 92,1%, мВБП – 8,33 мес., мОВ – 13,7 мес. Обращает на себя внимание низкая частота прогрессирования болезни, составившая только 7,9%. Полученные данные несколько отличаются от представляемых нами ранее при промежуточных анализах: при предварительном анализе, включавшем 27 пациентов, ЧОО была 56,5%, мВБП – 8,7 мес. [25], при увеличении числа пациентов до 108 – ЧОО составила 52,8%, мВБП – 7,83 мес., но мОВ была выше – 16,8 мес. [227]. Увеличение числа пациентов сопровождается некоторым снижением ЧОО и мОВ, но мВБП остается на одном уровне, подобные колебания объясняются различной численностью групп и незначительными различиями в долевом соотношении характеристик пациентов, что побудило нас к продолжению набора в исследование и увеличению численности группы пациентов. Наше исследование является наиболее крупным из всех, посвященных изучению эффективности и токсичности режима FOLFIRINOX при дРЖ в 1-й линии. Работы, существующие в литературе, включают от 11 до 63 пациентов, представленная в них ЧОО колеблется в широких пределах (от 33 до 67%), мВБП (от 7,3 мес. до 9,6 мес.), что в целом сопоставимо с результатами нашего исследования. Полученная нами мОВ также схожа с опубликованными данными, согласно которым мОВ колеблется в пределах; 10,2 – 15,5 мес., как показано в таблице 3. Исследования Chiesa et al. [290], Lee et al. [328], Park et al. [172], применяли аналогичный нашему режим FOLFIRINOX с незначительной разницей в дозах иринотекана и 5-ФУ и получили сходные данные: ЧОО – 67%, 66,7%, 61%, мВБП – 8,2 мес., 9,6 мес., 8,4 мес., мОВ – 10,2 мес., 14,8 мес.,

15,5 мес., соответственно. Cao et al. [327], использовал более интенсивный режим FOLFOXIRI, но интенсификация 5-ФУ не привела к существенному повышению результатов лечения: ЧОО – 63,3%, мВБП – 7,3 мес. и мОВ – 11,9 мес., на основании чего можно утверждать, что незначительное снижение дозы 5-ФУ в нашей работе не влияет на конечную эффективность комбинации. Одногодичная выживаемость в исследовании Cao et al. [327] составила 42,9%, тогда как в нашем исследовании – 53,2%.

В нашем исследовании при однофакторном анализе по определению клинико-морфологических признаков, влияющих на ОВ при ХТ в режиме FOLFIRINOX, в качестве неблагоприятных факторов прогноза идентифицировано два фактора. Одним из них была обширная распространенность опухолевого процесса (ОР 0,61, 95%ДИ 0,409-0,908; p=0,014): при наличии 2-х и более анатомических областей отдаленного метастазирования ОВ была значимо ниже, чем при локализации отдаленных метастазов только в одной зоне. В анализируемой группе 2 зоны отдаленного метастазирования и более выявлены у большинства (69,2%) пациентов, из них в 33,2% отмечены 3 зоны и более. Частота локализации отдаленных метастазов в 1 анатомической области составила только 30,8%. Несмотря на преобладание пациентов с обширной диссеминацией опухоли, полученная мОВ – 13,37 мес. (95%ДИ 10,267-16,473), вполне сопоставима с аналогичным параметром, полученным при исследовании режима FLOT в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ и представленным в таблице 3. Однако прогностическое значение этого фактора не было подтверждено результатами многофакторного анализа (ОР 0,618, 95%ДИ 0,328-1,168, p=0,138).

Еще одним фактором неблагоприятного прогноза ОВ, идентифицированным при однофакторном анализе (ОР 0,649, 95%ДИ 0,431-0,979; p=0,038), стало исходное наличие асцита, независимое прогностическое значение которого не подтверждено результатами многофакторного анализа (ОР 0,747, 95%ДИ 0,435-1,285; p=0,292). Следует отметить, что в ряде зарубежных работ наличие асцита выделено в качестве независимого неблагоприятного прогностического фактора ОВ [110, 343, 350, 353]**.** Возможной причиной **о**тсутствия прогностической значимости асцита по данным многофакторного анализа в нашем исследовании может быть значительная разница в численности групп: с наличием асцита – 31 пациент, без асцита – 108.

Одним из наиболее частых независимых факторов прогноза ОВ по данным разных авторов является функциональный статус пациента, оцениваемый по шкале ECOG [92, 110, 343, 347, 404]**.** Согласно результатам многофакторного анализа, именно этот параметр стал единственным независимым прогностическим фактором ОВ при ХТ в режиме FOLFIRINOX, определяя благоприятный прогноз ОВ у пациентов с исходным статусом ECOG 0-1 по сравнению с больными с исходным статусом ECOG 2 (ОР 0,464, 95%ДИ 0,236-0,914; p=0,026),

что еще раз подчеркивает важность этого параметра для назначения трехкомпонентного режима.

В результате проведенного однофакторного и многофакторного анализов факторов, ассоциированных с ВБП для режима FOLFIRINOX, мы не выявили.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинации FOLFIRINOX в 1-й линии лечения пациентов с дРЖ. Одногодичная выживаемость составила 53,2%, что соответствовало принятой нами статистической гипотезе (увеличение одногодичной выживаемости до 50%). Полученные результаты стали основанием для организации рандомизированного исследования III фазы по сравнению эффективности режимов FOLFIRINOX и mFOLFOX6 в 1-й линии ХТ при диссеминированном раке желудка, результаты которого будут представлены в ближайшее время.

Первая линия ХТ в режиме FLOT в нашем исследовании была назначена 127 пациентам. ЧОО составила 34,7%, при 1,6% полных регрессий, частота контроля заболевания – 85,8% (несколько ниже, чем в группе FOLFIRINOX: 92,1%), частота прогрессирования болезни – 12,6% (немного выше, чем в группе FOLFIRINOX: 7,9%), частота стабилизации болезни – 51,2%, мВБП – 7,13 мес., мОВ – 11,73 мес., отдаленные результаты были численно меньше, чем в группе FOLFIRINOX (8,33 мес. для группы FLOT и 13,7 мес. для группы FOLFIRINOX), как и результаты долгосрочного наблюдения: 1-годичная и 2-годичная ВБП в группе FLOT– 11,8% и 1,6%, в группе FOLFIRINOX – 24,5% и 4,3%, 1-, 2–, 3 – годичная ОВ в группе FLOT – 43,3%, 14,2%, 6,3%, в группе FOLFIRINOX – 53,2%, 23,7%, 7,9%.

Полученные результаты исследования показали, что 1-годичная выживаемость при назначении режима FLOT в первой линии лечения пациентов с дРЖ не достигла запланированных 50%, хотя и была близка к ней, составляя 43,3%. Тем не менее, результат исследования следует признать негативным.

Полученные данные сопоставимы с данными ретроспективных анализов эффективности триплетов с доцетакселом, представленных в литературе [120, 248, 280, 400], в которых мВБП колеблется в широком диапазоне: 5,6–9,7 мес., мОВ – от 9,0 до 14,9 мес.

Основная масса пациентов данной лечебной группы находилась в удовлетворительном общем состоянии: ECOG 0-1 у 92,9% больных, но по внутренней структуре отличалась от группы FOLFIRINOX: по сравнению с группой FOLFIRINOX доля пациентов со статусом ECOG 0 была значимо меньше (22,8% против 34,5%, p=0,036), доля пациентов со статусом ECOG 1 – значимо больше (70,1% против 58,3%, соответственно, p=0,045), различий в локализации первичного очага, по морфологической структуре опухоли, распространенности злокачественного поражения и частоте метастатического поражения различных зон не выявлено. Как и при режиме FOLFIRINOX, у пациентов, получивших режим FLOT,

преобладали опухоли высокой степени злокачественности и обширная распространенность опухолевого процесса: исходно диссеминированное заболевание с неудаленной первичной опухолью было у 93,6% больных, при режиме FOLFIRINOX – у 83,5 %.

Согласно результатам однофакторного анализа, факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом ОВ, стали такие факторы, как наличие первичной опухоли: ОР 0,42, 95%ДИ 0,211-0,837; p=0,011 (мОВ – 10,33 мес., по сравнению с 27,07 мес. в случае ее удаления) и наличие метастазов в печени: ОР 0,531, 95%ДИ 0,345-0,819 (мОВ 7,63 мес. против 13,93 мес. при отсутствии метастазов в печени), последний утратил свою значимость при многофакторном анализе. При многофакторном анализе в качестве независимых .прогностических факторов ОВ идентифицировано состояние первичной опухоли (ОР 0,399, 95%ДИ 0,192-0,829; p=0,014) при благоприятном прогнозе в случае удаления первичного очага, а также исходный статус по шкале ECOG 0-1 по сравнению с ECOG 2(ОР 0,4, 95%ДИ 0,172-0,930; p=0,033), что как и при режиме FOLFIRINOX свидетельствует о значимости этого параметра в качестве показания для назначения триплетов. Неблагоприятное прогностическое значение неудаленной первичной опухоли для ОВ свидетельствует о более благоприятном прогнозе заболевания при метастазирующем после радикального лечения процессе с отсутствием выраженного негативного влияния первичной опухоли на организм по сравнению с исходно диссеминированным процессом IV стадии. Неблагоприятное прогностическое значение наличия первичной опухоли отмечено в работе Koo et al. **[347].**

Так же как и для режима FOLFIRINOX, для комбинации FLOT наличие асцита не явилось значимым фактором прогноза ОВ.

В результате проведения однофакторного анализа по определению клинико-морфологических признаков, влияющих на ВБП при 1-й линии ХТ в режиме FLOT, в качестве значимого неблагоприятного прогностического фактора идентифицирован функциональный статус пациента ECOG>1 (ОР 0,296, 95%ДИ 0,125-0,697; p=0,003), при мВБП 5,13 мес. по сравнению с мВБП 7,17 мес. у пациентов со статусом ECOG 0-1. В результате многофакторного анализа в качестве независимых факторов благоприятного прогноза ВБП выделено отсутствие первичной опухоли (ОР 0,448, 95%ДИ 0,210-0,957; p=0,038) и отсутствие метастазов в печени (ОР 0,531, 95%ДИ 0,289-0,976; p=0,042). Напомним, что для режима FOLFIRINOX значимых факторов неблагоприятного прогноза ВБП выделить не удалось.

При лечении в режиме FLOT значимо (p<0,001) меньшая доля пациентов (54,3%) получила полное количество запланированных циклов ХТ по сравнению с режимом FOLFIRINOX. Причиной могла стать более высокая частота прогрессирования болезни, которое почти в 2 раза чаще было причиной прекращения лечения при режиме FLOT (у 40,2% пациентов), чем при режиме FOLFIRINOX (у 21,4% больных) и различие имело явную

тенденцию к статистической значимости. Раннее прогрессирование заболевания также чаще фиксировали при режиме FLOT, чем при режиме FOLFIRINOX: 1-3 лечебных цикла в режиме FLOT получили 21,3% пациентов, в режиме FOLFIRINOX – 10,8% (p=0,019). На результатах лечения могли сказаться различия в базовых характеристиках включенных пациентов, указанных выше (различия по структуре статуса ECOG 0-1 и соотношение метастатического или исходно диссеминированного РЖ), возможен также субъективизм врачей при оценке функционального статуса пациента, агрессивности течения заболевания и прогноза продолжительности жизни.

Платино-фторпиримидиновые дуплеты в нашем исследовании получило 137 пациентов с дРЖ. При сопоставлении характеристик больных, получавших лечение платино-фторпиримидиновыми дуплетами и в режимах FOLFIRINOX, FLOT обращает на себя внимание тот факт, что пациенты в группе дуплетов были в целом несколько старше по возрасту (29-83 г., медиана 57 лет) по сравнению с группами FOLFIRINOX (21–75л., медиана 54г.) или FLOT (22-74 г., медиана 53 г.) с наибольшим из трех групп числом пациентов пожилого возраста – 34/24,8% (в группе FOLFIRINOX -22/15,8%, в группе FLOT – 18/14,2%), число больных со статусом по шкале ECOG 0 было численно несколько ниже, частота опухолей высокой степени злокачественности была значимо (p=0,02) ниже (70,1%) чем в группе FOLFIRINOX (82%) и сопоставима с группой FLOT (77,2%). Доля пациентов с удалением первичной опухоли в анамнезе была выше в группе дуплетов (29,9%) по сравнению с группой FOLFIRINOX (16,5%, p=0,009) или FLOT (9,4%, p<0,001), меньше была распространенность процесса: 1 зона отдаленного метастазирования в группе дуплетов была наиболее высокой – 48,2% (в группе FOLFIRINOX – 30,8%, p=0,003; в группе FLOT – 29,9%, p=0,002**),** а частота метастатического поражения 3 анатомических областей почти в 2 раза ниже, чем в других группах – 16,7% (в группе FOLFIRINOX – 33,2%, p=0,002; в группе FLOT – 37,8%, p<0,001), также как и наличие асцита (у 2,2% больных по сравнению с 22,3% и 19,7% для режимов FOLFIRINOX и FLOT соответственно). Наличие неудаленной первичной опухоли было фактором неблагоприятного прогноза выживаемости при режиме FLOT.

Резюмируя сказанное, следует отметить, что в группе дуплетов доля пациентов с менее агрессивным течением болезни, а также доля пациентов пожилого возраста (четвертая часть с максимальным возрастом 83 года) с характерными для этой возрастной подгруппы особенностями была больше, чем в двух других группах. В группах триплетов возраст пациентов не превышал 74–75 лет, и доля пациентов пожилого возраста была значительно меньше.

В результате назначения химиотерапевтических дуплетов в 1-й линии лечения ЧОО составила 31,4% (при 1,5% ПО), что сопоставимо с ЧОО при режиме FLOT, контроль

заболевания – 73%, но численно несколько ниже, чем при лечении FOLFIRINOX (92,1%) или FLOT (85,8%), частота прекращения терапии вследствие прогрессирования заболевания (35,2%) была наиболее высокой из трех лечебных групп: 21,9% (FOLFIRINOX -7,9%, FLOT – 12,6%). Достигнутая при лечении дуплетами мВБП была наименьшей из трех лечебных групп – 4,87 мес. (8,33 и 7,23 мес. при режимах FOLFIRINOX и FLOT), так же как и мОВ – 8,5 мес. по сравнению с 13,7 и 11,73 мес. для режимов FOLFIRINOX и FLOT, соответственно.

При анализе выживаемости по методу Каплан-Майера и ОВ, и ВБП пациентов, получавших ХТ в режимах FOLFIRINOX или FLOT, значимо превосходили результативность дуплетов

При многофакторном анализе в качестве независимого благоприятного прогностического фактора ВБП при лечении дуплетами выделено отсутствие первичной опухоли (ОР 0,541, 0,344–0,850; p=0,008). В отношении ОВ при многофакторном анализе независимыми неблагоприятными прогностическими факторами стала высокая степень злокачественности опухоли (ОР 0,516, 95%ДИ 0,326-0,816; p=0,005), присутствие первичной опухоли желудка (ОР 0,47, 95%ДИ 0,286-0,772; p=0,003), наличие более 1 анатомической зоны отдаленного метастазирования (ОР 0,588, 95%ДИ 0,362-0,956; p=0,032).

Возможно, столь низкие результаты лечения обусловлены преобладающей частотой опухолей высокой степени злокачественности в данной подгруппе (70,1%), более высокой долей лиц пожилого возраста, кроме того, частота назначения 2-й линии лечения составила 44,5%, что было значимо ниже, чем при режиме FOLFIRINOX (56,8%) и сопоставимо с группой FLOT (49,6%). Причиной отказа от проведения 2-й и последующих линий лечения в этой лечебной группе мог являться неудовлетворительный функциональный статус пациента вследствие бурного прогрессирования заболевания или нежелательных явлений на фоне ХТ 1-й линии. Нельзя сбрасывать со счетов и эпидемию COVID-19 и связанные с ней карантинные мероприятия.

Полученные нами отдаленные результаты применения платино-фторпиримидиновых дуплетов в ХТ 1-й линии при дРЖ (ЧОО – 31,4%, мВБП– 4,87 мес. мОВ – 8,5 мес.) ниже данных, опубликованных в литературе в последние годы, когда наиболее популярной стала комбинация FOLFOX. В ретроспективных анализах [145, 400] при назначении режима FOLFOX ЧОО составила 30,2%, мВБП –7,1. и 5,1 мес., мОВ – 10,9 и 10,3 мес.

При применении комбинации цис-платина с капецитабином в 1-й линии лечении, которую в нашем исследовании получало всего 16 (11,7%) пациентов, мВБП и мОВ составили соответственно 5,6 мес. и 10,5 мес. по данным Kang Y.K. et al. [55], в работе Nishikawa et al. [31], – 5,1 мес. и 12,6 мес., что также превышает полученные нами результаты. Напомним, что в отличие от представленных нами исследований рандомизированные исследования включают

пациентов с ECOG 0-1 и небольшое число лиц пожилого возраста, что может служить объяснением различий в полученных результатах.

Учитывая различия в базовых клинико-морфологических характеристиках анализируемых групп, для подтверждения полученных результатов мы провели PSM анализ.

Метод PSM не является абсолютным эквивалентом рандомизации и получаемые результаты могут не совпадать с результатами аналогичного рандомизированного сравнительного исследования. Но, устраняя дисбаланс в характеристиках сравниваемых групп, позволяет получать результаты, приближенные к результатам рандомизированного исследования. За счет этого данные, полученные в результате сравнительного анализа с помощью метода PSM, являются более достоверными, чем полученные при сравнительном ретроспективном анализе.

Сравнительный ретроспективный анализ показал статистически значимое преимущество трехкомпонентных режимов по сравнению с дуплетами как в отношении ОВ, так и в отношении ВБП. Общая выживаемость пациентов, получавших 1-ю линию ХТ в режиме FOLFIRINOX, была значимо выше (ОР 0,44, 95% ДИ 0,33-0,59; Log-Rank p<0,001) чем при лечении дуплетами при медианах 13,7 мес. (95%ДИ 10,18-17,22) и 8,50 мес. (95%ДИ 7,16-9,84), также как и 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). Аналогичные данные получены и в отношении режима FLOT, назначение которого в 1-й линии ХТ по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами сопровождалось значимым увеличением как ОВ (ОР 0,60, 95%ДИ 0,45-0,81; Log-Rank p<0,001) с медианами 11,73 мес. (95%ДИ 9,45-14,0) и 8,50 мес. (95%ДИ 7,16-9,84), так и ВБП (ОР 0,62 (95%ДИ 0,47-0,83); Log-Rank p<0,001) с медианами 7,13 мес. (95%ДИ 6,43 – 7,83) и 4,87 мес. (95%ДИ 4,3-5,44), соответственно.

Результаты, полученные при проведении сравнительного PSM анализа, подтвердили преимущество трехкомпонентных режимов ХТ 1-й линии режима по сравнению с двухкомпонентными. Общая выживаемость при режиме FOLFIRINOX по сравнению с дуплетами в 1-й линии ХТ была значимо выше (ОР 0,37, 95%ДИ 0,24-0,55; Log-Rank p<0,0001) при медианах 16,30 мес. (95%ДИ 11,08 – 21,52) и 8,93 мес. (95% ДИ 7,41–10,45), также как и ВБП (ОР 0,51, 0,36-0,72;, Log-Rank p<0,0001), медианы – 8,33 (95%ДИ 7,31-9,35) и 4,73 (95% ДИ 5,32 – 5,72) мес., соответственно. При режиме FLOT по сравнению с дуплетами также получено значимое улучшение ОВ (ОР 0,59, 95%ДИ 0,39-0,89; Log-Rank p=0,012) и ВБП (ОР 0,59, 95%ДИ 0,39-0,88; Log-Rank p=0,008). 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.

Следует отметить, что статистическая значимость различий в выживаемости пациентов не только не уменьшилась, но даже увеличилась.

При ретроспективном сравнении отдаленных результатов лечения триплетами FOLFIRINOX и FLOT получена незначительная разница в ОВ в пользу режима FOLFIRINOX (ОР 0,80, 95%ДИ 0,62-1,04; Log-Rank p = 0,028) и равная ВБП (ОР 0.87, 95%ДИ 0,66-1,15; Log-Rank p=0,334). Подобное преимущество по ОВ могло быть обусловлено различием в структуре характеристик лечебных групп, что было нивелировано с помощью PSM анализа, результаты которого не подтвердили преимущество режима FOLFIRINOX по сравнению с комбинацией FLOT в отношении ОВ (ОР 1,25, 95%ДИ 0,93-1,69; Log-Rank p=0,14), медианы соответственно 11,93 мес. (95%ДИ 9,74 – 14,12) и 10,43 мес. (95% ДИ 7,86 – 12,99). Различий в ВБП, также как и в ретроспективном исследовании, не выявлено: ОР 1,18, 95%ДИ 0,86-1,63; Log-Rank p=0,309; медианы ВБП 7,57 мес. (95%ДИ 6,86-8,28) и 6,9 мес. (95% ДИ 6,33 – 7,47) в группах лечения по схеме FOLFIRINOX и FLOT, соответственно.

Если в литературе отсутствуют данные рандомизированных исследований III фазы по сравнительной эффективности режима FOLFIRINOX и платино-фторпиримидиновых дуплетов в ХТ 1 –й линии при дРЖ, то иная ситуация сложилась в отношении триплета с доцетакселом.

В исследовании JCOG1013 [38], проведено сравнение эффективности комбинации доцетаксела с цис-платином и S1 с дуплетом цис-платин+S1 на азиатской популяции пациентов. Авторы не выявили превосходящей эффективности триплета ни в отношении ОВ (ОР 0,99, 95% ДИ 0,85–1,16; p=0,47), ни в отношении ВБП (ОР 0,99, 95% ДИ 0,86–1,15; p=0,92), медианы ОВ для триплета и дуплета составили соответственно 15,3 и 14,2 мес., медианы ВБП – 7,4 и 6,5 мес., соответственно. Сами авторы в качестве причины отсутствия различий указывают на очень низкую интенсивность дозы доцетаксела, S1 в исследовании, что могло сказаться на конечных результатах. Если медианы ОВ и ВБП пациентов группы триплета, полученные в этом исследовании, сопоставимы с результатами нашего исследования эффективности режима FLOT (11,73 и 7,13 мес.) то параметры выживаемости в группе дуплета явно превышают аналогичные параметры, полученные в нашем исследовании в группе дуплетов (мОВ 8,5 мес., мВБП 4,87 мес.).

Результаты индийского исследования DOC-GC, представленные в 2024 г. Ramaswamy et al. [123], также не выявили превосходства триплета с доцетакселом по сравнению с дуплетом FOLFOX/CAPOX в 1-й линии ХТ пациентов с дРЖ: мВБП составили 6,24 и 7,06 мес. (p = 0,39), мОВ – 8,9 и 10,01 мес. (p = 0,70) для триплетов и дуплетов, соответственно, получив необычно низкие показателями выживаемости в группе триплета. В нашем исследовании аналогичные показатели выживаемости для группы FLOT выше, составляя мВБП 7,13 мес. и мОВ 11,73 мес. В исследовании Ramaswamy et al. [123] на конечные результаты могла повлиять разная

продолжительность 1-й линии ХТ – максимум 16 недель при лечении триплетами с последующей поддерживающей терапией доцетакселом, эффективность которой не доказана, и максимум до 24 недель при лечении дуплетами.

В 2025г. Zaanan et al. [446] опубликовали результаты французского рандомизированного исследования по сравнению эффективности режимов FLOT и FOLFOX, которые показали превосходство режима FLOT в отношении ВБП: мВБП 7,59 и 5,98 мес. (p=0,007), что сопоставимо с нашими результатами (мВБП для режима FLOT и дуплетов – 7,13 и 4,47 мес.) и ОВ: мОВ 15,08 и 12,65 мес. (p=0,048), что превосходит результаты ОВ, полученные в нашем исследовании: мОВ–11,73 и 8,5 мес. для режима FLOT и дуплетов, соответственно, Несмотря на различие в показателях ОВ в нашем и французском исследовании, итог одинаков – превосходящая эффективность триплета. Можно отметить, что при непрямом сопоставлении отдаленные результаты применения режима FOLFIRINOX (мОВ 13,7 мес., мВБП 8,33 мес.) наиболее приближены к опубликованным результатам применения триплетов в первой линии лечения пациентов с дРЖ.

На основании проведенных нами подгрупповых анализов выживаемости, а также многофакторных анализов можно определить показания для предпочтительного назначения каждого из режимов.

Показаниями 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.

Полученные нами данные об отсутствии преимуществ триплетов по сравнению с дуплетами при назначении в 1-й линии ХТ пациентам с функциональным статусом по шкале ECOG 2 и лицам пожилого возраста, вполне закономерны, так как решающим фактором продления жизни в этих ситуациях становится переносимость лечения. Полученный вывод совпадает с данными Al-Batran et al. 2013 [158] и существующими рекомендациями о целесообразности назначения трехкомпонентных режимов пациентам более молодого возраста в удовлетворительном общем состоянии [13, 181].

Несмотря на недостатки нашего исследования в виде отсутствия рандомизации, ретроспективного характера сравнительных анализов, проведение части исследований в период эпидемии COVID-19, оно имеет важное практическое значение, определяя показания для назначения каждого из режимов и тем самым повышая степень персонализации лечения.

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРАСТУЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕЖИМАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С HER2-ПОЗИТИВНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

4.1 Материал и методы исследования

В 2019 г. мы опубликовали результаты небольшого нерандомизированного проспективного исследования II фазы по сравнению эффективности комбинации трастузумаба с триплетом или дуплетом больных HER2-позитивным дРЖ. Первичной конечной точкой являлось увеличение ЧОО до 75% при назначении в 1-й линии трастузумаба в комбинации с трехкомпонентными режимами ХТ.

Согласно статистической гипотезе, при времени набора в исследование в течение 2 лет и длительности наблюдения за пациентами в течение 1 года для увеличения ЧОО с 50% до 75% при одностороннем значении α=0,1 и β=0,7, в лечебную группу необходимо включить ≥30 пациентов. При расчете группы контроля соотношение пациентов в лечебной и контрольной группе закладывалось как 2:1, в качестве группы контроля отобрано 20 пациентов с HER-позитивным дРЖ, получавших в 1-й линии трастузумаб в комбинации с платино-фторпиримидиновыми дуплетами.

Опубликованное нами исследование включало 50 пациентов с HER2-позитивным дРЖ, получивших трастузумаб в комбинации с дуплетами mFOFOX6/XELOX (n=20) или триплетами FOLFIRINOX/FLOT/mDCF (n=30). Режим mDCF (n=2) включал доцетаксел 40 мг/м^2 в день 1 + лейковорин 400 мг/м^2 в день 1 + цисплатин 40 мг/м^2 во 2-й или 3-й день, 5-ФУ 400 мг/м^2 внутривенно струйно в день 1 с последующей 48-часовой инфузией в дозе 2000 мг/м^2, повторяемость – каждые 14 дней. Лечение трастузумабом в комбинации с триплетами сопровождалось повышением частоты выраженных гематологических побочных явлений (нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения) без повышения эффективности лечения:

- ЧОО (76,7% в группе триплетов и 60% в группе дуплетов; p= 0,228),
- ВБП (ОР 0,908, 95% ДИ: 0,430–1,918; p=0,8; медианы 9,66 и 11,07 мес. в группах триплетов и дуплетов, соответственно),
- медианы ОВ не достигнуты.

Учитывая малочисленность сравниваемых групп и недостаточный для оценки ОВ срок наблюдения, мы продолжили набор пациентов в настоящее исследование и провели расширенный ретроспективный сравнительный анализ результатов лечения уже 73 больных

HER2-позитивным дРЖ, включая и пациентов, представленных ранее. Все 73 пациента соответствовали критериям включения/невключения, изложенным в Главе 2, и получали трастузумаб с триплетами или дуплетами с 2015 г. по 2022 г.

К критериям включения/невключения, указанным в Главе 2, в настоящем исследовании мы добавили 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.

4.2 Результаты сравнительного анализа выживаемости больных, получивших трастузумаб в комбинации с дуплетами или триплетами в первой линии терапии

В настоящем исследовании в группу HER2-позитивного (HER2+) дРЖ вошли 73 пациента, из которых:

– 33 проведена лекарственная терапия 1-й линии трастузумабом в комбинации с платино-фторпиримидиновым дуплетом (группа 1),

– 40 получили трастузумаб в комбинации с триплетом (группа 2, в которой 25 больных получили ХТ в режиме FLOT/mDCF и 15 – в режиме FOLFIRINOX).

Пол, медианы возраста и возрастной диапазон пациентов обеих групп сопоставимы и представлены в таблице 43.

В обеих группах преобладали пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG 0-1 (97% в группе дуплетов и 100% в группе триплетов), с неудаленной первичной опухолью (91,9% в группе дуплетов и 90,0% в группе триплетов). У большинства была аденокарцинома низкой степени злокачественности (66,7% больных в группе дуплетов и 52,5% – в группе триплетов). Статистически значимых различий характеристик двух групп не отмечено. Выявлена лишь тенденция к статистической значимости частоты поражения отдаленными метастазами 2-х и более анатомических областей у больных 1 группы по сравнению со 2-й (78,8% против 57,5%; p=0,054) и частоты метастатического поражения печени у пациентов 2 группы по сравнению с 1 (57,5% против 36,4%; p=0,072).

Основной причиной прекращения лечения в обеих группах явилось прогрессирование процесса. Нежелательное проявление в виде тромбоэмболии легочной артерии у 1 пациента из группы дуплетов послужило поводом только для приостановки лечения до ликвидации осложнения.

Учитывая, что в целом группы сравнения были сбалансированы по основным клинико-морфологическим характеристикам, PSM-анализ мы не проводили.

Таблица 43 – 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)	
< 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

Продолжение таблицы 43

– 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**.**

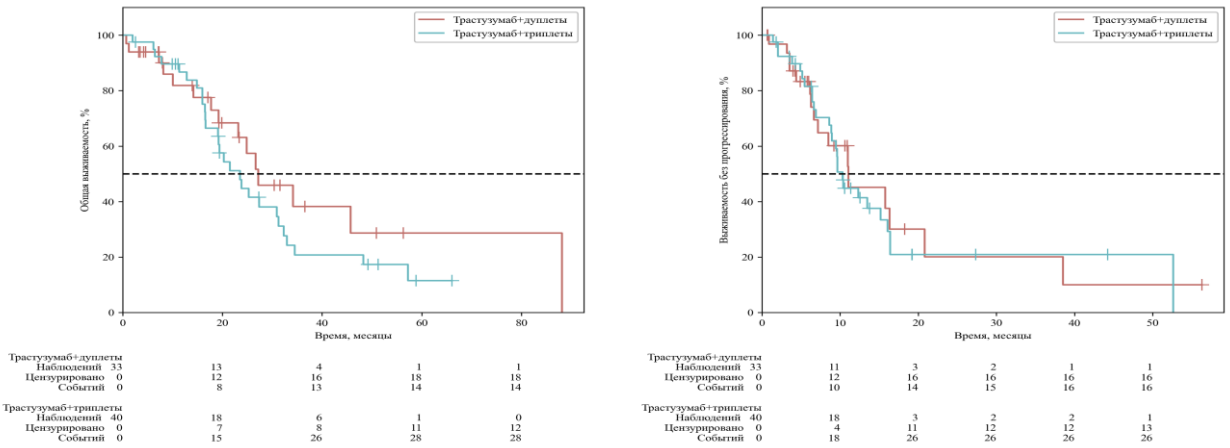
Анализ непосредственной эффективности лечения не выявил преимуществ ни одного из подходов. В группе дуплетов и в группе триплетов ЧОО составила 51,6% и 67,5% (p=0,165), стабилизации – 30,3% и 20% (p=0,310), контроль заболевания достигнут у 81,9% и 87,5% пациентов, прогрессирование болезни – у 6% и 5%, соответственно (Таблица 44).

Таблица 44 – 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

Статистически значимых различий в ОВ (ОР 1,39, 95%ДИ 0,73-2,65; Log-Rank p = 0,596) (Рисунок 8А) и ВБП (ОР 1,09, 95%ДИ 0,59-2,04; Log-Rank p = 0,775) (Рисунок 8Б) также не было. Медианы ОВ больных, получивших трастузумаб с триплетами или дуплетами, составили соответственно 23,53 мес. (95%ДИ 17,67 – 29,39) и 27,23 мес. (16,57 – 37,87), медианы ВБП – 10,32 мес. (95%ДИ 9,21 – 11,43) и 11,07 мес. (95%ДИ 3,55 – 18,56). Частота 1-, 2-, 3-годичной ОВ больных в группе дуплетов составила 63,6%, 33,3%, 15,2%, в группе триплетов – 75%, 35%, 15%, соответственно (Рисунок 9).



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 9 – Кривые выживаемости больных HER2-позитивным диссеминированным раком желудка, получивших трастузумаб в комбинации с триплетами или дуплетами

4.2.1 Анализ факторов риска, независимо влияющих на общую выживаемость, с помощью регрессионного анализа по модели пропорциональных рисков Кокса

Для идентификации факторов, ассоциированных с ОВ, мы провели однофакторный и многофакторный регрессионные анализы по модели пропорциональных рисков Кокса, результаты представлены в таблице 45.

Таблица 45 – Результат однофакторного и многофакторного анализов по выявлению факторов риска, ассоциированных с общей выживаемостью больных диссеминированным раком желудка, получивших трастузумаб (Т) в комбинации с триплетом или дуплетом

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
ECOG	0	33	27,37 (3,749-50,991)	0,406 (0,215-0,764)	**0,05**	0,304 (0,058-1,602)	0,160
	1+2	40	19,27 (15,704-22,836)				
Пол:	жен-щины	18	23,83 (13,359-34,301)	0,837 (0,383-1,831)	0,657	0,988 (0,386-2,533)	0,981

Продолжение таблицы 45

	муж-чины	55	25,30 (16,220-34,380)				
Возраст	< 65 лет	58	23,53 (18,323-28,737)	0,526 (0,232-1,194)	0,125	0,494 (0,196-1,249)	0,136
	≥ 65 лет	15	31,27 (25,755-36,785)				
Степень злокаче-ственности	низ-кая	43	24,90 (18,542-31,258)	0,665 (0,347-1,276)	0,220	0,301 (0,047-1,944)	0,207
	высо-кая	30	27,37 (12,034-42,706)				
Состоя-ние первич-ного очага	присут-ствует	66	23,83 (19,283-28,377)	0,423 (0,128-1,399)	0,159	0,528 (0,114-2,450)	0,415
	удален	7	48,30 (11,735-84,865)				
Mts в печени	есть	35	21,53 (14,740-28,320)	0,863 (0,470-1,584)	0,635	0,963 (0,433-2,139)	0,926
	нет	38	26,67 (23,147-30,193)				
Mts в легких	есть	14	30,90 (19,127-42,673)	0,737 (0,339-1,602)	0,441	0,992 (0,383-2,567)	0,986
	нет	59	23,53 (18,919-28,141)				
Mts в яичниках	есть	3	NA	0,465 (0,053-4,061)	0,489	0,434 (0,025-7,598)	0,567
	нет	15	23,83 (14,836-32,824)				
Mts в лимфо-узлах	есть	39	24,90 (17,088-32,712)	0,935 (0,508-1,720)	0,829	0,798 (0,359-1,774)	0,579
	нет	34	25,30 (19,727-30,873)				

Продолжение таблицы 45

Канцероматоз брюшины	есть	33	23,53 (19,611-27,449)	0,823 (0,445-1,521)	0,534	0,536 (0,167-1,717)	0,294
	нет	40	27,37 (15,152-39,588)				
Асцит	есть	22	23,20 (16,061-30,339)	0,667 (0,349-1,277)	0,222	0,714 (0,120-4,259)	0,711
	нет	51	30,90 (22,662-39,138)				
Количество зон отдаленного метастазирования	1	24	31,27 (22,021-40,519)	0,914 (0,422-1,981)	0,820	0,827 (0,248-2,764)	0,758
	2	25	23,20 (16,034-30,366)				
Режим	Т+дуплеты	33	27,23 (16,586-37,874)	0,719 (0,378-1,367)	0,314	0,752 (0,317-1,784)	0,518
	Т+триплеты	40	23,53 (17,674-29,386)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; МФА – многофакторный анализ; ОФА – однофакторный анализ; ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; мтс – метастазы; Mts – метастазы; Т - трастузумаб

Результаты однофакторного анализа позволили выделить только 1 фактор, ассоциированный с ОВ – это функциональный статус пациента по шкале ECOG 0 или ECOG 1-2. Учитывая, что функциональный статус 2 установлен только у одного пациента, в качестве неблагоприятного прогностического фактора мы выделили функциональный статус 1, в качестве благоприятного – функциональный статус 0 (Рисунок 10**).**

В результате многофакторного анализа не было идентифицировано ни одного независимого значимого прогностического фактора ОВ.

Медиана ОВ во всей группе из 73 больных HER2-позитивным дРЖ, получивших трастузумаб в комбинации с триплетом или дуплетом составила 24,90 мес. (95%ДИ 20,6 – 29,20), 1-годичная ОВ – 69,8%, 2-годичная – 32,6%, 3-годичная – 15,1%.

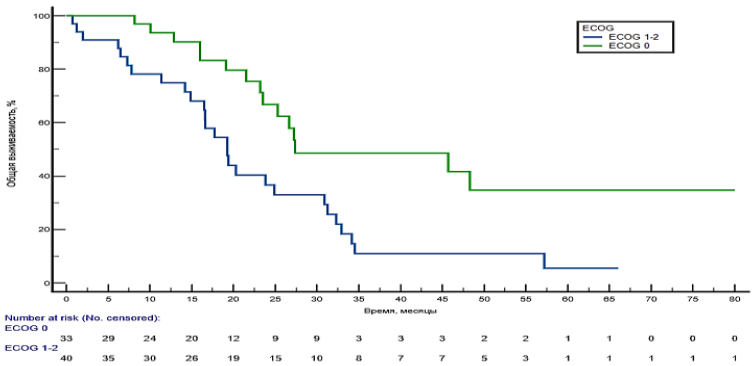


Рисунок 10 – Кривые общей выживаемости пациентов с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка, получивших в первой линии лечения трастузумаб в комбинации с химиотерапевтическим триплетом или дуплетом при функциональном статусе ECOG 0 или ECOG 1-2

4.3 Обсуждение полученных результатов

В настоящее исследование мы включили 73 больных HER2-позитивным дРЖ, которых разделили на две группы со статистически сопоставимыми основными клинико-морфологическими характеристиками. Лечение 33 пациентов 1 группы провели трастузумабом в комбинации с платино-фторпиримидиновым дуплетом; 40 пациентов 2 группы получили трастузумаб вместе с ХТ триплетом, из них 15 пролечены в режиме трастузумаб + FOLFIRINOX и 25 – в режиме трастузумаб + FLOT/mDCF.

После лечения трастузумабом в комбинации с дуплетом медиана ВБП составила 11,07 мес. (95%ДИ 3,55–18,56), медиана ОВ – 27,23 мес. (95%ДИ 16,57–37,87) при медиане наблюдения 30,37 мес. Полученные нами результаты сопоставимы с данными других исследователей или даже превосходят их. Так, медианы ВБП и ОВ после лечения трастузумабом в комбинации с цисплатином и фторпиримидинами в исследованиях TOGA [471] и JACOB [315] в 1,6–1,9 раза ниже – соответственно 7,2 и 14,2 мес. [471] и 6,7 мес. и 13,8 мес. [315]. Это может быть связано с большим объемом выборки и различиями в производных платины, так как данные авторы применяли цисплатин, мы – оксалиплатин. Эффективность комбинации трастузумаба с режимом XELOX представлена в небольших исследованиях II фазы, сравнимых по количеству больных с нашей группой. Медиана ВБП при дРЖ после лечения трастузумабом в комбинации с режимом XELOX составила в исследовании HERXO [325] 7,1 мес., в исследовании CGOG1001 [279] – 9,2 мес., в работе Ryu et al. [259] – 9,8 мес. при медианах ОВ соответственно 13,8 мес. [325], 19,5 мес. [279] и 21 мес. [259]. В ретроспективном исследовании Soulaure et al. [138] мВБП – 9 мес. и мОВ – 17,3 мес., что сопоставимо с нашими данными.

В нашем исследовании при медиане периода наблюдения 51,27 мес. в результате лекарственной терапии трастузумабом в комбинации с триплетами на основе доцетаксела или режимом FOLFIRINOX мВБП и мОВ 40 больных составили соответственно 10,32 мес. (95%ДИ 9,21–11,43) и 23,53 мес. (95%ДИ 17,67–29,39). Подобные результаты получены и другими исследователями. В исследовании II фазы Mondaca et al. [473] лечение трастузумабом в комбинации с режимом mDCF показало сходные результаты: мВБП составила 13 мес., мОВ – 24,9 мес. В работе Park et al. [172] мВБП и мОВ при комбинации трастузумаба с режимом FOLFIRINOX составили соответственно 13,8 и 19,6 мес.

Несмотря на увеличение числа пациентов и сроков наблюдения, достигнутая в мВБП почти не отличается от опубликованных нами ранее в 2019 г.: 11,07 мес. для дуплетов и 9,66 мес. для триплетов в комбинации с трастузумабом (ранее мОВ не была достигнута ни в одной из групп) [21]. Как при предыдущем, так и при настоящем анализе нам не удалось выявить статистически значимых различий в выживаемости пациентов, получивших трастузумаб в комбинации с дуплетом или триплетом, хотя ретроспективный анализ, выполненный Orillard et al. [221] для комбинации трастузумаба с триплетом по сравнению с дуплетом, показал статистически значимое увеличение мВБП с 5,9 до 9,3 мес. (p=0,038), мОВ – с 13 до 19 мес. (p=0,033). Наряду с этим, согласно результатам мета-анализа, проведенного Ter Veer et al. [86], комбинация трастузумаба с трехкомпонентными режимами ХТ не улучшает выживаемость пациентов, но повышает токсичность лечения.

Для подтверждения полученных нами результатов желательно проведение аналогичных многоцентровых рандомизированных исследований.

Проведенный нами сравнительный анализ отдаленных результатов лечения 73 больных HER2-позитивным дРЖ показал, что эскалация режима ХТ с двухкомпонентного до трехкомпонентного в комбинации с трастузумабом в 1-й линии лечения не приводит к увеличению ОВ или ВБП. Стандартом остается комбинация трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами, что позволяет не только избежать дополнительных финансовых и материальных затрат, но и предотвратить развитие побочных эффектов интенсивного лечения, существенно снижающих качество жизни пациентов.

Учитывая полученные нами результаты, неэффективность интенсификации таргетной терапии, перспективным направлением является изучение эффективности комбинации трастузумаба с ХТ и ингибиторами контрольных точек в 1-й линии терапии пациентов с HER2 позитивным раком желудка [310].

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ И КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

5.1 Характеристика исследования

В рамках трансляционной составляющей проспективного исследования по оценке эффективности режима FOLFIRINOX в терапии первой линии при HER-2 негативном дРЖ проведено поисковое исследование диссеминированных опухолевых клеток (ДОК), определяемых в пунктате костного мозга (КМ), при максимальном количестве циклов ХТ – 9 без последующей поддерживающей терапии.

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.

5.2 Материалы и методы

5.2.1 Забор и исследование биологического материала

Для определения ДОК выполняли пункцию костного мозга. Забор костного мозга выполняли из гребня подвздошной кости иглой для биопсии костного мозга G15 с забором 1 мл костного мозга.

Все пациенты перед выполнением пункции с последующим исследованием КМ давали письменное информированное согласие на выполнение процедуры и проведение исследования.

Определение микрометастазов проводили в лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России методом проточной цитофлуориметрии с

окрашиванием антителами CD45 и антителами к цитокератинам. К ДОК позитивным (ДОК+) случаям относили таковые с наличием не менее 1 опухолевой клетки на 10 млн миелокариоцитов.

5.3 Результаты исследования диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка до начала химиотерапии

В 2015 – 2017 г.г. в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 в качестве поискового выполнено исследование диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге 43 пациентам HER2-негативным дРЖ, характеристика которых в сравнении с характеристикой общей группы пациентов, получивших режим FOLFIRINOX в 1-й линии ХТ, представлена в таблице 46. Как следует из представленных данных, пациенты группы поискового исследования чаще имели статус ECOG 0 и локализацию первичной опухоли в области КЭП, в остальном характеристики больных поисковой и общей группы не отличались.

Таблица 46 – Сравнительная характеристика пациентов группы исследования и всей группы пациентов, получавших режим FOLFIRINOX в химиотерапии первой линии

Клинико-морфологические характеристики	Группы сравнения		
	Группа исследования, n=43	Группа FOLFIRINOX, n=139	p
Пол, n (%)			
– женщины	18 (41,9)	61 (43,9)	0,815
– мужчины	25 (58,1)	78 (56,1)	
ECOG, n (%)			
– 0-1	41 (95,3%)	129 (92,8)	0,736
– 2	2 (4,7)	10 (7,2)	
– 0	26 (60,5)	48 (34,5)	**0,003**
– 1-2	17 (39,5)	91 (65,5)	
Локализация первичной опухоли, n (%)			
– КЭП	20 (46,5)	30 (25,4)	**0,011**
– не КЭП	23 (53,5)	88 (74,6)	
Степень злокачественности, n (%)			
– низкая	12 (27,9)	25 (18)	0,158
– высокая	31 (72,1)	114 (82)	

Продолжение таблицы 46

Состояние первичной опухоли, n (%)			
– удалена (в анамнезе)	11 (25,6)	23 (16,5)	0,184
– присутствует	32 (74,4)	116 (83,5)	
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%)			
– 1	19 (44,2)	43 (30,9)	0,109
– ≥ 2	24 (55,8%)	96 (69,1%)	0,109
Зоны отдаленного метастазирования, n (%)			
– печень	15 (34,9)	52 (37,4)	0,764
– легкие	1 (2,3)	4 (2,9)	1,000
– яичники	6/18 (33,3)	18 (29,5)	0,757
– поджелудочная железа	1 (2,3)	0	0,240
– отдаленные лимфатические узлы	26 (60,5)	98 (70,5)	0,217
– брюшина	24 (55,8)	84 (60,4)	0,590
– кости	4 (9,3)	1 (0,7)	**0,015**

Как было сказано выше, группу исследования составили 43 пациента с функциональным статусом по шкале ECOG 0–2, из которых 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%).

Распространенность процесса у большинства пациентов была достаточно обширной: более чем у половины больных (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 (Таблица 47).

Таблица 47 – Сравнительная характеристика больных диссеминированным раком желудка с наличием и отсутствием диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов

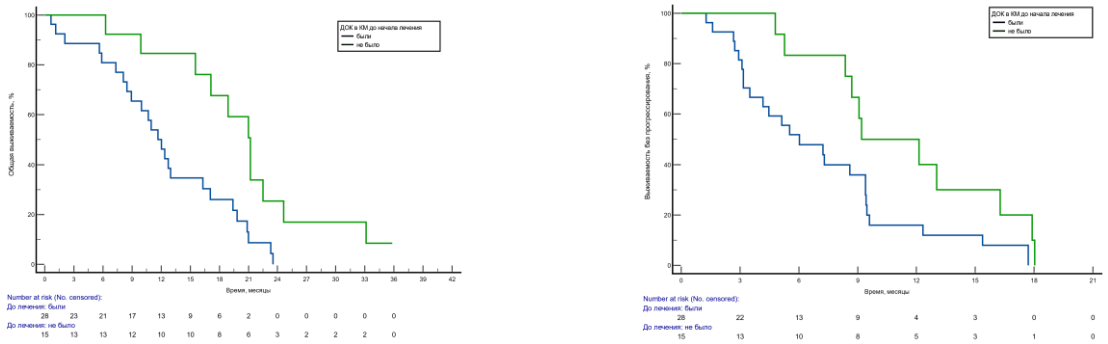
Клинико-морфологические характеристики	Характеристика групп больных		
	ДОК-КМ+ n=28	ДОК-КМ$^-$ n =15	p
Пол, n (%)			
– женщины	12 (42,8)	6 (40,0)	0,856
– мужчины	16 (57,1)	9 (60,0)	0,856
ECOG, n (%)			
– 0-1	26 (63,4)	15 (36,6)	0,546
– 2	2 (100)	0 (0)	
– 0	17 (65,4)	9 (34,6)	0,963
– 1-2	11 (64,7)	6 (35,3)	
Локализация первичной опухоли, n (%)			
– КЭП	16 (57,1)	4 (26,7)	0,376
– не КЭП	12 (42,8)	11 (73,3)	
Степень злокачественности опухоли, n (%)			
– низкая	7 (25,0)	5 (33,3)	0,561
– высокая	21 (75,0)	10 (66,7)	
Состояние первичной опухоли, n (%)			
– удалена (в анамнезе)	6 (21,4)	5 (33,3)	0,393
– присутствует	22 (78,6)	10 (66,7)	
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%)			
– 1	14 (50,0)	5 (33,3)	0,294
– ≥2	14 (50,0)	10 (66,7)	
Локализация зон отдаленного метастазирования, n (%)			
– печень	10 (35,7)	5 (33,3)	0,876
– легкие	1 (3,6)	0	1,000
– яичники	3/12 (25)	3/6 (50)	0,635

Продолжение таблицы 47

– поджелудочная железа	1 (3,6)	0	1,000
– забрюшинные лимфатические узлы	11 (39,3)	5 (33,3)	0,700
– периферические лимфатические узлы	5 (17,9)	5 (33,3)	0,252
– брюшина	15 (53,6)	9 (60)	0,686
– кости	4 (14,4)	0	0,291

Примечание: КЭП – кардиоэзофагеальный переход.

В результате ХТ непосредственный эффект лечения оценен у 38 пациентов с наличием измеряемых очагов, из них у 25 – с ДОК-КМ+ и у 15 – с ДОК-КМ$^-$. Во всей группе пациентов ЧОО составила 47,4%, стабилизация заболевания – 16,3%, прогрессирование заболевания – 30,2%, в группе ДОК-КМ$^-$ $^-$ соответственно 60%, 13,3% и 13,3 %, в группе ДОК-КМ+ $^-$ 32,1%, 17,9%, 39,3 % соответственно. 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$^-$ (Рисунок 11А), 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) (Рисунок 11Б).



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 11 – Кривые выживаемости при наличии или отсутствии диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов до начала химиотерапии

Результаты проведенного анализа отдаленных результатов лечения показали, что наличие ДОК в КМ пациентов перед началом первой линии ХТ, выявленное в 65,1%, значимо ухудшает как ОВ, так и ВБП.

5.4 Результаты исследования диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов в динамике: до и после химиотерапии

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.

Группа пациентов, включенных в исследование, характеризовалась обширным распространением процесса и преобладанием агрессивных форм рака желудка.

Исходно у 20 из 32 пациентов (62,5%) обнаружены диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге (ДОК+), у 12 – исходно они отсутствовали (ДОК$^-$) (Таблица 48).

Таблица 48 – Исследование диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге в динамике. Характеристика больных диссеминированным раком желудка (n=32)

Клинико-морфологические характеристики	Характеристика групп			
	Вся группа, n=32	ДОК-КМ+ n = 20	ДОК-КМ$^-$ n =12	P (ДОК-КМ+ vs ДОК-КМ$^-$
Пол, n (%)				
– женщины	15 (46,9)	8 (52,9)	7(47,1)	0,982
– мужчины	17 (53,1)	9 (53,3)	8 (46,7)	
ECOG, n (%)				
– 0-1	31 (96,9)	19 (61,3)	12 (38,7)	1,000
– 2	1 (3,1)	1 (100)	0 (0)	
– 0	22 (68,8)	13 (59,1)	9 (40,9)	1,000
– 1-2	10 (31,2)	7 (70)	3 (30)	

Продолжение таблицы 48

Локализация первичной опухоли, n (%)				
– КЭП	16 (50)	7 (43,8)	9 (56,2)	0,288
– не КЭП	16 (50)	10 (62,5)	6 (37,5)	
Степень злокачественности опухоли, n (%)				
– низкая	8 (25)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,709
– высокая	24 (75,0)	12 (50,0)	12 (50,0)	
Состояние первичной опухоли, n (%)				
– удалена (в анамнезе)	7 (21,9)	0	7 (100)	**0,012**
– присутствует	25 (78,1)	17 (68)	8 (32)	
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%)				
– 1	13 (40,6)	7 (53,9)	6 (46,1)	0,946
– 2 и более	19 (59,4)	10 (52,6)	9 (47,4)	
Локализация отдаленных метастазов, n (%)				
– печень	9 (28,1)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,706
– легкие	1 (3,1)	1	0	1,000
– яичники	6/15 (40,0)	3 (50,0)	3 (50,0)	1,000
– поджелудочная железа	0	0	0	-
– забрюшинные лимфатические узлы	13 (40,6%)	9 (69,2)	4 (30,8)	0,507
– периферические лимфатические узлы	8 (25)	4 (50,0)	4 (50,0)	1,000
– брюшина	17 (53,1)	9 (52,9)	8 (47,1)	0,982
– кости	3 (9,4)	2 (66,7)	1 (33,3)	1,000

Примечание: КЭП – кардиоэзофагеальный переход.

Исходно у 20 из 32 пациентов были 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, результаты которого представлены в таблице 49.

Для удобства подгруппам пациентов были присвоены номера:

– подгруппу №1 – составили пациенты, у которых не было ДОК в КМ ни до начала ХТ, ни после ее окончания: ДОК$^-$ → ДОК$^-$ (8 из 12 пациентов);

– подгруппу №2 составили пациенты, у которых до начала ХТ ДОК в КМ не определялись (ДОК$^-$), но появились после окончания терапии (4 из 12 пациентов): ДОК$^-$ → ДОК**+;**

– в подгруппу №3 вошло 13 из 20 пациентов, у которых ДОК в КМ были исходно и остались после окончания лечения: ДОК+→ ДОК**+;**

– подгруппа №4 включила 7 из 20 пациентов, у которых ДОК в КМ выявлены до начала ХТ, но исчезли после ее окончания: ДОК+→ ДОК$^-$.

Таблица 49 – Сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от динамики диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов на фоне химиотерапии

№ группы сравнения	Динамика ДОК и группы сравнения	мВБП (мес.)	Критерий ОР (95%ДИ)	p	мОВ (мес.)	Критерий ОР (95%ДИ)	p
1	Не было до ХТ и не появились после ХТ (8 из 12 больных)	13,03	0,193 (0,042-0,885)	**0,019**	22,5	0,153 (0,028-0,848)	**0,014**
2	Не было до ХТ, но появились после ХТ (4 из 12 больных)	5,27			10,33		
3	Были до ХТ и остались после ХТ (13 из 20 больных)	5,13	0,247 (0,077-0,791)	**0,011**	11,67	0,602 (0,204-1,775)	0,116

Продолжение таблицы 49

4	Были до ХТ, но исчезли после ХТ (7 из 20 больных)	9,43			20,87		
1	Не было до ХТ и не появились после ХТ (8 из 12 больных)	13,03	ОР 0,621 (0,186-2,076)	0,430	22,5	ОР 0,485 (0,106-2,230)	0,343
4	Были до ХТ, но исчезли после ХТ (7 из 20 больных)	9,43			20,87		
2	Не было до ХТ, но появились после ХТ (4 из 12 больных)	5,27	ОР 0,462 (0,130-1,645)	0,221	10,33	ОР 0,962 (0,300-3,092)	0,704
3	Были до ХТ и остались после ХТ (13 из 20 больных)	5,13			11,67		
1	Не было до ХТ и не появились после ХТ (8 из 12 больных)	13,03	ОР 0,134 (0,037-0,491)	**0,001**	22,5	ОР 0,268 (0,072-0,997)	**0,025**
3	Были до ХТ и остались после ХТ (13 из 20 больных)	5,13			11,67		

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

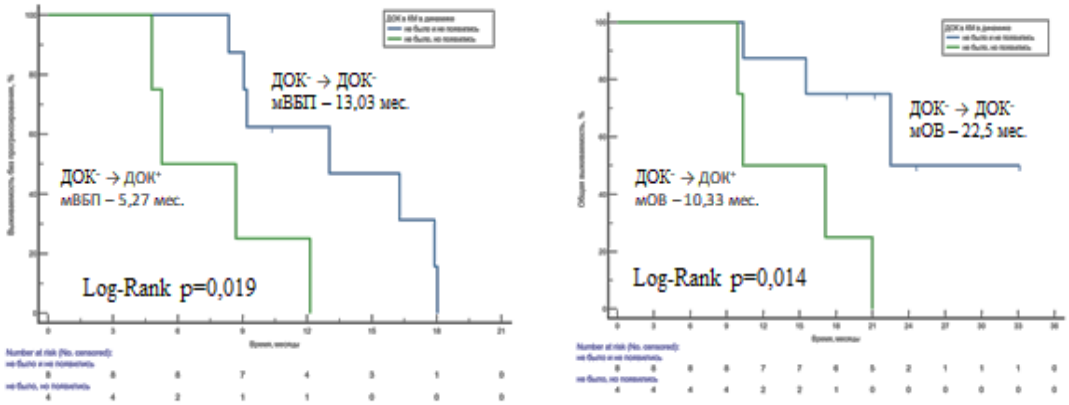
Несмотря на малочисленность выборок, сравнительный анализ выживаемости пациентов различных подгрупп выявил статистически значимые различия в следующих случаях:

1) ВБП (ОР 0,193, 95%ДИ 0,042-0,885; p= 0,0019) 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) (Рисунок 12);

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) (Рисунок 13), очевидно, сказалась малочисленность групп;

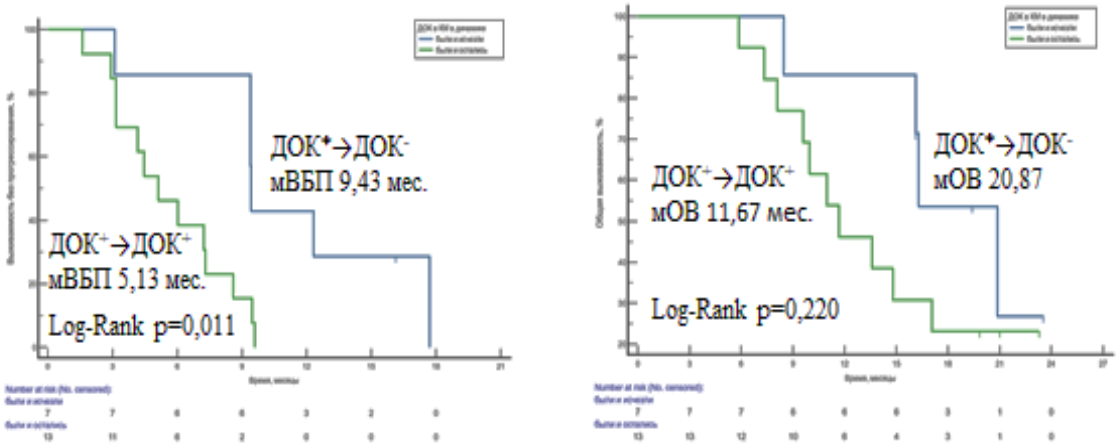
3) выживаемость пациентов: как беспрогрессивная (ОР 0,134, 95%ДИ 0,037-0,491; p=0,001), так и общая (ОР 0,268, 95%ДИ 0,072-0,997; p=0,025) с отсутствием ДОК в КМ до и после ХТ была значимо выше выживаемости пациентов с наличием ДОК в КМ до и после ХТ: мВБП 13,03 мес. (95%ДИ 4,759-21,301) и 5,13 мес. (95%ДИ 2,946-7,314), мОВ 22,5 мес. (95% NA) и 11,67 мес. (95%ДИ 7,752-15,588) (Рисунок 14).



А. Б.

А – выживаемость без прогрессирования; Б – общая выживаемость

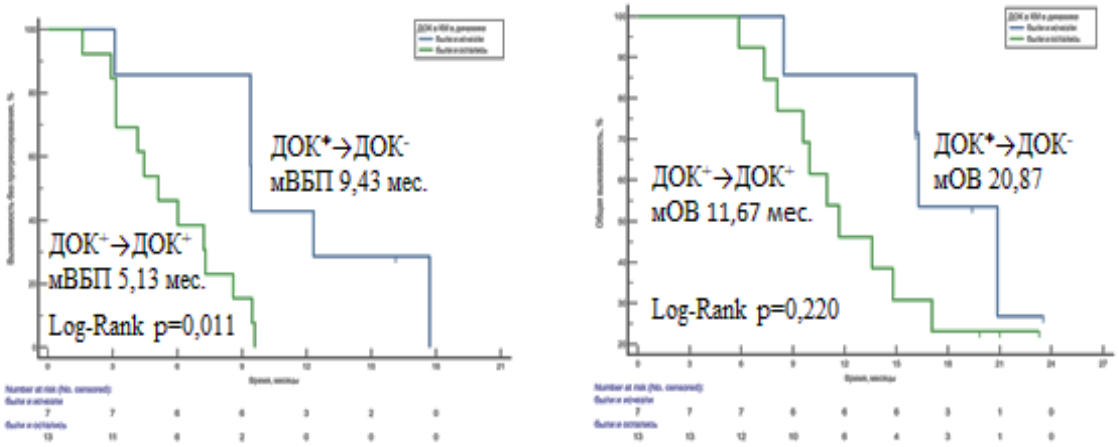
Рисунок 12 – Кривые выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с отсутствием ДОК в КМ до и после лечения (синяя кривая) по сравнению с подгруппой пациентов с исходным отсутствием ДОК в КМ, но их появлением после



А. Б.

А – выживаемость без прогрессирования; Б – общая выживаемость

Рисунок 13 – Кривые выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов при исходном наличии ДОК в КМ и их сохранении после ХТ (синяя кривая) и пациентов с исходным наличием ДОК в КМ и их исчезновением после ХТ (зеленая кривая)



А. Б.

А – выживаемость без прогрессирования; Б – общая выживаемость

Рисунок 14 – Кривые выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов при наличии ДОК в КМ и до, и после ХТ (зеленая кривая) и пациентов с отсутствием ДОК в КМ и до, и после ХТ (синяя кривая)

При сравнительном анализе выживаемости других подгрупп статистически значимых различий не выявлено.

5.5 Обсуждение полученных результатов

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте вовлечения КМ в процесс диссеминации у первичных больных распространенным РЖ: 28 из 43 (65,1%). Оседание ДОК в преметастатических нишах КМ может происходить на любом этапе развития опухолевого процесса, в том числе и на фоне ХТ, о чем свидетельствует факт появления ДОК в КМ пациентов после ее завершения у 4 из 12 больных (33,3%) с исходным их отсутствием. Появление ДОК в КМ сопровождается значимым ухудшением как ВБП, так и ОВ больных (см. табл. 46, сравнение групп 1 и 2). Элиминация ДОК из КМ больных на фоне ХТ достоверно улучшает ВБП болезни (см. табл. 49, сравнение групп 3 и 4). Несмотря на численную разницу в медианах ОВ больных с наличием ДОК в КМ после ХТ (11,67 мес.) и эрадикацией ДОК из КМ на фоне ХТ (20,87 мес.) статистической значимости не получено. Возможно, это связано с малочисленностью анализируемых групп. Аналогичная ситуация складывается и в отношении сравнительного анализа выживаемости больных групп 2 и 4 (см. табл. 46). Малочисленность групп не позволила выявить достоверных различий, несмотря на то, что медианы ВБП и ОВ 7 больных с исчезновением ДОК в КМ после ХТ численно были явно выше, чем у 4 больных с появлением ДОК в КМ после ХТ: 9,43 мес. и 5,27 мес., 20,87 мес. и 10,33 мес., соответственно. Этот факт косвенно подтверждается отсутствием статистически значимых различий в выживаемости пациентов с отсутствием ДОК в КМ на протяжении всего периода лечения и больных с исчезновением ДОК в КМ после проведения ХТ (см. табл. 49, группы 1 и 4).

Появление ДОК в КМ больных на фоне ХТ крайне неблагоприятно, о чем свидетельствует одинаковая выживаемость пациентов, составляющих группы 2 и 3 (см. табл. 49).

Отсутствие ДОК по сравнению с их наличием в КМ больных на протяжении ХТ сопряжено со статистически значимым улучшением показателей выживаемости.

Результаты нашего исследования показывают, что прогностическое значение имеет не только наличие ДОК в КМ больных дРЖ, но и их динамика на фоне лечения: их персистенция или появление в процессе ХТ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе, их отсутствие или исчезновение – является признаком благоприятного прогноза как ВБП, так и ОВ. Naume et al. [76], представил похожую работу по определению ДОК в костном мозге пациенток с операбельным раком молочной железы, получивших 6 циклов адъювантной ХТ эпирубицином, 5-ФУ и циклофосфаном. При выявлении ДОК в КМ пациенткам назначали дополнительно 6 циклов ХТ доцетакселом. После завершения терапии доцетакселом у 15 (20,8%) из 72 пациенток были обнаружены персистирующие ДОК в КМ, в последующем у 46,7% выявлено прогрессирование заболевания. У пациенток с исчезновением ДОК в КМ после доцетаксела

частота прогрессирования (8.8%) и сроки до его возникновения были сопоставимы с пациентками, у которых ДОК в КМ не были выявлены ни на одном из этапов лечения (частота прогрессирования 12,7%, Log-Rank p – 0,377). Статус ДОК в КМ позволил идентифицировать пациенток с высоким риском рецидива после радикального лечения рака молочной железы и показал высокую корреляцию с выживаемостью в качестве маркера мониторинга эффективности лечения.

К сожалению, в доступной нам литературе работ по оценке динамики ДОК в КМ на фоне ХТ при дРЖ найти не удалось.

Перспективно дальнейшее изучение 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, определение оптимальной частоты забора КМ на фоне лечения для раннего выявления прогрессирования заболевания и смены режима терапии, 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.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КОНВЕРСИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА IV СТАДИИ

В ретроспективное исследование вошли 55 больных дРЖ, которым после эффективной ХТ в 2010–2022 гг. в «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» провели хирургическое лечение в объеме резекции желудка/гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией, при необходимости дополнительно выполнили резекцию отдаленных метастазов. 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. Подробная характеристика пациентов представлены в таблице 38. 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 (Таблица 50).

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.

Таблица 50 – Характеристика оперированных пациентов с диссеминированным раком желудка

Характеристики	Число больных	%
Общее число больных	55	100
Возраст: медиана (min-max) / средний	50,5 (21-77) / 52	-
Возраст ≥ 65 лет	7	12,72
Пол		
мужчины	33	60
женщины	22	40
Статус ECOG:		
0	16	29
1	36	65,5
2	3	5,5
Гистологический подтип опухоли по степени злокачественности		
– низкая	15	27,3
– высокая: (низко-/недифференцированный перстневидноклеточный рак	 13 27	 23,6 49,1
Морфологический тип по классификации по Lauren		
– кишечный (в т.ч. смешанный)	23 (21+2)	41,8 (38,2+3,6)
– диффузный	30	54,6
– неклассифицируемый	2	3,6
Her2/neu позитивный статус опухоли	5	9,09

Продолжение таблицы 50

Локализация опухоли в желудке		
– КЭП (кардиоэзофагеальный переход)	11	20
– тело желудка	28	50,91
– антральный отдел желудка	10	18,18
– тотальное поражение	6	10,91
Локализация метастатических очагов		
– брюшина	34	61,8
– асцит (в т.ч. клинически неопределяемый)	13 (7)	23,64 (12,73)
– печень	10	18,18
– забрюшинные л/узлы	11	20
– периферические л/узлы	6	10,9
– яичники	9/22	40,9
– распространение на соседние органы	7	12,73
Количество зон отдаленного метастазирования		
1	22	40
2	26	47,3
3	5	9
4	2	3,7

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 (Таблица 51).

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.

Таблица 51 – Характеристика оперативного вмешательства пациентам с диссеминированным раком желудка

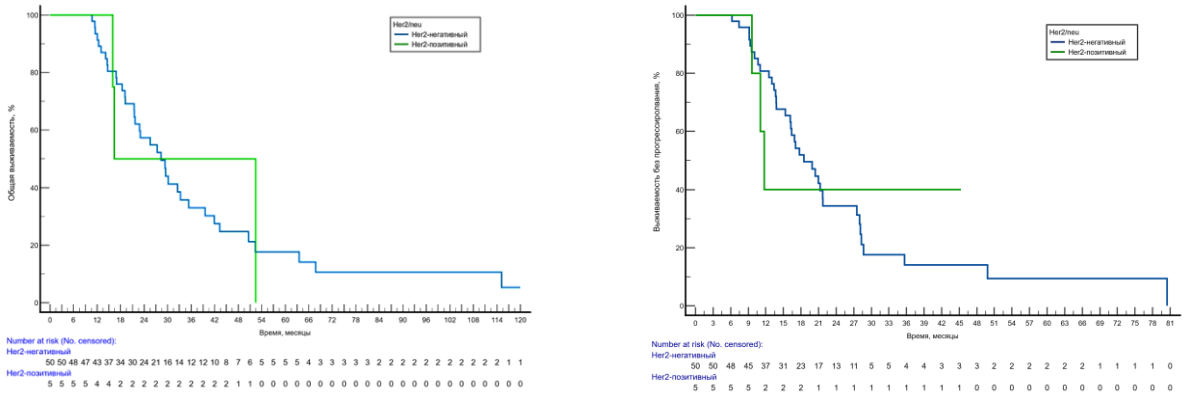
Характер оперативного вмешательства	Число больных	%
– D2 гастрэктомия/субтотальная резекция желудка только	36	65,5
– D2 гастрэктомия/субтотальная резекция желудка + резекция соседних органов (кишка, поджелудочная железа)	4	7,3
– D2 гастрэктомия/субтотальная резекция желудка + забрюшинная лимфаденэктомия	5	9
– D2 гастрэктомия/субтотальная резекция желудка + тубоовариоэктомия	8	14,5
– D2 гастрэктомия/субтотальная резекция желудка + резекция печени	2	3,7
Объем оперативного удаления опухоли		
NED (макроскопически и микроскопически полное удаление всех опухолевых проявлений)	53	96,3
R1	1	1,85
R2	1	1,85

Примечание: медиана периода наблюдения за 55 больными от начала ХТ составила 20,29 мес. (3,7 – 67,7).

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) (Рисунок 15).



А. Б.

А – общая выживаемость, Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 15 – Кривые выживаемости 55 пациентов в зависимости от HER2-статуса

Учитывая малочисленность подгруппы пациентов с HER2-позитивным дРЖ определенные выводы сделать невозможно. Выделение этой подгруппы из общего числа оперированных пациентов для отдельного анализа признано нецелесообразным.

6.1 Результаты регрессионного анализа факторов риска, ассоциированных с выживаемостью, при конверсионном лечении

В результате проведения многофакторного регрессионного анализа Кокса в качестве независимых благоприятных прогностических факторов ОВ выделены (Таблица 52):

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.

Таблица 52 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализов общей выживаемости больных диссеминированным раком желудка, получивших конверсионное лечение

Фактор		n	мОВ, мес. (95% ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG	0	16	29,33 (17,06-41,60)	0,953 (0,471-1,928)	0,894	0,666 (0,257-1,728)	0,404
	1-2	39	28,3 (19,579-37,021)				
Пол	женщины	22	32,53 (25,339-39,721)	0,866 (0,438-1,714)	0,680	0,735 (0,286-1,889)	0,522
	мужчины	33	28,3 (19,16-37,440)				
Морфология	перстневидно-клеточный	27	19,1 (10,662-27,538)	0,315 (0,157-0,634)	**0,001**	0,188 (0,055-0,646)	**0,008**
	другие	28	37,87 (24,752-50,988)				

Продолжение таблицы 52

Степень лечебного патоморфоза	TRG-1+ TRG2	13	50,63 (36,116-65,144)	0,372 (0,152-0,910)	**0,03**	0,838 (0,128-5,497)	0,854
	TRG 3-5	19	27,33 (14,531-40,129)				
Локализация первичной опухоли	КЭП	11	23,03 (13,611-32,449)	0,819 (0,358-1,875)	0,637	0,864 (0,232-3,218)	0,827
	другие	44	29,47 (22,650-36,290)				
Метастазы в печени	есть	10	58,27 (31,032-85,508)	0,408 (0,151-1,099)	0,076	0,415 (0,085-2,023)	0,699
	нет	45	29,33 (24,129-34,531)				
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	есть	11	29,47 (10,614-48,326)	0,868 (0,396-1,902)	0,724	0,776 (0,214-2,813)	0,699
	нет	44	29,33 (18,507-40,153)				
Метастазы в периферических лимфоузлах	есть	6	28,3 (13,525-43,075)	0,916 (0,321-2,611)	0,870	0,810 (0,206-3,184)	0,762
	нет	49	29,47 (20,078-38,862)				
Канцероматоз брюшины	есть	34	27,33 (16,890-37,770)	0,786 (0,403-1,535)	0,481	0,867 (0,315-2,385)	0,783
	нет	21	32,53 (16,124-48,936)				
Клинически определяемый асцит	есть	13	21,47 (14,545-28,395)	0,409 (0,189-0,886)	**0,019**	0,311 (0,089-1,088)	0,067
	нет	42	32,53 (20,508-44,552)				
Количество зон отдаленного метастазирования	1	33	32,53 (19,093-45,967)	0,930 (0,493-1,755)	0,823	0,596 (0,204-1,739)	0,343
	≥2	22	27,33 (17,931-36,729)				

Продолжение таблицы 52

Режим	триплет с Ири	19	35,4 (16,489-54,311)	0,224 (0,063-0,80)	**0,013**	0,308 (0,121-0,784)	**0,021**
	триплет с Доц	22	18,57 (14,045-23,095)				
Контроль-ный интервал	>3,4мес.	42	52,37 (26,777-77,963)	0,427 (0,186-0,979)	**0,032**	0,344 (0,130-0,910)	**0,039**
	≤3,4мес.	13	27,33 (19,986-34,674)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; ОР – отношение рисков; ОФА – однофакторный анализ; МФА – многофакторный анализ; ДИ – доверительный интервал; Ири – иринотекан; Доц – доцетаксел.

Для определения минимального периода 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] (Рисунок 16).

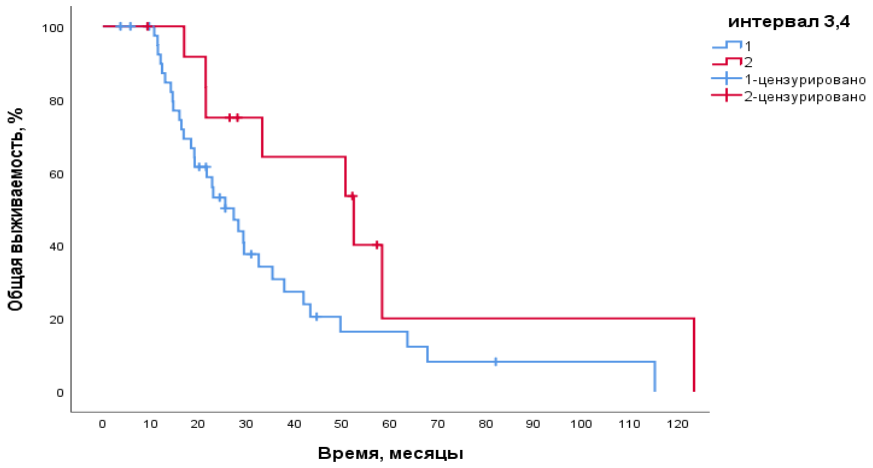


Рисунок 16 – Кривые общей выживаемости больных диссеминированным раком желудка в зависимости от продолжительности периода между окончанием ХТ и проведением хирургического лечения

В результате многофакторного анализа параметров, ассоциированных с ВБП при дРЖ у 55 больных, получивших конверсионное лечение, выделен только один независимый фактор благоприятного прогноза – отсутствие лимфоваскулярной инвазии в опухоли по сравнению с ее

наличием: ОР 0,187 (95%ДИ 0,035-0,995; p=0,049) с мВБП соответственно 21,73 мес., (95%ДИ 11,633-31,827) и 13,4 мес. (95%ДИ 9,274-17,526) (Таблица 53).

Таблица 53 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализов выживаемости без прогрессирования диссеминированного рака желудка у больных, получивших конверсионное лечение

Фактор		n	мВБП, мес. (95% ДИ)	ОФА ОР (95% ДИ)	p	МФА ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG	0	16	28,13 (11,957-44,303)	0,727 (0,360-1,467)	0,374	0,535 (0,222-1,285)	0,535
	1-2	39	16,4 (13,119-19,681)				
Пол	женщины	22	17,73 (13,157-22,303)	0,834 (0,434-1,603)	0,585	0,914 (0,389-2,148)	0,837
	мужчины	33	18,5 (12,2-24,8)				
Морфология	перстневидноклеточный	27	13,77 (9,086-18,454)	0,489 (0,257-0,931)	**0,029**	0,479 (0,223-1,028)	0,059
	другие	28	21,73 (12,659-30,801)				
Лимфоваскулярная инвазия	отсутствие	31	21,73 (11,633-31,827)	0,426 (0,208-0,873)	**0,02**	0,187 (0,035-0,995)	**0,049**
	наличие	24	13,4 (9,274-17,526)				
Степень лечебного патоморфоза	TRG-1+ TRG2	13	50,63 (36,116-65,144)	0,389 (0,160-0,946)	**0,037**	0,373 (0,090-1,554)	0,176
	TRG 3-5	19	27,33 (14,531-40,129)				

Продолжение таблицы 53

Локализация первичной опухоли	КЭП	11	16,17 (7,088-25,252)	0,76 (0,333-1,731)	0,513	0,433 (0,148-1,267)	0,126
	другие	44	19,9 (15,153-24,647)				
Метастазы в печени	есть	10	18,5 (2,678-34,322)	0,669 (0,274-1,634)	0,378	0,38 (0,095-1,524)	0,172
	нет	45	17,73 (13,088-22,372)				
Метастазы в забрюшинных лимфоузлах	есть	11	19,9 (9,243-30,557)	0,966 (0,442-2,114)	0,932	0,824 (0,248-2,738)	0,752
	нет	44	17,73 (13,129-22,331)				
Метастазы в периферических лимфоузлах	есть	6	28,13 (9,023-47,237)	0,769 (0,268-2,209)	0,625	0,798 (0,186-3,420)	0,762
	нет	49	17,73 (13,398-22,062)				
Канцероматоз брюшины	есть	34	17,73 (14,569-20,891)	0,47 (0,228-0,967)	**0,04**	0,557 (0,188-1,651)	0,291
	нет	21	28,3 (8,381-48,219)				
Клинически определяемый асцит	есть	13	16,27 (8,759-23,781)	0,464 (0,217-0,990)	**0,047**	0,884 (0,337-2,319)	0,803
	нет	42	21,27 (15,91-26,63)				
Количество зон отдаленного метастазирования	1	33	21,7 (16,371-27,029)	0,631 (0,334-1,190)	0,155	0,406 (0,145-1,133)	0,085
	≥2	22	16,27 (10,409-22,131)				
Режим	триплет с Ири	19	18,5 (14,14 – 22,9)	0,51 (0,25-1,00)	**0,049**	0,639 (0,102-4,013)	0,633
	триплет с Доц	22	13,4 (9,56 – 17,24)				

Продолжение таблицы 53

Контроль-ный интервал	>3,4мес.	42	28 (17,868-38,132)	0,545 (0,248-1,199)	0,131	0,457 (0,187-1,113)	0,085
	≤3,4мес.	13	16,9 (11,223-22,577)				

Примечание: мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ОР – отношение рисков; ОФА – однофакторный анализ; МФА – многофакторный анализ; ДИ – доверительный интервал; Ири – иринотекан; Доц – доцетаксел

Выделенные при однофакторном анализе значимые факторы, такие как морфологическая структура опухоли (неперстневидноклеточный или перстневидноклеточный варианты), полный/почти полный лечебный патоморфоз, исходное отсутствие канцероматоза брюшины или клинически определяемого асцита, режим FOLFIRINOX, по результатам многофакторном анализа значимого независимого влияния на ВБП не оказали. Интервал времени от окончания ХТ до даты оперативного лечения согласно результатам многофакторного анализа имел только пограничное значение (ОР 0,457, 95%ДИ 0,187-1,113; p=0,085).

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.

6.2 Обсуждение результатов конверсионного лечения

Дебаты о целесообразности конверсионного лечения больных дРЖ продолжаются в течение нескольких лет. К сожалению, практически все авторы представляют либо ретроспективные исследования, основанные на небольшом клиническом материале одной клиники, либо мета-анализ ранее опубликованных работ. Несмотря на это, накопленный опыт позволяет определить основные тенденции развития конверсионного лечения, при котором проведение ХТ на первом этапе дает возможность оценить агрессивность опухоли, подавить ее рост и ограничить распространение за счет воздействия на оккультные метастазы. Сокращение опухолевой нагрузки, в свою очередь, способствует контролю симптомов заболевания и улучшает качество жизни пациентов.

Преимущества такого подхода подтверждены в исследовании REGATTA [180] и согласуется с рекомендацией европейского консенсуса 2023г. по диагностике и лечению олигометастатической болезни при раке желудка и пищевода [149].

Desiderio et al. [178], опубликовавшие в 2021 г. результаты самого крупного сравнительного мета-анализа результатов лечения 16596 больных РЖ IV стадии, включенных в базу данных SEER в 2004-15 гг., также пришли к выводу, что оптимальной стратегией лечения больных РЖ IV стадии является комбинация ХТ с последующим оперативным лечением при возможности полного удаления всех проявлений опухоли (NED). Эта тактика получила название «конверсионное лечение («conversion therapy»).

В НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина возможность проведения хирургического лечения при дРЖ исходно рассматривалась только после достижения выраженного и стойкого эффекта ХТ даже при олигометастатической болезни.

Достигнутая в нашем исследовании мОВ больных (29,33 мес.) в целом соответствует имеющимся литературным данным, согласно которым МОВ при конверсионном лечении колеблется в пределах 20,6 – 30,5 мес. [141, 243, 263, 284, 433, 451, 453], в ряде исследований представлены более высокие результаты – от 37 до 56,1 [96, 98, 101, 103, 177, 349, 438] и даже 63,6 мес. [241]. Такой разброс можно объяснить различиями лечебной тактики и неоднородностью анализируемых групп, так как показания к конверсионному лечению, как правило, индивидуальны.

Показатель 1-годичной выживаемости в представленной нами группе пациентов составил 85,5%, что совпадает с данными других авторов [6, 95, 98, 141, 149, 177, 284, 433, 438], однако показатели 3-годичной и 5-летней выживаемости ниже опубликованных. Трехгодичная ОВ в нашем исследовании составила 25,5%, в то время как по данным литературы данный показатель колеблется от 32,4% до 69,6% [98, 104, 141, 177, 241, 284, 349, 438], 5-летняя ОВ составила всего 9,1%, что намного ниже представленной в публикациях: от 29,9% до 52% [104, 141, 177, 241, 284, 349]

При сравнении результатов конверсионного лечения и одной только ХТ при дРЖ, несколько авторов отметили улучшение ОВ, однако группа пациентов, получавших одну только ХТ, представляла собой больных дРЖ с обширным метастазированием.

Так, в проспективном исследовании AIO-FLOT3 [255] авторы провели сравнение отдаленных результатов конверсионного лечения (периоперационная ХТ+R0 операция) пациентов с олигометастатической болезнью и больных дРЖ с обширным метастазированием, получавших только цикловую ХТ. Авторы показали статистически значимое увеличение мОВ при конверсионном лечении против одной только ХТ (22,9 и 10,7 мес., $p<0,001$).

На наш взгляд подобное сравнение не доказывает преимущество конверсионного лечения при дРЖ, а позволяет сделать вывод лишь о более благоприятном прогнозе при олигометастатической болезни по сравнению с процессом, сопровождающимся обширным метастазированием.

Ограниченная распространенность опухолевого процесса: исходное наличие одного признака нерезектабельности [77, 95, 180, 433] или исходная/потенциальная резектабельность отдаленных метастазов [77, 99, 141], в ряде исследований выделены в качестве независимого благоприятного фактора прогноза ОВ.

Более доказательным является рандомизированное исследование III фазы Neo-REGATTA [398], результаты которого опубликованы в 2023 г. Пациентам с олигометастатическим РЖ IV стадии после 4 циклов индукционной ХТ доцетакселом, оксалиплатином и S1 (DOS) и при отсутствии прогрессирования болезни продолжали цикловую ХТ (n=25) или выполняли операцию с последующими 4 циклами ХТ в режиме DOS (n=25). При медиане времени наблюдения 30 мес. мВБП и мОВ больных, получивших конверсионное лечение, не достигнуты, но со значимо ($p<0,0001$) выше, чем в группе ХТ (9,0 и 18,0 мес. соответственно). В группе конверсионного лечения 1– и 2-годичная ВБП и ОВ составили соответственно 84,7%, 77,1% и 96,9%, 81,7%, в группе ХТ – 35,3%, 29,1% и 73,1%, 25,8%, соответственно. После хирургического вмешательства 51,4% больных не смогли перенести интенсивную ХТ в полном объеме. Основным недостатком этого исследования является отсутствие рандомизации.

Следует отметить, что наиболее частыми кандидатами на конверсионное лечение являются пациенты с олигометастатической болезнью.

Вопрос о характере и продолжительности предоперационной ХТ при конверсионном лечении остается открытым. Европейский консенсус не смог определить минимальную продолжительность и характер лекарственной терапии, хотя от 50 до 75% участников поддержали применение ХТ триплетами на протяжении не менее 3 месяцев. В исследованиях Sato et al. [104] и Ohnuma et al. [438] отмечено позитивное влияние на ОВ комбинированной ХТ в отличие от монохимиотерапии.

Анализ существующих публикаций показывает, что до операции количество циклов ХТ колеблется в широком диапазоне от 2 до 32, составляя в большинстве случаев 4-6 циклов [99, 103, 131, 241, 263, 285, 286, 438], назначают как ХТ триплеты, так и дуплеты, четкой доказательной базы для преимущественного назначения тех или других пока нет.

Корреляция количества предоперационных циклов ХТ с ОВ при конверсионном лечении больных дРЖ IV стадии проанализирована в работе Chen et al. [433]. При исходно резектабельных метастазах значимое увеличение ОВ получено при проведении более 6 циклов предоперационной ХТ ($p = 0,012$), в случае исходно нерезектабельного и пограничко резектабельного метастатического процесса статистически значимое улучшение ОВ выявлено при проведении 8 и более циклов ХТ ($p=0,002$). По результатам многофакторного анализа при конверсионном лечении количество циклов предоперационной ХТ было независимыми

факторами прогноза ОВ. При этом количество циклов послеоперационной ХТ на ОВ не влияло. Наряду с этим, Beom et al. [263], не выявили различий в ОВ больных, получивших до операции 6 и более или менее 6 циклов ХТ.

В нашем исследовании, предполагавшем проведение 1 линии ХТ в объеме 9 циклов, в 74,5% случаев количество циклов предоперационной ХТ составило 8,1– 8,7, что в свете вышесказанного можно признать достаточным.

Согласно плану лечения в настоящем исследовании после окончания ХТ следовал период наблюдения – своеобразный контрольный интервал для оценки стойкости достигнутого эффекта, исчисляемый от даты окончания ХТ до даты операции. Нам показалось целесообразным определить, существует ли связь между длительностью контрольного интервала и ОВ. Проведенный анализ показал, что критическим значением для ОВ является длительность контрольного интервала 3,4 мес. 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). Таким образом, при конверсионном лечении хирургическое вмешательство целесообразно выполнять при отсутствии прогрессирования процесса на протяжении 3,5 месяцев и более после окончания ХТ 1-й линии. Длительность контрольного интервала выделена в качестве фактора прогноза ОВ при однофакторном анализе и в качестве независимого прогностического фактора ОВ при многофакторном регрессионном анализе.

Подобного анализа мы не нашли ни в одном исследовании. Beom et al. [263] проанализировали взаимосвязь с ОВ другого интервала времени: от постановки диагноза до даты операции, который у большинства пациентов равнялся 24 неделям. Значимых различий в ОВ пациентов не найдено, что свидетельствует о неверно выбранном параметре. Сама по себе продолжительность времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования, хотя и соответствует длительности проведения адъювантной ХТ, но является произвольно выбранным интервалом, не отражающим ни эффективность лечения, ни стойкость достижения контроля заболевания, в связи с чем не оказывает решающего влияния на ОВ. Мы считаем, что найденный нами контрольный интервал наблюдения с минимальной длительностью 3,4 месяца является более правильным ориентиром для выбора сроков выполнения оперативного вмешательства при дРЖ, отражающим и эффект ХТ, и его стойкость, что позволяет избежать бесполезных операций в случае выявления прогрессирования процесса. Безусловно, этот факт требует уточнения и валидации в последующих исследованиях.

Большинство (74,5%) пациентов в нашем исследовании получали трехкомпонентные режимы ХТ и только 25,5% – двухкомпонентные. Наряду со стандартными триплетами

FLOT/mDCF мы применяли исследовательский режим FOLFIRINOX, в связи с этим нами был запланирован сравнительный анализ отдаленных результатов лечения доцетаксел-содержащими или иринотекан-содержащими триплетами.

При многофакторном анализе помимо длительности контрольного интервала в качестве независимых благоприятных факторов прогноза ОВ при конверсионном лечении выделен также (см. табл. 52) неперстневидноклеточный гистологический вариант РЖ по сравнению с перстневидно-клеточным (ОР 0,188, 95%ДИ 0,055-0,646; p=0,008), отсутствие лимфоваскулярной инвазии в удаленной первичной опухоли по сравнению с ее наличием (**ОР 0,**356, 95%ДИ 0,157-0,804; p=0,028), химиотерапия в режиме FOLFIRINOX по сравнению с режимом FLOT (ОР 0,308, 95%ДИ 0,121-0,784; p=0,021

Полученные нами прогностические факторы лишь отчасти совпадают с факторами, выделенными другими исследователями. В опубликованных работах в качестве прогностических чаще всего анализируют разнообразные клинические факторы, послеоперационные данные, уточняющие глубину инвазии первичной опухоли и число пораженных регионарных лимфоузлов, гораздо реже - морфологическую характеристику опухоли. Результаты многофакторных анализов очень разнообразны и порой противоречивы.

В мета-анализах Tomasello et al. [486] и Wan et al. [491] показано, что при опухолях желудочно-кишечного тракта достижение полной или почти полной патоморфологической регрессии опухоли значимо ассоциировано с улучшением общей выживаемости. В исследовании Sato et al. [103] патоморфологический регресс опухоли после ХТ был выделен в качестве независимого прогностического фактора.

В то же время, в ретроспективных работах Solaini et al. [95] и Wang et al. [241] не выявлено взаимосвязи между ОВ и степенью дифференцировки опухоли или лечебного паморфоза, морфологическим типом по классификации Lauren. В исследовании Beom, et al. [263], морфологический тип опухоли по классификации Lauren как прогностический выделен только при однофакторном анализе, при многофакторном анализе одним из независимых факторов прогноза ОВ была полная или частичная регрессия отдаленных метастазов.

Mieno H., et al. [96], как и в нашем исследовании, в качестве негативного прогностического фактора выделили наличие лимфатической инвазии (p=0,027), но, в отличие от данных нашего анализа, только при однофакторном анализе.

Наличие асцита как неблагоприятного фактора прогноза выделено в исследовании Chen et al. [433], не только при однофакторном, но и при многофакторном анализе. В нашем анализе исходное наличие клинически определяемого асцита как неблагоприятного прогностического фактора, ассоциированного с ОВ, отмечено только при однофакторном анализе и не подтверждено результатами многофакторного анализа.

При многофакторном анализе ВБП единственным независимым фактором прогноза в нашем исследовании стало наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии в удаленной первичной опухоли.

Медиана ВБП в нашем исследовании составила 18,5 мес., что сопоставимо с данными Wang et al. – 19,6 мес. [241], Solaini et al. – 12 мес. [95], уступает данным Mieno et al. – 42,1 мес. [96] и Ohnuma et al. – 25,8 мес. [438], но в 2 раза выше, чем у Satoh et al. – 9,3 мес. [326],

В большинстве ретроспективных и мета-анализах ключевым фактором длительной выживаемости пациентов при конверсионном лечении является оперативное вмешательство в объеме R0 (NED) [98, 99, 101, 104, 243, 263, 285, 326, 441, 476].

Именно R0 операция обеспечивала максимальную ОВ, значимо превосходящую аналогичный показатель при выполнении операций в объеме R1-R2 [101, 285, 286, 349, 433, 441].

В нашем исследовании операция в объеме NED выполнена 53 из 55 пациентов. Учитывая столь высокие численные различия, мы сочли нецелесообразным проведение сравнительного анализа по этому параметру.

Полученная нами медиана бессобытийной выживаемости составила 9,8 мес., что нельзя признать удовлетворительным, особенно учитывая тот факт, что операция в объеме NED была выполнена 96,3% пациентов. Данный параметр редко представлен в публикациях, но в исследовании Choe et al. [101], после R0 операции он составил 15,1 мес. В нашем исследовании 49,1% оперированных пациентов имели перстневидноклеточный рак, отличающийся при дРЖ агрессивным течением и нестойкостью ремиссии, что могло сказаться на результатах лечения. Подтверждением этого предположения является выделение перстневидноклеточного гистотипа в качестве независимого неблагоприятного фактора прогноза ОВ. В работе Desiderio et al. [178] перстневидноклеточный вариант дРЖ и диффузный тип по Lauren являлись факторами неблагоприятного прогноза только при однофакторном анализе. Ни в одном зарубежном исследовании при многофакторном анализе не выявлено негативного влияния морфологического типа по классификации Lauren или перстневидноклеточного варианта опухоли на ОВ.

Возможной причиной столь низкой на наш взгляд бессобытийной выживаемости могло стать отсутствие адъювантной ХТ, вопрос о целесообразности которой остается открытым. Так, мета-анализ Desiderio et al. [178] не выявил существенного влияния адъювантной ХТ на ОВ, однако Wang et al. [241], опубликовавшие самые высокие результаты конверсионного лечения (мОВ 63,6 мес.), отметили адъювантную ХТ в качестве единственного независимого благоприятного прогностического фактор ОВ и ВБП.

Медиана послеоперационной ОВ по данным Solaini et al. [95] составила 15 мес., по данным Morgagni et al. [98] – 13 мес., по данным нашего исследования – 20,5 мес. Полученный нами высокий результат вероятнее всего связан с последующей лекарственной терапией, которую назначали всем пациентам сразу после выявления прогрессирования процесса.

Прогрессирование болезни с рецидивом в зоне исходного метастазирования отмечено Wang et al. [241] в 59,2% случаев. Мы отметили рецидив в зоне исходного метастатического поражения брюшины – в 24,1% случаев, печени – в 42,8%, забрюшинных лимфоузлов – в 100%, рецидив асцита – в 20%. Согласно полученным данным наиболее часто, рецидивировали метастазы в забрюшинных лимфоузлах, что может быть связано с нерадикальностью забрюшинной лимфодиссекции, рецидив метастазов в остальных зонах может свидетельствовать о наличии оставшихся оккультных опухолевых клеток. Тем не менее, у большинства пациентов мы не наблюдали прогрессирования болезни в зонах исходной локализации метастазов.

Несмотря на численную разницу, мы не выявили значимых различий в ОВ больных в зависимости от количества зон отдаленного метастазирования: мОВ при одной зоне метастатического поражения составила 32,53 мес., двух зон – 21,47 мес., трех зон – 49,6 мес., четырех зон – 29,47 мес. Аналогичные результаты получены и другими авторами [241].

Сравнение мВБП и мОВ пациентов HER2-позитивным и HER2-негативным дРЖ не выявило статистически значимых различий в связи с крайне малым числом пациентов HER2-позитивным дРЖ.

Наше исследование страдает рядом недостатков, среди которых 1) ретроспективный одно центровый характер; 2) охват большого интервала времени, в течение которого совершенствовалась хирургическая техника, анестезиологическое пособие, внедрялись новые методы диагностики, развивалась лекарственная и сопроводительная терапия, что сказывалось на результатах лечения; 3) неоднородный состав пациентов; 4) различные режимы ХТ; 5) малочисленность группы; 6) отсутствие контрольной группы. Но подобными недостатками страдает большинство опубликованных работ. Тем не менее, нам удалось показать целесообразность выполнения хирургических операций при дРЖ после эффективной химиотерапии, мОВ оперированных пациентов совпадает с данными других исследователей, хотя 3– и 5-летняя ОВ существенно ниже. Причины этого предстоит выяснить при продолжении исследования. Кроме того, нам удалось найти ориентир для определения срока выполнения хирургического пособия, коррелирующего с ОВ: временной интервал от даты окончания ХТ до даты выполнения операции, продолжительность которого должна превышать 3,4 мес. Полученные данные будут уточнены в последующих исследованиях.

ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕИНТРОДУКЦИИ РЕЖИМА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ВО ВТОРОЙ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Продолжительность 1-й линии лечения в нашей лечебной практике составляет 18 недель, при отсутствии прогрессирования заболевания далее следует период динамического наблюдения с частотой обследования пациентов, включая объективные методы (КТ, ЭГДС) каждые 2 мес. до регистрации прогрессирования заболевания. Тактику реинтродукции режима 1-й линии при периоде наблюдения, превышающем 3 мес., согласно критериям Okines et al. [393], мы начали применять с конца 2012-начала 2013 г. для пациентов, не вошедших в научные протоколы исследования.

7.1 Критерии включения/невключения

В исследование включали пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, перечисленным в главе 2 и при регистрации прогрессирования заболевания не менее чем через 3 мес. после окончания химиотерапии 1-й линии, при отсутствии остаточных побочных явлений 1-й линии терапии, препятствующих 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 деэскалировалась 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.

7.2 Результаты предварительного анализа эффективности тактики реинтродукции

В 2021 г. мы провели предварительный анализ эффективности данной стратегии у 34 пациентов, 14 из которых в 1-й линии лечения получили режим FLOT, 20 – режим FOLFIRINOX. На момент анализа из 104 пациентов, получавших ХТ 1-й линии в режиме FLOT, 2-я линия была назначена 60 (27%) больным, из них реинтродукция режима FLOT – 14 (23%), частота реинтродукции режима во всей группе из 104 больных составила 6% . Из 119 пациентов, получавших 1-ю линию ХТ в режиме FOLFIRINOX, 67 (30%) получили 2-ю линию лечения, реинтродукция режима назначена 20 (30%) из них, частота назначения реинтродукции режима во всей группе из 119 больных составила 9%. В группе пациентов, получивших

реинтродукцию, медианы длительности контроля заболевания на 1-й линии составляли 10 мес. при ХТ в режиме FLOT и 13,1 мес.– в режиме FOLFIRINOX. При реинтродукции аналогичные параметры были меньше, составив 4,59 мес. и 7,17 мес. для группы FLOT и FOLFIRINOX, соответственно. При многофакторном анализе одним из независимым факторов прогноза ОВ стала длительность интервала без лечения с момента окончания ХТ 1-й линии с пороговым значением 3,73 мес.: при длительности интервала без лечения менее или не менее 3,73 мес. мОВ составили соответственно 24,33 мес. (95%ДИ (19,73-38,93) и 34,2 мес. (95%ДИ 26,7-51), (p=0,008) (Рисунок 17).

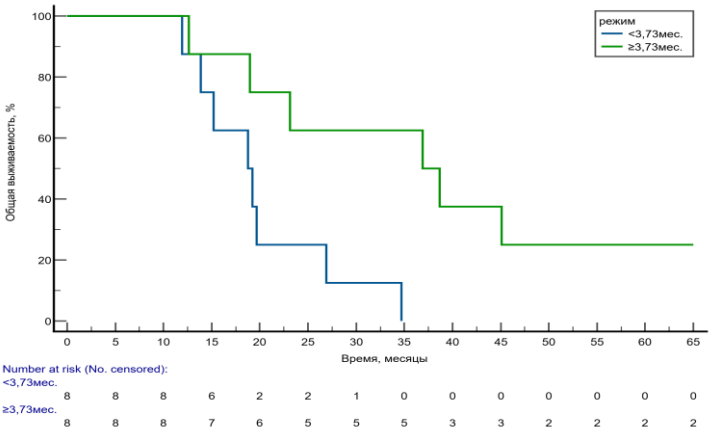


Рисунок 17 – Кривые общей выживаемости пациентов, получивших реинтродукцию режима 1-й линии, в зависимости от длительности интервала времени без лечения

С учетом полученных данных мы продолжили изучение стратегии реинтродукции, увеличив длительность интервала без лечения (интервала наблюдения) до > 4 мес. К январю 2023 г. в анализ включено 48 пациентов, результаты обновлены в январе 2024 г.

7.3 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. Характеристика больных представлена в таблице 47. На 1-й линии ХТ ВБП (от начала ХТ 1-й линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины) обозначена нами как ВБП-1, на 2-й линии (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 98,3%), 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%) (Таблица 55).

Таблица 55 – Характеристика пациентов с диссеминированным раком желудка, получивших во второй линии химиотерапии реинтродукцию режима первой линии (n=48).

Характеристики	n	%
Пол		
– женщины	25	52,1
– мужчины	23	47,9
Возраст		
– < 65 лет	39	81,3
– ≥ 65 лет	9	18,8
ECOG		
– 0-1	45	93,7
– 2	3	6,3
Локализация первичной опухоли		
– КЭП	35	72,9
– желудок	13	27,1
Степень злокачественности		
– низкая	14	29,2
– высокая	34	70,8
Морфологический подтип по классификации Lauren (n=26)		
– кишечный	9/26	34,6
– диффузный	17/26	65,4
Состояние первичной опухоли		
– удалена	9	18,8

Продолжение таблицы 55

– присутствует	39	81,3
Количество зон отдаленного метастазирования		
– 1	17	35,4
– ≥2	31	64,5
Локализация отдаленных метастазов		
– брюшина	30	62,5
– асцит	13	27,1
– отдаленные лимфоузлы	22	45,8
– печень	13	27,1
– яичники (n=25)	8/25	16,7
– легкие	3	6,3
– -другие	4	8,3
Режимы химиотерапии первой линии		
mFOLFOX6	10	20,8
FLOT	16	33,3
FOLFIRINOX	22	45,8

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).

На фоне лечения у одного пациента отмечено нарастание тяжести периферической полинейропатии, в связи с чем после 7 циклов лечение было отменено, полинейропатия стала причиной редукции доз препаратов у 8 больных (16,7%).

Учитывая полученные ранее данные о значении длительности интервала наблюдения для ОВ, повторно проведен ROC– анализ на всей группе из 48 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. (Рисунок 18).

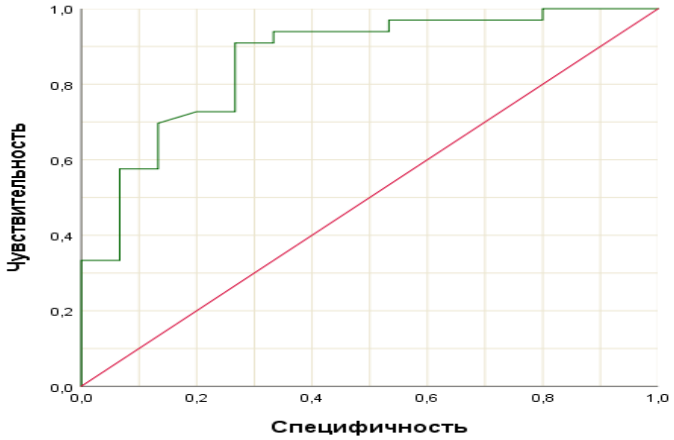


Рисунок 18 – Данные ROC-анализа по выявлению порогового значения длительности интервала наблюдения после окончания химиотерапии 1-й линии: пороговое значение 4,12 мес. Чувствительность – 90,1%. Специфичность – 73,3%. Площадь под кривой ROC AUC – 0,864 (качество модели очень хорошее) p<0,001

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)

Кривые общей выживаемости в зависимости от длительности интервала наблюдения представлены на рисунке 19.

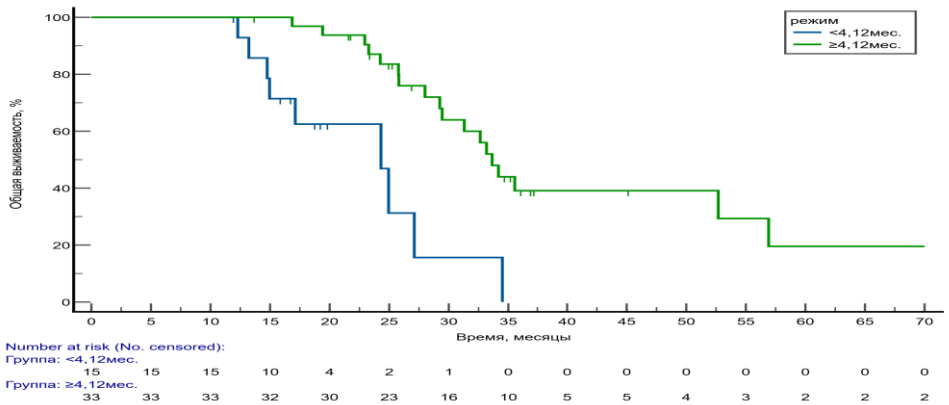


Рисунок 19 – Кривые общей выживаемости при реинтродукции режима первой линии химиотерапии в зависимости от интервала без лечения после окончания первой линии терапии

При однофакторном анализе в качестве факторов, ассоциированных с ОВ, был статус ECOG, локализация первичной опухоли в желудке и длительность интервала времени с момента окончания 1-й линии ХТ до прогрессирования болезни (Таблица 56). При многофакторном анализе независимыми благоприятными прогностическими факторами 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).

Таблица 56. Результаты однофакторного и многофакторного анализов факторов, ассоциированных с общей выживаемостью, при реинтродукции режима первой линии

Фактор		n	мОВ, мес. (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	< 65 лет	39	33,2 (28,22-38,18)	0,876 (0,328-2,34)	0,791	0,748 (0,202-2,77)	0,663
	≥ 65 лет	9	28,03 (25,43-30,63)				
Пол	женщины	25	27,13 (23,56-30,70)	0,524 (0,243-1,13)	0,099	0,414 (0,121-1,41)	0,158
	мужчины	23	34,53 (31,74-37,32)				
Статус ECOG	0-1	43	33,67 (27,76-39,57)	0,265 (0,096-0,73)	**0,01**	0,170 (0,043-0,67)	**0,011**
	2	5	22,97 (5,79-40,14)				
Локализация первичного очага	КЭП	35	29,27 (25,98-32,56)	0,277 (0,094-0,82)	**0,02**	0,303 (0,076-1,20)	0,089
	не КЭП	13	52,67 (27,38-77,96)				
Степень злокачест-венности	низкая	14	29,47 (21,53-37,40)	0,961 (0,433-2,13)	0,922	0,871 (0,224-3,38)	0,841
	высокая	34	32,67 (24,08-41,26)				

Продолжение таблицы 56

Состояние первичного очага	присут-ствует	39	32,67 (23,58-41,75)	0,790 (0,269-2,32)	0,668	0,434 (0,099-1,90)	0,268
	удален	9	31,33 (27,33-35,32)				
Количество зон метаста-зирования	1	17	56,9 (24,29-89,50)	0,467 (0,172-1,27)	0,135	0,535 (0,111-2,58)	0,436
	≥2	31	29,47 (22,92-36,01)				
Метастазы в печени	есть	13	27,13 (12,69-41,57)	0,813 (0,326-2,02)	0,657	0,460 (0,113-1,86)	0,276
	отсутст-вуют	35	31,33 (26,80-35,86)				
Метастазы в легких	есть	3	NA	0,961 (0,216-,265)	0,958	0,508 (0,07-3,704)	0,504
	отсутст-вуют	45	31,33 (26,21-36,45)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	22	33,2 (21,89-44,51)	0,898 (0,426-1,89)	0,778	0,646 (0,236-1,77)	0,395
	отсутст-вуют	26	31,33 (25,41-7,24)				
Канцероматоз брюшины	есть	30	29,47 (21,57-7,37)	0,424 (0,168-1,07)	0,069	0,406 (0,096-1,71)	0,220
	отсутст-вует	18	34,53 (7,10-61,96)				
Асцит	есть	13	32,67 (26,201-9,139)	0,914 (0,406-2,06)	0,829	0,706 (0,163-3,05)	0,640
	отсутст-вует	35	31,33 (23,877-8,783)				
Режим лечения	триплет	38	29,47 (23,651-5,289)	0,344 (0,081-1,46)	0,149	0,766 (0,198-2,96)	0,699
	дуплет	10	NA				

Продолжение таблицы 56

Интервал от окончания ХТ I линии до ПЗ	< 4,12 мес.	19	24,3 (23,21 – 25,45)	0,438 (0,195-0,98)	**0,006**	0,148 (0,035-0,64)	**0,010**
	≥ 4,12 мес.	29	33,67 (31,46 – 35,88)				

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ПЗ – прогрессирование заболевания.

При однофакторном анализе ассоциированным с ВБП был идентифицирован только один фактор: длительность интервала времени без лечения после окончания 1-й линии и до регистрации прогрессирования заболевания не менее 4,12 мес. (ОР 0,503, 95%ДИ 0,256-0,985; p=0,003). (Таблица 57).

При многофакторном анализе этот же фактор стал независимым благоприятным прогностическим фактором ВБП (ОР 0,399, 95%ДИ 0,172-0,927; p=0,033) (Таблица 57).

Таблица 57 – Результаты однофакторного и многофакторного анализов с целью выделения факторов, влияющих на выживаемость без прогрессирования, при реинтродукции режима первой линии

Фактор		n	мВБП (95%ДИ)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	< 65 лет	39	7,03 (6,010-8,050)	0,955 (0,415-2,194)	0,913	0,961 (0,339-2,722)	0,940
	≥ 65 лет	9	6,73 (6,642-6,818)				
Пол	женщины	25	6,8 (6,241-7,359)	0,753 (0,396-1,433)	0,388	0,892 (0,392-2,030)	0,785
	мужчины	23	7,1 (5,260-8,940)				
ECOG PS	0-1	43	7,1 (6,278-7,922)	0,381 (0,143-1,016)	0,054	0,350 (0,103-1,187)	0,092
	2	5	5 (4,206-5,794)				

Продолжение таблицы 57

Локализация первичного очага	КЭП	35	6,7 (6,231-7,169)	0,621 (0,300-1,286)	0,199	0,649 (0,271-1,552)	0,331
	не КЭП	13	7,53 (6,697-8,363)				
Степень злокачественности	низкая	14	7,1 (4,955-9,245)	0,905 (0,468-1,750)	0,767	0,988 (0,427-2,286)	0,977
	высокая	34	6,8 (6,272-7,328)				
Состояние первичного очага	присутствует	39	7,03 (6,355-7,705)	0,857 (0,387-1,898)	0,704	0,637 (0,264-1,540)	0,317
	удален	9	7,03 (5,921-8,139)				
Количество зон метастазирования	1	17	6,73 (5,523-7,937)	0,835 (0,420-1,658)	0,606	0,970 (0,350-2,690)	0,953
	≥2	31	7,1 (5,957-8,243)				
Метастазы в печени	есть	13	7,1 (4,776-9,424)	0,887 (0,440-1,791)	0,739	0,717 (0,271-1,895)	0,502
	отсутствуют	35	7,03 (6,592-7,468)				
Метастазы в легких	есть	3	6,37 (0,705-12,035)	0,406 (0,120-1,369)	0,146	0,432 (0,093-2,005)	0,284
	отсутствуют	45	7,1 (6,168-8,032)				
Метастазы в отдаленных лимфоузлах	есть	22	7,03 (6,432-7,628)	0,944 (0,499-1,786)	0,859	0,811 (0,353-1,864)	0,622
	отсутствуют	26	7,03 (5,731-8,329)				
Канцероматоз брюшины	есть	30	7,03 (6,219-7,781)	0,763 (0,388-1,498)	0,432	0,736 (0,276-1,965)	0,540
	отсутствует	18	7,03 (6,257-7,803)				

Продолжение таблицы 57

Асцит	есть	13	7,03 (6,560-7,500)	0,852 (0,412-1,763)	0,666	0,574 (0,183-1,804)	0,342
	отсутст-вует	35	8,130 (5,144-11,116)				
Режим лечения	триплет	38	7,03 (6,207-7,853)	0,712 (0,309-1,642)	0,426	0,729 (0,280-1,902)	0,519
	дуплет	10	6,73 (4,736-8,724)				
Интервал от окончания ХТ 1 линии до ПЗ	< 4,12 мес.	19	5,23 (2,81 – 7,64)	0,503 (0,256-0,99)	**0,003**	0,399 (0,172-0,927)	**0,033**
	≥ 4,12 мес.	29	8,13 (6,387 – 9,883)				

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

7.4 Обсуждение полученных результатов

Внедрение в клиническую практику ХТ 2-й и последующих линий привело к значительному увеличению выживаемости больных при длительном сохранении удовлетворительного качества жизни. Частота проведения ХТ 2-й линии различна в разных странах и составляет, например, в Великобритании – 39% [440], в США – 42% [303], в Италии – 39% [282], в Испании – 64,1% [421], в Южной Корее – 47,2% [404], в Японии – 77% [35], в Германии – 30% [523].

Выбор режима лекарственной терапии 2-й линии во многом определяется функциональным состоянием пациента, количеством и тяжестью сопутствующих заболеваний, составом схемы терапии 1-й линии, обусловливающей развитие резистентности опухоли к составляющим ее препаратам, а также результатами качественных сравнительных рандомизированных исследований. Во 2-й линии лекарственной терапии, как правило, назначают препараты, не вошедшие в состав 1-й линии лечения, в монорежиме или рамуцирумаб в комбинации с ХТ. Однако спектр цитостатиков с доказанной эффективностью при дРЖ ограничен, дополнительным фактором ограничения в выборе конкретного режима может быть длительная резидуальная токсичность предыдущей ХТ. На практике существует небольшая когорта пациентов с длительной ремиссией заболевания после проведенной 1-й линии лечения, у которой реинтродукция того же самого режима может быть эффективной и

позволит максимально использовать противоопухолевый потенциал одной и той же комбинации, увеличив тем самым интервал времени до назначения резервных препаратов. В таких случаях индикатором чувствительности опухоли к предшествующей лекарственной терапии является длительность интервала без лечения, что с учетом состава комбинации 1-й линии при дРЖ практически означает длительность бесплатинового интервала. При колоректальном раке и раке яичников таковым является временной интервал более 6 мес. [14, 396], при дРЖ, по данным Okines et al. [393], – более 3 мес. Этот интервал служил критерием включения в исследование. После получения данных промежуточного анализа длительность интервала без лечения для назначения реинтродукции должна была превышать 4 месяца. Данный интервал отражен, например, в критериях включения пациентов в исследования REGARD и RAINBOW [364, 372]: регистрация прогрессирования заболевания на фоне или в течение первых 4 месяцев после введения последней дозы препаратов 1-й линии. Таким образом обеспечивалась однородность включаемого контингента по характеру течения заболевания. Очевидно, что длительность интервала без лечения более 4 мес. свидетельствует о более торпидном течении злокачественного процесса и его возможной чувствительности к предшествующей комбинации ХТ. Малочисленность анализируемой группы и длительность набора свидетельствуют об относительной редкости данной ситуации в клинической практике при исходно дРЖ.

Большая часть пациентов, включенных в наш анализ, в 1-й линии лечения получали трехкомпонентные режимы и только 20,8% – платино-фторпиримидиновые дуплеты. Возможно, что химиотерапевтические триплеты способствуют достижению более длительного и стойкого эффекта, но при однофакторном и многофакторном анализе режим ХТ не был фактором независимого прогноза ни ВБП, ни ОВ. Кроме того, малочисленность и численное неравенство групп не позволяют проводить сравнительный анализ или делать далеко идущие выводы.

Обращает на себя внимание высокая частота достижения объективного ответа у пациентов анализируемой подгруппы: ЧОО – 47,9% (полная регрессия опухоли у одного больного), частота контроля заболевания – 85,4%, прогрессирование заболевания отмечено только у шести пациентов (12,5%). Эффективность 1-й линии ХТ у этих пациентов была еще выше: ЧОО – 64,6% (полная регрессия опухоли у 4/48–8,3%), частота контроля заболевания у 100% больных при полном отсутствии прогрессирования болезни. Высокая непосредственная эффективность ХТ свидетельствует о высокой чувствительности данных опухолей к ХТ, что привело к длительной ремиссии заболевания. При реинтродукции эффективность хотя и была снижена, но по-прежнему оставалась высокой, сравнимой с эффективностью 1-й линии ХТ,

представленной в литературе. У большинства пациентов опухоль сохранила чувствительность к режиму 1-й линии, прогрессирование болезни отмечено у 6 (12,5%) пациентов.

В рандомизированные исследования по изучению эффективности 2-й линии лечения, как правило, включают пациентов в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0-1). В нашем анализе также преобладали пациенты, функциональный статус которых по шкале ECOG оценен как 0 или 1–93,8%, что соответствует критериям назначения 2-й линии лечения. Наряду с удовлетворительным функциональным статусом в анализируемой подгруппе преобладали пациенты моложе 65 лет – 81,3%. Согласно существующим рекомендациям именно этой категории пациентов (ECOG 0-1, более молодой возраст) могут быть назначены трехкомпонентные режимы.

Анализируемая группа больных характеризуется преобладанием опухолей высокой степени злокачественности: у 70,8% пациентов (диффузный подтип по классификации Lauren – у 65,4%), наличием неудаленной первичной опухоли (81,3%), обширной распространенностью процесса: метастатическое поражение 3 и более анатомических областей – у 30% больных, канцероматоз брюшины – у 62,5%, наличие асцита – у 27,1%, наличие метастазов в печени – у 27,1% пациентов, что в целом свидетельствует об агрессивности процесса. При вышеуказанных характеристиках триплеты, согласно представленным в Главе 3 данным, более эффективны, чем дуплеты. Такие факторы как наличие неудаленной первичной опухоли, высокая степень злокачественности, наличие перитонеальных метастазов при многофакторном анализе объединенных данных исследований REGARD и RAINBOW [346] выделены как независимые факторы неблагоприятного прогноза ОВ, в исследовании RAINBOW – дополнительно идентифицировано метастатическое поражение более 2-х анатомических зон. Похожие факторы прогноза были выделены при ретроспективных анализах реальной клинической практики различных стран.

В нашем исследовании при многофакторном анализе был идентифицирован только один независимый благоприятный прогностический фактор, ассоциированный с ВБП: длительность интервала времени без лечения после окончания ХТ 1-й линии и до регистрации прогрессирования заболевания не менее 4,12 мес. (ОР 0,399, 95%ДИ 0,172-0,927; p=0,033). Этот же фактор наряду со статусом ECOG 0-1 (ОР 0,170, 95%ДИ 0,043-0,667; p=0,011) стал независимым фактором благоприятного прогноза ОВ при многофакторном анализе (ОР 0,148, 95%ДИ 0,035–0,638; p=0,010).

У пациентов с интервалом времени без лечения не менее 4,12 мес. (n=29) ЧОО составила 55,2%, частота контроля заболевания – 96,6%, частота прогрессирования болезни – 3,4%; при интервале без лечения менее 4,12 мес. (n=19) – ЧОО – 36,8%, частота контроля заболевания – 73,7%, частота прогрессирования болезни – 26,3%. Параметры выживаемости также были

различными при длительности интервала времени без лечения не менее и менее 4,12 мес. со значимым увеличением ВБП (ОР 0,503, 95%ДИ 0,256-0,985; p=0,003) и ОВ (ОР 0,438, 95%ДИ 0,195-0,981; p=0,006) при длительности интервала времени без лечения не менее 4,12 мес.; мВБП составили соответственно 8,13 и 5,23 мес. мОВ – 33,67 и 24,33 мес. В рандомизированных исследованиях при 2-й линии ХТ в монорежиме мВБП колебалась от 2,3 мес. до 3,6 мес. [30, 121], мОВ – 5,2 – 9,5 мес. [30, 121, 226, 414], при 2-й линии лечения рамуцирумабом и паклитакселом [372] мВБП и мОВ были соответственно 4,4 мес. и 9,6 мес. В нашем исследовании мВБП-2 достигла 6,8 мес. (95%ДИ 6,393 – 7,207), мОВ-2 – 13,47 мес. (95%ДИ 11,066 – 15,874), мОВ-1 – 31,33 мес. (95%ДИ 26,1 – 36,57), что значительно выше представленных в литературе данных по выживаемости пациентов с дРЖ и приближается к данным по выживаемости пациентов с диссеминированным колоректальным раком, полученным в исследовании REACT [396]: мВБП – 10,8 мес. и мОВ – 28,7 мес. Кроме того, полученные результаты сопоставимы с результатами конверсионного лечения, представленными в Главе 6.

Столь длительные параметры выживаемости, полученные в нашем ретроспективном анализе, могут быть связаны с тщательным отбором пациентов для реинтродукции режима 1-й линии, регулярным обследованием больных, своевременным началом терапии 2-й линии и в первую очередь – торпидным течением опухолевого процесса и его высокой чувствительностью к химиотерапии.

Полученные нами данные являются в своем роде уникальными и требуют дальнейшего изучения. Несмотря на это, уже сегодня тактика реинтродукции может быть применена как один из вариантов ХТ 2-й линии у небольшого числа пациентов с торпидно протекающим заболеванием и достижением стойкой и длительной ремиссии после проведения ХТ 1-й линии.

ГЛАВА 8. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ РАМУЦИРУМАБА ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

8.1 Введение

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение ОВ больных. Рамуцирумаб – единственный таргетный препарат, вошедший в стандарты 2-й линии лечения пациентов с дРЖ

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом превзошла по эффективности паклитаксел в монорежиме [372] и в международных рекомендациях [181, 182] является предпочтительным режимом 2-й линии. Опыт применения рамуцирумаба в рутинной клинической практике разных стран, представленный в публикациях [361, 420], подтверждает эффективность и удовлетворительную переносимость рамуцирумаба с ХТ.

Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI изучена в рандомизированном клиническом исследовании III фазы RAISE во 2-й линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком [373], что позволяло применять данную схему у пациентов с дРЖ, не ожидая непредвиденных осложнений.

Целью настоящей работы является анализ результатов эффективности и специфической токсичности рутинного применения рамуцирумаба в составе 2-й линии лечения больных дРЖ в России в монорежиме (Р), а также в комбинации с паклитакселом (Р+Пакли) или режимом FOLFIRI (Р+FOLFIRI) в рамках многоцентрового наблюдательного исследования.

8.2 Материалы и методы

Для наблюдательного мультицентрового исследования RAMSELGA собраны данные о 199 пациентах с дРЖ, получавших рамуцирумаб во 2-й линии лечения в онкологических институтах и диспансерах Москвы, Санкт-Петербурга, Иркутска, Казани, Ханты-Мансийска, Челябинска. После анализа предоставленной информации 36 пациентов не были включены в исследование, как не соответствующие критериям включения: 10 пациентам рамуцирумаб назначен в составе 1-й линии, 16 – в 3-й линии, 6 – в 4-й линии, 4 – в нестандартных комбинациях. В окончательный анализ включены данные 163 больных морфологически верифицированным дРЖ, получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во 2-й линии лечения, назначенной после прогрессирования заболевания на фоне 1-й линии ХТ или в течение первых 4 мес. после ее завершения; кроме того, включали пациентов, получавших

адъювантную ХТ в случае прогрессирования заболевания на фоне ее проведения или в течение первых 6 мес. после ее окончания. В подавляющем большинстве случаев статус HER2 опухоли был негативным, HER-позитивный статус выявлен только у 2 пациентов.

Конкретные режимы лекарственной терапии, принципы оценки эффективности и токсичности изложены в Главе 2.

Дополнительными критериями невключения были:

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

2) неконтролируемая артериальная гипертензия;

3) перфорация полого органа в течение 6 месяцев до начала терапии;

4) желудочно-кишечное кровотечение в течение 12 недель до начала терапии.

8.3 Результаты исследования рамуцирумаба во второй линии лечения на российской популяции пациентов с диссеминированным раком желудка

Анализ данных 163 пациентов, включенных в наблюдательное исследование, показал, что у 3 (1,8%) пациентов отсутствовали сведения о дате окончания 1-й линии лечения, у 4-х (2,4%) временной интервал между окончанием адъювантной ХТ и началом лечения составил 7,5– 8 мес., у 6 – (3,7%) интервал времени от момента окончания ХТ 1-й линии до начала 2-й линии лечения превысил 4 мес., колеблясь в пределах 5,0 – 7 мес. Мы не стали исключать этих пациентов из анализа ввиду малочисленности (13/163).

В характеристике пациентов, включенных в исследование и представленных в таблице 58, обращает на себя внимание широкий возрастной диапазон больных (от 20 до 78 лет), назначение рамуцирумаба пациентам с ECOG PS 2 (17,2%), ECOG 0 отмечен у незначительного числа пациентов (27/16,5%), преобладание опухолей высокой степени злокачественности (n=129/79,1%), большинству 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 (Таблица 58).

Таблица 58 – Характеристика пациентов с диссеминированным раком желудка, получавших во второй линии лечения рамуцирумаб в монорежиме или в комбинации с химиотерапией (n=163)

Характеристики	Режим 2-й линии			Всего n =163 (100%)
	Р+Пакли n= 104 (100%)	Р+ FOLFIRI n= 42 (100%)	Р монорежим n =17 100%)	
Возраст				
медиана (min-max)	53,0 (20-78)	54,9 (26-72)	56,5 (45-64)	-
Пол, n (%)				
женский	41 (39,4)	18 (42,49)	7 (41,2)	66 (40,5)
мужской	63 (60,6)	24 (57,1)	10 (58,8)	97 (59,5)
ECOG PS, n (%)				
0	16 (15,4)	6 (14,2)	5 (29,4)	27 (16,5)
1	72 (69,2)	27 (64,3)	9 (52,9)	108 (66,2)
2	16 (15,4)	9 (21,4)	3 (17,6)	28 (17,2)
Локализация первичной опухоли, n (%)				
КЭП	13 (12,5)	11 (26,2)	6 (35,3)	30 (18,4)
не КЭП	91 (87,5)	31 (73,8)	11 (64,7)	133 (81,6)
Состояние первичной опухоли, n (%)				
присутствует	58 (55,8)	27 (64,3)	8 (47,1)	93 (57,0)
удалена	46 (44,2)	15 (35,7)	9 (52,9)	70 (42,9)
Степень злокачественности опухоли, n (%)				
– низкая	20 (19,2)	10 (23,8)	4 (23,5)	34 (20,8)
– высокая	84 (80,8)	32 (76,2)	13(76,5)	66 (79,1)
Число зон отдаленного метастазирования, n (%)				
– 1-2	77 (74,0)	23 (54,8)	8 (47,1)	108 (66,2)
– 3 и более	27 (26,0)	19 (45,2)	9 (52,9)	55 (33,8)
Локализация отдаленных метастазов, n (%)				
– брюшина	61 (58,7)	31 (73,8)	10 (58,8)	102 (62,6)
– асцит	42 (40,4)	24 (57,1)	9 (52,9)	75 (46,0)
– забрюшинные лимфоузлы	40 (38,5)	14 (33,3)	8 (47,1)	62 (38,0)

Продолжение таблицы 58

– печень	27 (26,0)	13 (31,0)	5 (29,4)	45 (27,6)
– легкие	12 (11,5)	8 (19,0)	4 (23,5)	24 (14,7)
– периферические лимфоузлы	12 (11,5)	4 (9,5)	9 (52,9)	25 (15,3)
– яичники	12/41 (29,3)	6 /18(33,3)	2/7 (28,6)	20/66 (30,3)
– кости	10 (9,6)	3 (7,1)	0	13 (7,9)
– мягкие ткани	8 (7,7)	2 (7,1)	0	10 (6,1)
– другое	2 (1,9)	1 (2,4)	0	3 (1,8)
Режим 1-й линии, n (%)				
– таксаны в 1-й линии	19 (18,3)	27 (64,3)	6 (35,3)	52 (31,9)
– триплет	35 (33,6)	26 (61,9)	12 (70,5)	73 (44,8)
– дуплет	66 (63,5)	12 (28,6)	5 (29,4)	83 (50,9)
– монотерапия	3 (2,9)	4 (9,5)	0	7 (4,3)

Примечание: КЭП – кардиоэзофагеальный переход.

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 Р + FOLFIRI.

8.3.1 Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проведена у 163 пациентов (Таблица 59).

Наиболее малочисленной была группа пациентов из 17 человек, получивших Р в монорежиме. Непосредственный эффект, оцененный у 15 больных (у 2 – отсутствовали измеряемые очаги поражения). Максимальным ответом на лечение была стабилизация заболевания, отмеченная у 8 (47,1%) пациентов, у 7 (41,2%) зарегистрировано прогрессирование процесса (Таблица 59). Выживаемость также была невысокой, мВБП – 2,2 мес. (95%ДИ 1,7–2,9), мОВ – 5,6 мес. (95%ДИ 2,7–8,7).

Таблица 59 – 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
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

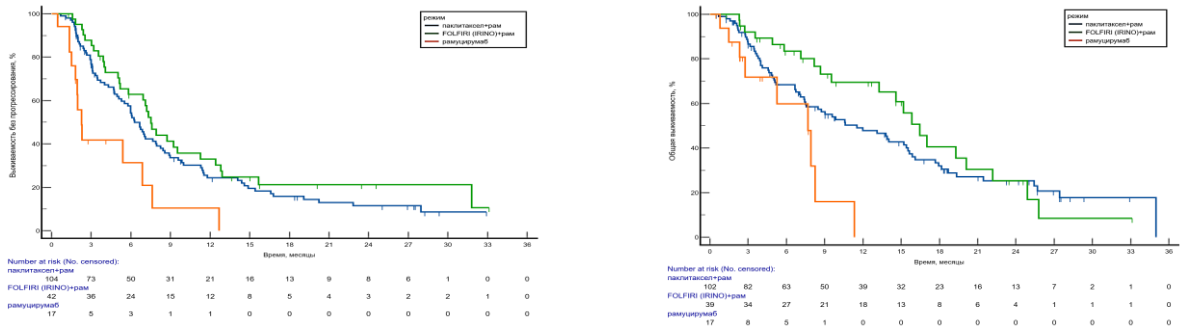
Примечание: Р – рамуцирумаб; Пакли – паклитаксел; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Комбинация Р+Пакли во 2-й линии лечения была назначена 104 больным. У 5 пациентов непосредственный эффект лечения оценить не удалось в связи с отсутствием измеряемых очагов поражения. В результате лечения у 4 (3,8%) пациентов удалось достичь полного ответа опухоли на лечение, у 21 (20,2%) – частичного ответа, у 55 (52,9%) зарегистрирована стабилизация и у 19 (18,3%) – прогрессирование заболевания, частота объективного ответа составила 24,0% (25 больных), частота контроля заболевания – 76,9% (n=80) (Таблица 59). Медиана ВБП достигла 6,1 мес. (95%ДИ 5,0-7,1), 1-годичная ВБП – 23%, мОВ – 10,5 мес. (95%ДИ 5,9-15,3) с 1– и 2-годичной ОВ 47 и 25% соответственно.

Р+FOLFIRI получило 42 пациента. Результатом терапии стало достижение полного ответа опухоли у 2 (4,8%) пациентов, частичного ответа – у 9 (21,4%), стабилизации заболевания – у 26 (61,9%), прогрессирования – у 5 (11,9%). Объективный ответ, таким

образом, отмечен у 11 (26,2%), контроль заболевания – у 37 (88,1%) больных (Таблица 59). Медиана ВБП составила 7,5 мес. (95%ДИ 6,9– 8,6), 1-годичная – 25%, мОВ – 13,3 мес. (95%ДИ 8,6-17,8), 1– и 2-годичная ОВ – соответственно 51 и 16% (Рисунок 20 А и Б).

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.



А. Б.

А – выживаемость без прогрессирования; Б – общая выживаемость

Рисунок 20 – Кривые выживаемости при терапии 2-й линии рамуцирумабом в монорежиме или в комбинации с химиотерапией

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

8.3.2 Оценка специфической токсичности рамуцирумаба

Токсичность оценена по данным медицинской документации у всех 163 пациентов, данные опубликованы в 2019 г. [12]. К специфической токсичности лечения отнесены нежелательные явления, присущие ингибиторам неоангиогенеза и связанные, по мнению врачей, с рамуцирумабом (Таблица 60).

Лидирующую позицию среди побочных эффектов занимала артериальная гипертензия, зафиксированная в 111 (68,1%) случаях: при монотерапии Р – у 3 (17,6%), на фоне лечения Р+Пакли – у 85 (81,7%) и при терапии Р+FOLFIRI – у 23 (54,7%) больных. Следует отметить, что превалировала артериальная гипертензия 1 и 2 степени тяжести, артериальная гипертензия

3 степени тяжести отмечена в единичных случаях – у 3 (1,84%) пациентов: 2 случая при лечении Р+Пакли, в 1 случае – при терапии Р+FOLFIRI, 4 степень тяжести – не отмечена ни у 1 больного, летальный исход на фоне гипертонического криза зафиксирован у 1 пациента при терапии рамуцирумабом с паклитакселом. В целом артериальная гипертензия, как правило, поддавалась лекарственному контролю при подборе адекватной антигипертензивной терапии.

Таблица 60 – 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)

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. У 2 больных в группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом отмечено развитие ДВС синдрома, после ликвидации которого лечение было продолжено.

Зарегистрированные у 5 (3,06%) пациентов тромбозы глубоких вен, также как и эпизоды тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у 5 (3,06%) пациентов, были купированы с помощью антикоагулянтной терапии, на фоне которой части пациентов лечение было продолжено.

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.

Из 163 пациентов 18 находились в возрасте 65 лет старше, из них у 16 (88,9%) отмечена артериальная гипертензия: 1-й степени – у 5/16 (31,2%), 2-й степени тяжести – у 9/16 (56,2,1%), 3-й степени тяжести – у 1/16 (6,2%), 1 пациент скончался от ишемического инсульта. Желудочно-кишечных кровотечений не зарегистрировано ни у одного пациента, эпистаксис отмечен у 15 (83,3%), кровоточивость десен – у 2 (11,1). Венозный тромбоз, осложненный тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, зарегистрирован у 1-го пациента, что совпало с прогрессированием заболевания, которое и стало причиной прекращения лечения. Токсичность не стала причиной прекращения терапии ни у одного пациента пожилого возраста.

Третью и последующие линии лечения получило только 22 (13,5%) из 163 пациентов.

8.3.3 Результаты однофакторного и многофакторного регрессионных анализов факторов прогноза, ассоциированных с выживаемостью, при лечении рамуцирумабом во второй линии

При выполнении регрессионного анализа на первом этапе проведена серия однофакторных регрессионных анализов. Признаки, статистически значимо ассоциированные с прогнозом ($p<0,05$), в дальнейшем включили в многофакторный регрессионный анализ с принудительным включением переменных. Признак, статистически значимо ассоциированный

с прогнозом в многофакторном регрессионном анализе, расценивался как независимый прогностический фактор для данной группы пациентов.

В результате однофакторного анализа факторами, ассоциированными с позитивным влиянием на выживаемость без прогрессирования, стали статус ECOG 0-1, низкая степень злокачественности опухоли, количество зон отдаленного метастазирования не более 2, отсутствие канцероматоза брюшины, отсутствие асцита, время до прогрессирования заболевания на ХТ 1-й линии более 4 мес. (Таблица 61). При многофакторном анализе не идентифицировано ни одного независимого фактора прогноза, ассоциированного с ВБП.

Таблица 61 – Результаты однофакторных регрессионных анализов прогностических факторов, ассоциированных с выживаемостью без прогрессирования больных диссеминированным раком желудка при лечении рамуцирумабом во 2-й линии (n=163)

Фактор		n	мВБП, мес. (95% ДИ)	ОР (95%ДИ)	p
Однофакторный анализ					
Пол	женский	66	5,979 (4,509–7,449)	1,341 (0,852–2,111)	0,205
	мужской	97	6,932 (4,833–9,031)		
Возраст (лет)	< 65	135	6,242 (5,138–7,347)	0,766 (0,480–1,223)	0,264
	≥ 65	28	8,249 (3,535–12,958)		
Статус ECOG	0-1	135	6,965 (5,899–8,031)	2,269 (1,462–3,522)	**<0,0001**
	2	28	2,398 (1,736–3,061)		
Локализация первичной опухоли в желудке	КЭП	30	6,669 (5,687–7,652)	0,913 (0,566–1,473)	0,709
	не КЭП	133	6,669 (4,677–8,662)		
Состояние первичной опухоли	удалена	72	5,979 (5,703–7,767)	0,879 (0,614–1,273)	0,441
	присутствует	91	6,735 (5,703–7,767)		
Степень злокачественности	низкая	34	8,246 (1,809–4,484)	1,704 (1,068–2,721)	**0,025**
	высокая	129	5,979 (4,715–7,244)		
Количество зон метастазирования	≤2	108	6,932 (5,714–8,150)	1,648 (1,153–2,357)	**0,006**
	>2	55	5,125 (3,313–6,938)		
Метастазы в печени	нет	118	6,669 (5,731–7,608)	0,966 (0,652–1,431)	0,863
	есть	45	6,045 (3,782–8,308)		

Продолжение таблицы 61

Канцероматоз брюшины	нет	61	7,655 (5,433–9,877)	1,487 (1,033–2,140)	**0,033**
	есть	102	5,979 (4,261–7,698)		
Асцит	есть	75	5,125 (3,414–6,837)	0,555 (0,392–0,785)	**0,018**
	нет	88	7,031 (5,682–8,380)		
Время до прогрессирования на 1-й линии ХТ (мес.)	≤ 4	64	2,300 (1,970–2,630)	0,001 (0,0001–0,024)	**0,0001**
	> 4	99	8,969 (7,348–10,519)		

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

В результате проведения однофакторного анализа в качестве факторов, ассоциированных с ОВ (Таблица 62), были выделены возраст, время до прогрессирования процесса на 1-й линии лечения, степень злокачественности опухоли, число зон метастазирования, наличие или отсутствие канцероматоза брюшины или асцита.

После 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).

Таблица 62 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионных анализов прогностических факторов, ассоциированных с общей выживаемостью больных диссеминированным раком желудка при лечении рамуцирумабом во 2-й линии (n=163)

Фактор		n	мОВ, мес. (95% ДИ)	ОР (95%ДИ)	p
Однофакторный анализ					
Пол	женский	66	9,856 (7,501-12,212)	1,084 (0,726-1,618)	0,694
	мужской	97	14,029 (10,138-17,920)		
Возраст (лет)	< 65	135	9,593 (5,696-13,491)	0,542 (0,302-0,971)	**0,039**
	≥ 65	28	19,351 (12,095-26,608)		

Продолжение таблицы 62

Статус ECOG	0-1	135	13,897 (10,514-17,280)	1,492 (0,892-2,496)	0,127
	2	28	7,688 (3,179-12,197)		
Локализация первичной опухоли в желудке	КЭП	30	8,674 (7,494 – 9,853)	1,183 (0,718-1,950)	0,509
	не КЭП	133	13,273 (9,094-17,452)		
Состояние первичной опухоли	удалена	72	14,029 (7,725-20,332)	0,793 (0,533-1,179)	0,252
	присутствует	91	10,612 (5,617-15,607)		
Степень злокачественности	Низкая	34	15,540 (9,871-21,209)	1,868 (1,063-3,284)	**0,030**
	высокая	129	9,856 (6,701-13,012)		
Количество зон метастазирования	≤2	108	13,273 (8,133-18,414)	1,261 (0,837-1,901)	0,268
	>2	55	11,335 (5,506-17,163)		
Метастазы в печени	Нет	118	11,335 (7,059-15,610)	0,965 (0,614-1,519)	0,879
	есть	45	13,799 (4,870-22,727)		
Канцероматоз брюшины	Нет	61	15,179 (12,668-17,690)	1,549 (1,026-2,339)	**0,037**
	есть	102	8,739 (7,011-10,467)		
Асцит	есть	75	15,179 (11,130-19,293)	0,624 (0,424-0,920)	**0,017**
	нет	88	8,739 (4,834-9,950)		

Продолжение таблицы 62

Время до прогрессирования на 1-й линии ХТ (мес.)	≤ 4	64	3,548 (2,961-4,136)	0,161 (0,105-0,246)	**<0,0001**
	> 4	99	16,460 (14,053-18,866)		
Многофакторный анализ					
Возраст	< 65	135	9,593 (5,696-13,491)	0,542 (0,302-0,971)	**0,008**
	≥ 65	28	19,351 (12,095-26,608)		
Время до прогрессирования на 1-й линии ХТ (мес.)	≤ 4	64	3,548 (2,961-4,136)	0,161 (0,105-0,246)	**<0,0001**
	> 4	99	16,460 (14,053-18,866)		

Примечание: мОВ – медиана общей выживаемости; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

8.4 Результаты сравнительного анализа отдаленных результатов применения комбинации рамуцирумаба с паклитакселом или с режимом FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после химиотерапии первой линии на основе доцетаксела

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

8.4.1.1 Характеристика больных

Из 163 пациентов во 2-й линии лечения 104 больных получали паклитаксел с рамуцирумабом (Пакли+Р) и 42 – FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI+Р). 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. Характеристика пациентов представлена в таблице 63. 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 (Таблица 63).

Таблица 63 – Характеристика больных, получивших доцетаксел в составе первой линии лечения с последующей терапией рамуцирумабом в составе второй линии

Характеристики		Пакли + Р, n =19 (%)	FOLFIRI+P, n=27 (%)	p
Пол	женщины	10 (52,6)	11 (40,7)	0,550
	мужчины	9 (47,4)	16 (59,3)	
Возраст, лет	медиана среднее диапазон	45 43 21-62	54 53 29-71	-
Статус ECOG	0 1 2	6 (31,6) 11 (57,9) 2 (10,5)	4 (14,8) 17 (63,0) 6 (22,2)	0,306
Локализация первичной опухоли	КЭП не КЭП	1 (5,3) 18 (94,7)	9 (33,3) 18 (66,7)	0,031
Состояние первичной опухоль	присутствует удалена	11 (57,9) 8 (42,1)	20 (74,1) 7 (25,7)	0,341
Степень злокачественности опухоли	низкая высокая: – низкодифференцированная – перстневидноклеточный рак	2 (10,5) 10 (52,6) 7 (36,8)	4 (14,8) 7 (25,9) 16 (59,3)	0,180
Количество зон отдаленного метастазирования	1-2 ≥3	14 (73,7) 5 (26,3)	13 (48,1) 14 (51,9)	0,129
Зоны отдаленного метастазирования	асцит периферические лимфоузлы забрюшинные лимфоузлы печень брюшина легкие яичники кости	6 (31,6) 0 7 (36,8) 5 (26,3) 11 (57,9) 2 (10,5) 3 (15,8) 4 (21,1)	17 (63,0) 3 (11,1) 11 (40,7) 6 (22,2) 22 (81,5) 6 (22,2) 3(11,1) 1 (3,7)	0,144

Примечание: КЭП – кардиоэзофагеальный переход: Пакл + Р – паклитаксел + рамуцирумаб; FOLFIRI+P – FOLFIRI + рамуцирумаб.

По половому составу обе группы были сопоставимы, возраст пациентов в группе лечения FOLFIRI +P был несколько больше: возрастной диапазон (от 29 до 71 года) с медианой возраста 54 года, в группе Пакли+P возраст пациентов колебался от 21 до 62 лет с медианой 45 лет. Медиана возраста пациентов во всей группе составила 48,5 года – от 21 до 71 года. Распределение пациентов по статусу ECOG значимо не отличалось, при этом в обе группы включены больные с функциональным статусом. ECOG 2, составившие в группе лечения Пакли+P – 10,5%, в группе лечения FOLFIRI+P – 22,2%. Не было статистически значимых различий между группами в процентном соотношении пациентов с удаленной и неудаленной первичной опухолью, по степени злокачественности опухолей, по количеству и локализации отдаленных метастазов. Несмотря на отсутствие значимых различий, в группе FOLFIRI+P было больше число пациентов с наличием асцита (63% и 31,6% в группе Пакли+P) и число зон отдаленного метастазирования 3 и более (51,9% и 26,3%, соответственно). Единственное значимое различие найдено по локализации первичной опухоли: у пациентов группы FOLFIRI+P отмечена более частая локализация первичного очага в области КЭП, что может предопределять более агрессивное течение заболевания.

8.4.1.2 Анализ результатов лечения

Оценка результатов лечения проведена у всех 27 больных в группе лечения FOLFIRI+P и у 19 пациентов из группы лечения Пакли+P, 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) не получено (Таблица 64).

Таблица 64 – Эффективность рамуцирумаба в составе терапии второй линии у больных, получивших доцетаксел в составе первой линии химиотерапии

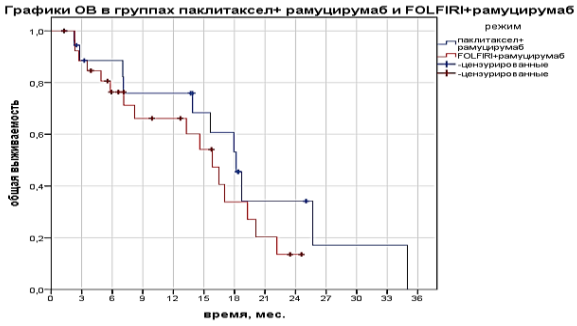
Параметр оценки эффективности	Пакли+P, n=19 (%)	FOLFIRI + P, n=27 (%)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	4 (21,6)	5 (18,5)
Стабилизация болезни	10 (52,6)	18 (66,7)
Прогрессирование болезни	1 (5,3)	4 (14,8)
Не оценен	4 (21,6)	0
Медина ВБП (95%ДИ), мес.	7,9 (6,2-9,7)	7,1 (4,3-9,9)

Продолжение таблицы 64

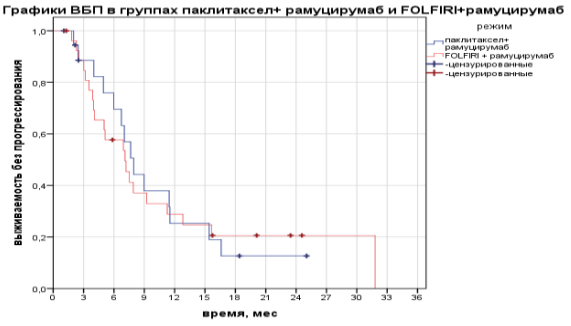
ОР 0,97, 95% ДИ 0,49-1,91; p= 0,94		
Медиана ОВ (95%ДИ), мес.	18,1 (15,1-21,2)	15,8 (12,1-19,5)
ОР 0,646. 95% ДИ 0,284-1,472; p=0,299		

Примечание: ОР – отношение рисков; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Медианы ВБП для групп Пакли+Р и FOLFIRI+Р составили 7,9мес. (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 (Рисунок 21).



А.



Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 21 – Кривые выживаемости пациентов, получивших во второй линии лечения рамуцирумаб с паклитакселом или рамуцирумаб с FOLFIRI после химиотерапии на основе доцетаксела в первой линии (учитывая ретроспективный характер сравнения числовые значения событий не представлены)

При отсутствии полных регрессий ЧР была зарегистрирована у 21,6% больных из группы лечения Пакли+Р и у 18,5% – из группы лечения FOLFIRI+Р, прогрессирование болезни – соответственно у 5,3% и 14,8% пациентов.

При однофакторном анализе ВБП прогностических факторов не выявлено (Таблица 65).

Таблица 65 – Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность ВБП у пациентов дРЖ, получавших режимы с рамуцирумабом в составе терапии второй линии после применения доцетаксела в первой линии лечения

Факторы		мВБП (ДИ 95%)	ОР (95% ДИ)	p
Статус ECOG	0	7,9 (2,3-13,5)	0,841 (0,118-6,017)	0,863
	1-2	7,0 (4,3-9,8)		
Локализация первичной опухоли	Не КЭП	7,5 (6,5-8,5)	0,722 (0,733-7,098)	0,780
	КЭП	4,1 (1,4-6,8)		
Степень злокачественности опухоли	низкая	6,9 (2,1-11,8)	7,475 (0,664-84,204)	0,104
	высокая	7,2(6,1-8,3)		
Количество зон метастазирования	1-2	7,0 (5,6-8,5)	3,499 (0,485-25,272)	0,214
	≥3	7,2 (5,3-9,1)		
Состояние первичная опухоли	удалена	7,7 (2,2-13,1)	0,005 (0,000-246,865)	0,322
	присутствует	7,1 (6,8-7,5)		
Канцероматоз брюшины	нет	7,9 (2,7-13,2)	0,407 (0,037– 4,525)	0,465
	есть	6,9 (5,4-8,4)		
Асцит	есть	7,2 (6,1-8,3)	0,763 (0,127-4,597)	0,768
	нет	7,0 (5,5-8,6)		

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

8.4.2 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 [393]: 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.

Сравнительная характеристика пациентов двух групп представлена в таблице 66. 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.

Следует отметить, что в группе лечения Р + FOLFIRI было больше пациентов с признаками неблагоприятного прогноза по сравнению с группой лечения Р+Пакли, хотя и без статистически значимых различий: со статусом ECOG=2 (25,0% по сравнению с 7,1% больных), с поражением 3 и более зон отдаленного метастазирования (у 60,0% и у 35,7% пациентов), с поражением брюшины (в 90,0% и в 57,1%), почти вдвое выше была частота асцита (у 65% и у 35,7% больных).

Таблица 66 – Характеристика больных доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка, получивших во второй линии лечения режимы на основе рамуцирумаба

Характеристики	Р+Пакли (n =14)	Р+FOLFIRI (n=20)	p
Возраст, лет			
– средний	41	54	**0,03**
– медиана	40,5	53,0	
– диапазон	21 – 51	29 – 71	
Пол, n (%)			
– женщины	9 (64,3)	10 (50,0)	0,495
– мужчины	5 (35,7)	10 (50,0)	
Статус ECOG, n (%)			
– 0	4 (28,6)	3 (15,0)	0,325
– 1	9 (64,3)	12 (60,0)	
– 2	1 (7,1)	5 (25,0)	
Состояние первичной опухоли, n (%)			
– присутствует	9 (63,3)	16 (80,0)	0,435
– удалена	5 (35,7)	4 (20,0)	

Продолжение таблицы 66

Локализация первичной опухоли, n (%)			
– КЭП	1 (7,1)	6 (30,0)	**0,031**
– не КЭП	13 (92,9)	14 (70,0)	
Степень злокачественности опухоли, n (%)			
низкая	2 (14,3)	1 (5,0)	0,375
высокая	12 (85,7)	19 (95,0)	
Количество зон отдаленного метастазирования, n (%)			
– <3	9 (64,3)	8 (40,0)	0,296
– ≥ 3	5 (35,7)	12 (60,0)	
Зоны отдаленного метастазирования, n (%)			
– брюшина	8 (57,1)	18 (90,0)	0,144
– асцит	5 (35,7)	13 (65,0)	
– печень	3 (21,4)	3 (15,0)	
– забрюшинные лимфоузлы	6 (42,9)	9 (45,0)	
– яичники	3/9 (33,3)	2/10 (20,0)	
– легкие	2 (14,3)	5 (20,0)	
– периферические лимфоузлы	0	3 (15,01)	
– кости	4 (28,6)	1 (5,0)	

Примечание: КЭП – кардиоэзофагеальный переход; Р – рамуцирумаб; Пакли – паклитаксел.

Непосредственный эффект лечения в группе терапии рамуцирумабом с паклитакселом оценен 12 из 14 пациентов, 2 (14,3%) – были потеряны из-под наблюдения до первого контрольного обследования. Непосредственная эффективность режимов была сопоставимой, ЧОО в группе лечения Р+Пакли составила 14,3%, частота контроля заболевания – 78,6%, в группе лечения Р+FOLFIRI – 20% и 85%, соответственно (Таблица 67).

Таблица 67 – Результаты применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI при доцетаксел-резистентном диссеминированном раке желудка

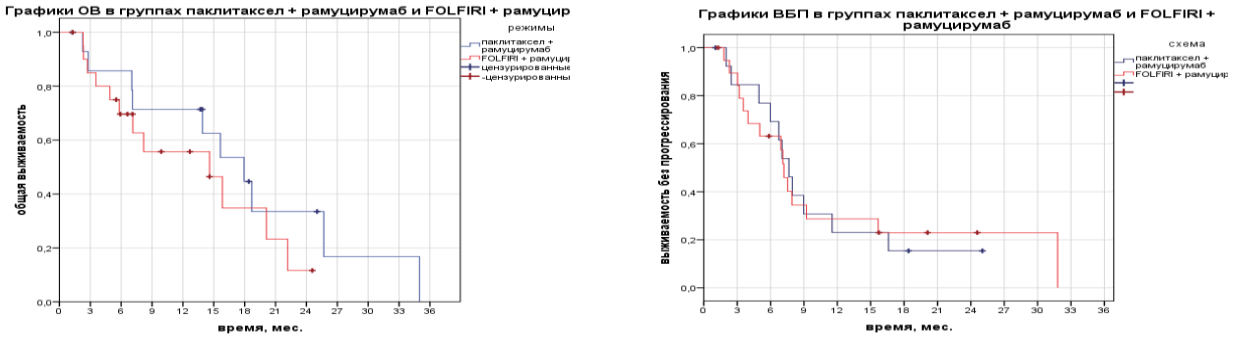
Показатели эффективности	Р+Пакли n=14	Р+FOLFIRI n=20
Полный ответ, n (%)	0	0
Частичный ответ, n (%)	2 (14,3)	4 (20,0)

Продолжение таблицы 67

Стабилизация заболевания, n (%)	9 (64,3)	13 (65,0)
Контроль заболевания, n (%)	11 (78,6)	17 (85,0)
Прогрессирование заболевания, n (%)	1 (7,1)	3 (15,0)
Не оценен, n (%)	2 (14,3)	0
мВБП (95% ДИ), мес.	7,7 (6,2-9,1)	7,2 (6,4-7,9)
ОР (95% ДИ), p	0,990 (0,45-2,18), p=0,980	
мОВ (95% ДИ), мес.	17,9 (13,7-22,1)	17,0 (13,7 -20,4)
ОР (95% ДИ), p	0,698 (0,27-1,82), p=0,461	

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

Результаты применения обоих 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) (Рисунок 22).



А. Б.

А – общая выживаемость; Б – выживаемость без прогрессирования

Рисунок 22 – Кривые выживаемости при терапии 2-й линии рамуцирумабом с паклитакселом и рамуцирумабом с режимом FOLFIRI (учитывая ретроспективный характер сравнения числовые значения событий не представлены)

С учетом малочисленности выборки однофакторный и многофакторный анализ ОВ и ВБП не проведен.

8.5 Обсуждение полученных результатов

Разработка режимов лекарственной терапии 2-й линии, способных увеличить выживаемость и улучшить качество жизни пациентов, является важной, но непростой задачей.

На выбор препаратов для проведения 2-й линии лечения оказывает влияние множество факторов таких, как общее состояние пациента, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональное состояние внутренних органов, характер и тяжесть симптомов, обусловленных опухолью, кроме того, препараты 2-й линии не должны обладать перекрестной резистентностью и токсичностью с препаратами 1-й линии.

При дРЖ базовыми комбинациями 1-й линии лечения являются платино-фторпиримидиновые дуплеты. Число препаратов для назначения во 2-й линии терапии чрезвычайно мало. В рандомизированных исследованиях доказана эффективность иринотекана [414], доцетаксела [121] и паклитаксела [378], назначение которых способствовало значимому увеличению ОВ по сравнению с ОСТ: мОВ для ОСТ и иринотекана – 72,5 дня и 123 дня, для ОСТ и доцетаксела – 3,6 и 5,2 мес., соответственно. Сравнительные исследования показали равную эффективность препаратов: мВБП и мОВ при сравнении эффективности доцетаксела с иринотеканом составили соответственно 2,7 и 2,6 мес. и 7,7 и 7,8 мес.[30], паклитаксела и иринотекана – 3,6 и 2,3 мес. и 9,5 и 8,4 мес., соответственно [378]. Назначение рамуцирумаба по сравнению с ОСТ по данным рандомизированного исследования REGARD [364] также привело к значимому, но более скромному увеличению ВБП и ОВ: мВБП с 1,3 до 3,8 мес., мОВ – с 3,8 до 5,2 мес., достигнутая ОВ сопоставима с ОВ, полученной при назначении иринотекана и доцетаксела во 2-й линии лечения по сравнению с ОСТ.

Применение рамуцирумаба в реальной клинической практике России (мВБП составила 2,2 мес., мОВ – 5,6 мес.) сопоставимы с данными исследования REGARD.

Согласно результатам рандомизированного исследования RAINBOW [372] комбинация Р+Пакли по сравнению с паклитакселом в сочетании с плацебо способствовала значимому (ОР 0,807, 95%ДИ 0,678–0,962; p=0,017) увеличению ОВ (мОВ 9,4 и 7,4 мес. соответственно) и ВБП (ОР 0,635, 95%ДИ 0,536–0,752; p<0,0001; мВБП 4,4 и 2,9 мес. соответственно). При назначении Р+Пакли российским пациентам мОВ составила 10,6 мес., мВБП – 6,1 мес., что сопоставимо с данными исследования RAINBOW.

Первая линия лечения пациентов российской популяции была более интенсивной и включала не только дуплеты у 63,5% и монотерапию фторпиримидинами (2,9%), но и триплеты (33,6%), которые не применяли в исследовании REGARD.

При непрямом сравнении состава лечебных групп следует отметить некоторые различия в характеристиках больных, включенных в наблюдательное исследование в России и в международные исследования. В наше исследование включена более тяжелая категория больных: у части пациентов был отмечен статус ECOG 2: 3 пациента (17,6%) в группе лечения Р и 16 (15,4%) – в группе лечения Р+Пакли, в международные исследования подобных больных не включали. В группе лечения Р статус ECOG 1 был у 52,9% пациентов, в исследовании

REGARD – у 72%. В российской популяции по сравнению с исследованием REGARD было больше пациентов с наличием 3 и более зон отдаленного метастазирования (52,9% и 32%) и канцероматоза брюшины (58,8% и 27%, соответственно), что свидетельствует о более тяжелой категории пациентов с большей распространенностью опухолевого процесса и менее благоприятным прогнозом.

По сравнению с исследованием RAINBOW в нашем исследовании была больше доля пациентов с опухолями высокой степени злокачественности (у 80,8% больных по сравнению с 56%) и с перитонеальным канцероматозом (58,7% по сравнению с 49%). Но доля пациентов 65 лет и старше была больше в исследовании RAINBOW (38%), чем в российском исследовании (16,3%, n=17), возрастной диапазон шире – от 25 до 83 лет, в России – от 20 до 78 лет.

Что касается интенсивности 1-й линии ХТ, то в российской популяции она была выше: триплеты в 1-й линии ХТ были у 33,6%, получавших Р в монорежиме, и у 44,8% больных, получавших лечение Р+Пакли. В международных исследованиях в 1-й линии ХТ превалировали платино-фторпиримидиновые дуплеты. Триплет с эпирубицином, цисплатином и фторпиримидином, который в исследовании RAINBOW в 1-й линии получило 23% пациентов, по эффективности равен платино-фторпиримидиновым дуплетам.

Как следует из представленных выше данных, наше исследование несколько отличается от рандомизированных исследований по составу пациентов. Научные клинические исследования, как правило, включают пациентов по строгим критериям, обеспечивающим отбор пациентов с наиболее благоприятным прогнозом заболевания, не отягощенных полиморбидностью, большой распространенностью онкологического процесса и выраженными симптомами заболевания. Наблюдательное исследование включает пациентов приближенных по характеристикам к больным практического здравоохранения, что позволяет проверить результаты клинического исследования на практике и даже расширить показания к назначению исследуемого режима. Полученные нами результаты подтвердили данные клинических исследований об эффективности применения Р во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ, о превосходящей эффективности комбинации Р+Пакли и опубликованы в 2024 г. [26].

Результаты применения комбинации Р+Пакли в реальной клинической практике других стран в целом совпадают с нашими данными. По данным итальянского ретроспективного исследования RAMoss [361] мВБП и мОВ составили 4,3 мес. и 8,0 мес., по данным из Испании [218] – 3,5 мес. и 6,6 мес. В рутинной практике Румынии [385] мВБП достигла 4,7 мес., мОВ – 18,7 мес., в Корее по данным разных авторов мВБП и мОВ составили 4,03 и 10,3 мес. [368], 3,7 и 9,8 мес. [369].

На основании объединенных данных исследований REGARD и RAINBOW опубликован анализ по выявлению факторов прогноза, ассоциированных с ОВ, при терапии 2-й линии с

включением Р. В качестве независимых неблагоприятных прогностических факторов ОВ выделены такие клинико-морфологические факторы как наличие перитонеальных метастазов (ОР 1,49, 95%ДИ 1,22–1,83; p<0.0001), соматический статус ECOG 1 по сравнению с ECOG 0 (ОР 1,39, 95%ДИ 1,12–1,73; p=0.0001), время до прогрессирования после окончания 1-й линии лечения менее 6 мес. (ОР 1,35, 95%ДИ 1,10–1,66; p=0,0002), низкая дифференцировка опухоли (ОР 1,33, 95%ДИ 1,08–1,64; p=0,0005) и наличие первичного очага (ОР 1,31, 95%ДИ 1,05–1,62; p=0,0014).

В нашем исследовании при многофакторном анализе ОВ факторами неблагоприятного прогноза стали 2 фактора: время до прогрессирования заболевания на 1-й линии лечения не более 4 мес. (ОР 6,650, 95%ДИ 4,221-10477; p<0,00001) и возраст пациентов моложе 65 лет (ОР 2,288, 95%ДИ 1,240-4,220; p=0,008). Если быстрое прогрессирование заболевания на 1-й линии лечения действительно может предопределять неблагоприятный прогноз в отношении ОВ, то выделение возраста моложе 65 лет в качестве неблагоприятного прогностического фактора ОВ было неожиданным, возможно, это связано с малочисленностью группы пациентов пожилого возраста (28/20,7% пациентов), на наш взгляд, учитывать возраст в качестве прогностического фактора в данном случае нецелесообразно. Вопреки ожиданиям, такие неблагоприятные прогностические факторы как высокая степень злокачественности опухоли, поражение отдаленными метастазами 3 и более зон, наличие канцероматоза брюшины, наличие асцита были выделены только при однофакторном анализе и не имели статистической значимости при многофакторном.

При ретроспективном анализе итальянского опыта применения рамуцирумаба в исследовании RAMoss в качестве независимых факторов неблагоприятного прогноза выделен статус ECOG ≥1 (ОР 1,13, 95% ДИ 1,0–1,27; p = 0,04) и наличие перитонеальных метастазов (ОР 1,57, 95%ДИ 1,63–2,39; p=0,04) [361].

В настоящее время выделить универсальные факторы благоприятного прогноза ОВ при терапии 2-й линии на основе рамуцирумаба пока не удалось.

Применение паклитаксела во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ ограничивает наличие полинейропатии после 1-й линии ХТ платино-фторпиримидиновыми дуплетами. Помимо этого, все чаще в 1-й линии ХТ назначают триплеты с доцетакселом, режим FLOT является предпочтительным режимом периоперационной ХТ при локализованном РЖ. Альтернативной комбинацией может стать комбинация Р+FOLFIRI. Основанием для данного предположения является равная эффективность иринотекана и паклитаксела в качестве 2-й линии ХТ при дРЖ и данные по эффективности режима FOLFIRI, при назначении которого во 2-й линии лечения пациентов с дРЖ мВБП, по данным разных авторов, колебалась в пределах 2,2 -3,9 мес., мОВ – 6,2-7,7 мес. [170, 319, 415, 416].

В нашем исследовании при назначении Р+FOLFIRI мВБП составила 7,5 мес., мОВ – 13,3 мес. с 6-месячной, 1– и 2-годичной ОВ 71%, 51% и 16%, соответственно. Аналогичные результаты получены при ретроспективном анализе опыта назначения данной комбинации 29 пациентам в рутинной клинической практике США Klempner S., et al. [420]: мВБП – 6 мес., мОВ – 13,4 мес., 6– и 12-месячная ОВ – 90 и 41%, соответственно. Что касается характеристик анализируемых групп пациентов, то частота опухолей высокой степени злокачественности в нашем исследовании (76,2%) была такой же, как в ретроспективном анализе Klempner S., et al. (76%), доля пациентов со статусом ECOG 2 составила 21,4% в нашем исследовании, в работе Klempner S.,et al., у 10,3% больных был статус ECOG ≥ 1, который стал независимым неблагоприятным прогностическим фактором ОВ: 1-годичная ОВ – 85,7% при статусе ECOG 0, 54,8% – при статусе ECOG ≥1. В нашем исследовании по сравнению с исследованием из США был выше процент пациентов с такими неблагоприятными факторами прогноза ОВ, как канцероматоз брюшины (73,8% против 45%) и наличие асцита (57,1% и 45%), триплеты в 1-й линии ХТ в нашем исследовании были у 61,9% пациентов, в исследовании Klempner S., et al. – у 21%. Несмотря на некоторый дисбаланс в характеристиках пациентов, результаты обоих ретроспективных анализов оказались схожи мВБП 7,5 и 6,0 мес., мОВ – 13,3 и 13,4 мес. по данным нашего исследования и исследования Klempner S., et al., соответственно. При непрямом сопоставлении полученные результаты не уступают данным исследования RAINBOW (мВБП – 4,4 мес., мОВ – 9,6 мес.).

Согласно экспериментальным данным, полученным in vitro, Р+Пакли обладает выраженным противоопухолевым синергизмом, при этом Р способен восстанавливать чувствительность таксан-резистентных опухолей к паклитакселу [254].

В связи с этим мы провели сравнительный анализ эффективности Р+Пакли и Р+FOLFIRI во 2-й линии лечения при таксан-резистентных формах дРЖ. В группу лечения Р+Пакли отобрано 14 пациентов, в лечебную группу Р+FOLFIRI – 20. Группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим характеристикам. Результаты анализа показали отсутствие статистически значимых различий как в ВБП (ОР 0,990, 95%ДИ 0,45-2,18; p=0,980), так и в ОВ (ОР 0,698, 95%ДИ 0,27–1,82; p=0,461).

При этом в результате анализа получены необычно высокие показатели выживаемости, превышающие данные других авторов: мВБП и мОВ в группе лечения Р+Пакли составили соответственно 7,7 (6,2–9,1) и 17,9 (13,7–22,1), в группе лечения Р+FOLFIRI – 7,2 (6,4-7,9) и 17,0 (13,7 -20,4) мес., соответственно.

Ретроспективный анализ результатов применения аналогичных режимов во 2-й линии лечения при доцетаксел – резистентном дРЖ у 12 пациентов опубликован Vogl et al. [371]. Согласно представленным данным, при терапии Р+Пакли мВБП 5 пациентов составила 2,9 мес.,

при лечении Р+FOLFIRI (n=7) – 5,6 мес. В рандомизированном исследовании II фазы RAMIRIS [367] проведено сравнение эффективности режимов 2-й линии Р+Пакли и Р+FOLFIRI. В подгруппе пациентов, получавших доцетаксел в терапии 1-й линии, различий в ОВ в зависимости от режима 2-й линии лечения не найдено (ОР 0,97, 95% ДИ 0,62-1,52; p = 0,25), мОВ в группе лечения Р+FOLFIRI составила 7,5 мес. (95% ДИ 5,9–12,94) в сравнении с 6,6 мес. (95% ДИ 0,47–1,43) для группы Р + Пакли, но ВБП была статистически значимо выше при лечении Р + FOLFIRI (ОР, 0.49; p = 0,007), мВБП 4,3 и 2,0 мес., соответственно.

Вероятными причинами столь высоких результатов выживаемости, полученных в нашем анализе, могла стать малочисленность выборки, трудности объективизации результата лечения, особенно при наличии неизмеряемых очагов таких, как канцероматоз брюшины, асцит, первичная опухоль, ранняя потеря из-под наблюдения 2 (10,4%) пациентов. В то же время, вследствие интенсивной ХТ триплетами в 1-й линии лечения, в наше исследование включены пациенты преимущественно молодого возраста и без сопутствующих заболеваний: медиана возраста в группе Р+Пакли составила 40,5 лет в диапазоне 21 – 51г., в группе лечения Р+FOLFIRI – 53,0 г. в диапазоне 29 – 71г. Возраст пациентов включенных в другие исследования был старше, медиана возраста в исследовании REGARD – 60 лет (52 – 67) [364], в исследовании RAINBOW – 61 (25–83) [372], в исследовании Klempner S., et al. – 61,5 (36–80) [102], в исследовании RAMoss – 61 (30-81) [361], в исследовании Vogl et al. – 64 (38-82) [371].

При анализе результатов нашего исследования мы не выявили новых нежелательных явлений, связанных с Р, токсический спектр соответствовал представленному в литературе. В нашем исследовании при терапии Р+Пакли зарегистрирован 1 летальный исход (1%) вследствие некупируемого гипертонического криза, что меньше, чем в исследовании RAINBOW (6/2%) и в исследовании REGARD (5/2%). При монотерапии Р не отмечено случаев прекращения лечения вследствие токсичности. Также как в исследовании REGARD наиболее частым видом токсичности была артериальная гипертензия, зарегистрированная у 17,6% пациентов (в исследовании REGARD –у 16%), но только 1–2 степени тяжести, в исследовании REGARD частота 3 и более степеней тяжести составила 8%, чаще мы регистрировали протеинурию 1-2 степеней тяжести (11,7%), чем в исследовании REGARD (3%).

При терапии Р+Пакли по сравнению с результатами исследования RAINBOW была выше частота артериальной гипертензии (81,7% по сравнению с 25%), но частота артериальной гипертензии более 2 степени тяжести была ниже (2,9% и 15%), частота геморрагических нежелательных явлений была сопоставимой (42,3 и 42,2%, 3 степени тяжести и более – 3,8 и 4,2%), венозные тромбозы 3-4 степеней тяжести в нашем исследовании отмечены в 5,8%, в исследовании RAINBOW – в 3,3%, частота гастроинтестинальных перфораций сопоставима

(2,45% и 1,2%). Токсичность стала причиной прекращения лечения у 10 пациентов (9,6%) в нашем исследовании, в исследовании RANBOW – у 39 (12%).

Специфическая токсичность комбинации Р+FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с распространенным колоректальным раком изучена в исследовании RAISE. По сравнению с данными этого исследования мы чаще регистрировали гастроинтестинальные кровотечения 3–4 степеней тяжести (7,1% против 1%), тромбозы и тромбоэмболические осложнения (9,5% против 4%), гастроинтестинальные перфорации 3–4 степеней тяжести (7,1% против 1,6%), что может быть следствием различной локализацией первичной опухоли. В работе Klempner S., et al. при назначении рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI из специфических нежелательных явлений зарегистрирована только артериальная гипертензия 1–2 степеней тяжести у 6,9% пациентов

Проведенный анализ показал приемлемую токсичность Р и подтвердил эффективность Р и Р+Пакли на российской популяции пациентов, что расширяет возможности лекарственной терапии 2-й линии и способствует увеличению выживаемости. Представленные данные являются одними из первых, анализирующих эффективность рамуцирумаба в комбинации с ХТ во 2-й линии лечения при доцетаксел-резистентном дРЖ, обосновывая возможность эффективного назначения комбинации Р+Пакли у данной категории пациентов. Одновременно с зарубежными коллегами нами изучена эффективность режима Р+FOLFIRI, показана его эффективность вне зависимости от наличия полинейропатии, что позволяет назначать рамуцирумаб пациентам с явлениями нейротоксичности после 1-й линии терапии.

На основании полученных данных комбинация Р+FOLFIRI внесена в национальные рекомендации Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на разработку новых более эффективных лекарственных комбинаций, включающих ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, увеличение продолжительности жизни больных диссеминированным раком желудка (дРЖ) не превышает 3,5 месяцев. В связи с этим остается актуальной разработка и апробация новых лекарственных комбинаций и тактических направлений с целью повышения отдаленных результатов лечения.

Основным методом лечения больных диссеминированным раком желудка является комбинированная лекарственная терапия на основе фторпиримидинов в сочетании с производными платины [31, 55, 262] или иринотеканом [169, 300, 355, 483] (дуплеты). Целесообразность добавления доцетаксела к комбинации фторпиримидинов с платиновыми производными в первой линии лечения по-прежнему не определена. Результаты рандомизированных исследований противоречивы [123, 446]. Комбинация химиотерапии (ХТ) с таргетными препаратами оказалась успешной только при опухолях с экспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста человека 2 типа (HER2). Трастузумаб в комбинации с цисплатином и капецитабином или 5-фторурацилом при HER2 позитивном раке желудка позволил увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) больных с 11,1 до 13,8 мес. [471], но частота гиперэкспрессии рецепторов HER2 при дРЖ в реальной практике колеблется около 15%.

Химиотерапия по-прежнему является базовой составляющей первой линии лекарственной терапии, которая играет важную роль в определении дальнейшей судьбы пациентов. Fanotto et al. [282], при анализе выживаемости пациентов, получивших не менее 3-х линий лекарственной терапии, показали, что достижение мВБП более 8,7 мес. на первой линии лечения значительно повышает шансы выживаемости пациента на 2 и 3 линиях более 6 месяцев на каждой. Таким образом, длительность контроля заболевания в результате ХТ первой линии предопределяет выживаемость пациента на последующих линиях лечения. В связи с этим важен поиск эффективных комбинаций.

Нами предложено применение в ХТ 1-й линии трехкомпонентного режима FOLFIRINOX, при ретроспективном анализе эффективности которого ЧОО составила 49,7% при 2,2% полных регрессий, контроль заболевания – 92,1%, прогрессирование болезни – 7,9%. Медиана ВБП – 8,33 мес. мОВ – 13,7 мес. Обращает на себя внимание низкая частота прогрессирования болезни, составившая только 7,9%. Назначение режима 22 пациентам пожилого возраста сопровождалось сходными отдаленными результатами. В мировой литературе исследований этого режима при дРЖ чрезвычайно мало, а работ, равных по объему

нашему исследованию, мы не встретили. Сходные данные, но на небольших группах пациентов, доложены и другими авторами [172, 290, 328].

Вторую и последующие линии лечения в нашем исследовании получило 56,8% пациентов. При многофакторном анализе единственным фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости был асцит.

Непосредственная эффективность комбинации FOLFIRINOX по данным проведенного анализа не ассоциировалась с ОВ. Несмотря на то, что в случае достижения объективного ответа мОВ больных составила 17,07 мес., при стабилизации болезни – 11,97 мес., при прогрессировании процесса – 9,34 мес., различия не являлись статистически значимыми: ОР 0,944, p=0,802.

Учитывая разнородность литературных данных по эффективности триплетов на основе доцетаксела, мы провели анализ его результативности на нашей когорте пациентов с дРЖ, получавших режим FLOT.

При многофакторном анализе в качестве независимых факторов благоприятного прогноза ОВ при режиме FLOT идентифицировано отсутствие первичной опухоли в результате ее удаления на этапе предшествовавшего радикального лечения и отсутствие метастазов в печени.

При режиме FLOT, так же как и при режиме FOLFIRINOX, не выявлено ассоциации непосредственного эффекта лечения с ОВ. Хотя мОВ больных в случае достижения объективного ответа составила 12,5 мес., при стабилизации болезни – 11,8 мес., при прогрессировании процесса – 4,83 мес., различия не являлись статистически значимыми: ОР 0,943, p=0,132.

Полученные данные по эффективности режима FLOT сопоставимы с данными ретроспективных анализов эффективности триплетов с доцетакселом, представленных в литературе [248, 280, 400], согласно которым мВБП колеблется в широком диапазоне: 5,2–10,9 мес., мОВ – от 9,0 до 14,9 мес.

Популяция пациентов, включенных в лечебные группы FOLFIRINOX и FLOT, характеризуется преобладанием опухолей высокой степени злокачественности, обширным распространением опухолевого процесса и наличием первичной опухоли у большинства больных. Сравнительный анализ отдаленных результатов первой линии лечения пациентов с дРЖ в режиме FOLFIRINOX и в режиме FLOT показал равную эффективность комбинаций в отношении ВБП (Log Rank p=0,334) и выявил небольшое, но статистически значимое (p=0,028) преимущество режима FOLFIRINOX по ОВ: мОВ для режимов FOLFIRINOX и FLOT составили соответственно 13,7 мес. и 11,73 мес., при этом доли пациентов, получивших вторую линию терапии, были сопоставимы (56,7% и 49,6%, соответственно, p=0,25).

При сравнительном анализе был выявлен дисбаланс по некоторым базовым характеристикам пациентов, с целью ликвидации его влияния на отдаленные результаты лечения мы дополнительно провели сравнительный анализ по методу PSM. Согласно полученным результатам обе комбинации равноэффективны как в отношении ВБП, так и ОВ, мВБП при режимах FOLFIRINOX и FLOT составили соответственно 7,5 мес. и 6,9 мес., Log Rank p=0,309, мОВ – 11,93 мес. и 10,43 мес., Log Rank p=0,139. Режим FOLFIRINOX обладает незначительным преимуществом в подгруппах пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG 1, наличием метастазов в печени, с локализацией отдаленных метастазов только в 1 анатомической области. Комбинация FOLFIRINOX является альтернативной режиму FLOT триплетной комбинацией.

В нашем исследовании при назначении платино-фторпиримидиновых дуплетов в ХТ 1-й линии мВБП составила 4,87 мес., мОВ – 8,5 мес. Первая линия лечения в запланированном объеме была проведена 58,1% пациентов, прогрессирование заболевания стало причиной прекращения ХТ у 35,2% больных, токсичность – у 2 (1,9%), другие причины – у 5 (4,8%). Последующие линии лечения были назначены 44,5% больных. В целом, группа лечения дуплетами характеризуется преобладанием опухолей высокой степени злокачественности и в половине случаев (51,8%) – обширным распространением опухолевого процесса с наличием 2-х и более зон отдаленного метастазирования. В отношении ОВ при многофакторном анализе независимой неблагоприятной прогностической значимостью обладали такие характеристики как высокая степень злокачественности опухоли (ОР 0,576, p=0,016), наличие первичной опухоли желудка (ОР 0,443, p=0,001), наличие более 1 анатомической зоны отдаленного метастазирования (ОР 0,592, p=0,010), отсутствие объективного ответа опухоли на ХТ (ОР 0,795, p=0,044). В данной группе пациентов частота аденокарцином высокой степени злокачественности составила 70,1%, что сопоставимо с группой FLOT (77,2%) и значимо меньше, чем в группе FOLFIRINOX (82%). Процент пациентов с неудаленной первичной опухолью желудка (70,1%) в группе лечения дуплетами был статистически значимо меньше, чем в группах FOLFIRINOX (83,5%, p=0,009) или FLOT (90,6%, p<0,001). Данный показатель свидетельствует о доле пациентов с исходным выявлением заболевания уже на стадии диссеминации, прогноз продолжительности жизни у которых хуже, чем при развитии прогрессирования процесса после радикального лечения. Доли пациентов с неблагоприятными для дуплетов факторами прогноза ОВ в группах FOLFIRINOX и FLOT были выше по сравнению с группой дуплетов. Но в группе дуплетов было значительно больше, чем в других лечебных группах, пациентов пожилого возраста, что не могло не сказаться на результатах лечения.

Сравнительный анализ выживаемости показал явное преимущество триплетов по сравнению с дуплетами в 1-й линии терапии как в отношении ВБП, так и ОВ.

По данным подгруппового анализа выигрыш от назначения триплетов в 1-й линии лечения получен в большинстве подгрупп как по ВБП, так и по ОВ.

Выживаемость без прогрессирования при назначении триплетов или дуплетов не имела значимых различий при функциональном статусе пациентов по шкале ECOG 2, при аденокарциномах низкой степени злокачественности, при наличии метастазов в легких, при наличии более 1 зоны метастазирования. Эти же подгруппы пациентов не получали выигрыша от назначения триплетов и в ОВ. Пациентам с подобными характеристиками назначение триплетов в ХТ 1-й не улучшает отдаленные результаты лечения, в связи с этим им показано назначение платино-фторпиримидиновых дуплетов.

Для исключения возможности искажения полученных данных из-за дисбаланса в исходных клинико-морфологических характеристиках мы провели сравнительный анализ выживаемости пациентов с использованием метода PSM. Полученные результаты подтвердили значимое превосходство эффективности трехкомпонентных режимов (как каждого в отдельности, так и в совокупности) по сравнению с платино-фторпиримидиновыми дуплетами как в отношении ВБП, так и ОВ.

Данные о превосходящей эффективности триплетов по сравнению с дуплетами представлены в нескольких крупных систематических обзорах и мета-анализах. В работе Mohammad et al. [483], показано улучшение всех трех параметров эффективности при лечении триплетами, Guo et al. [482], получил такие же результаты на европейской популяции пациентов, Wagner et al. [59], и Shi et al. [137], отметили преимущество триплетов в отношении ОВ и ЧОО, Jimenez-Fonseca et al. [156] – в отношении ВБП и ОВ, Ter Veer et al. [450] – только в отношении ВБП. Все авторы исследуют эффективность доцетаксел-содержащих триплетов.

Мы первыми изучили активность режима FOLFIRINOX на достаточно крупной популяции пациентов с дРЖ, показали его равную эффективность с режимом FLOT и превосходящую эффективность по сравнению с дуплетами. В настоящее время для проверки полученных результатов и с учетом разнообразия платино-фторпиримидиновых дуплетов, включенных в ретроспективный анализ, мы завершаем рандомизированное исследование III фазы по сравнению эффективности и переносимости режимов FOLFIRINOX и mFOLFOX-6 в 1-й линии ХТ пациентов с HER2 негативным дРЖ.

Повышение эффективности ХТ с возможностью достижения стойкого и длительного эффекта и полной регрессии отдаленных метастазов способствовало ренессансу интереса к хирургическому методу при дРЖ, как стратегического направления по улучшению выживаемости пациентов. В настоящее время в мире идет активное накопление опыта по

конверсионному лечению, доказана необходимость проведения цикловой ХТ на первом этапе с последующим обсуждением возможности полного хирургического удаления всех опухолевых проявлений [273, 281]. Подобная тактика зачастую применима у пациентов с олигометастатической болезнью, как оптимальная закреплена в рекомендациях европейского консенсуса 2023г. по диагностике и лечению олигометастатической болезни при раке желудка и пищевода [236] и получила название «конверсионного лечения (conversion therapy)». Результаты конверсионного лечения активно представляются в научной литературе, в большинстве случаев - это ретроспективные работы, выполненные преимущественно в одной клинике на небольшом числе пациентов.

Полная регрессия отдаленных метастазов в результате эффективной ХТ стимулировала нас к расширению показаний к хирургическому методу у пациентов с исходно дРЖ. В отличие от зарубежных коллег, мы изначально применяли тактику проведения ХТ в полном объеме первой линии с обсуждением возможности выполнения NED операции на втором этапе в случае полной регрессии отдаленных метастазов. Решение о хирургическом лечении принимали на мультидисциплинарном консилиуме.

В предварительный ретроспективный анализ включено 55 пациентов с исходно дРЖ, которым проведено конверсионное лечение. Медиана ВБП составила 18,5 мес., мОВ достигла 29,33 мес., медиана послеоперационной ОВ составила 20,47 мес., бессобытийной – 9,8 мес.

Полученная нами мОВ (29,33 мес.) в целом сопоставима с литературными данными. Так как показания к конверсионному лечению, как правило, определяются на индивидуальной основе и зависят от лечебной тактики конкретного лечебного учреждения, то мОВ, представленные разными авторами, колеблются в широком диапазоне, однако в половине публикаций: – в пределах 20,6–30,5 мес. [37, 79, 95, 97, 430].

В большинстве ретроспективных и мета-анализов ключевым фактором длительной выживаемости пациентов при конверсионном лечении является оперативное вмешательство в объеме NED, которое обеспечивает максимальную ОВ, значимо превосходящую аналогичный показатель при выполнении операций в объеме R1-R2 [79, 88, 180, 222, 244, 438]. В нашей работе достигнута чрезвычайно высокая частота NED операций – 96,3%.

Согласно полученным данным мОВ, была наиболее высокой (50,63 мес.) в случаях полного или почти полного патоморфологического ответа опухоли после ХТ, что свидетельствует о необходимости назначения наиболее эффективных режимов лекарственной терапии до операции.

В качестве ХТ 1-й линии 74,5% пациентов получали триплеты (FOLFIRINOX или FLOT), 24,5% – платино-фторпиримидиновые дуплеты. Анализ существующих публикаций

показал отсутствие доказательной базы для преимущественного назначения тех или других комбинаций [79, 179, 275, 296, 430, 439]. Не получены они и в нашем исследовании.

Несмотря на активные исследования в области конверсионного лечения, определение необходимости проведения комбинированной лекарственной терапии на первом этапе рациональный срок для хирургического вмешательства не установлен. Мы предположили, что значение имеет не только сам факт достижения противоопухолевого эффекта, но и его стойкость. Для оценки стойкости достигнутого эффекта в нашем исследовании после окончания ХТ следовал период наблюдения – своеобразный контрольный интервал сохранения достигнутого эффекта, исчисляемый от даты окончания ХТ до даты операции. Проведенный ROC-анализ показал, что пороговым значением для ОВ является отсутствие прогрессирования заболевания (длительность контрольного интервала) минимум в течение 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 на фоне отсутствия прогрессирования процесса более чем через 3,4 мес. после окончания ХТ мОВ составила 52,37 мес., при меньшем значении контрольного интервала – 27,33 мес. (p=0,039).

Таким образом, впервые нам удалось выявить критерий, ассоциированный с ОВ, определяющий сроки выполнения хирургического вмешательства при конверсионном лечении, и определить его величину. Таким критерием стал интервал времени без признаков прогрессирования процесса после окончания ХТ более 3,4 мес. Данный критерий не представлен ни в одной работе.

При прогрессировании заболевания после конверсионного лечения локализация отдаленных метастазов по большей части отличалась от исходной, что является дополнительныи аргументом в пользу обоснованности конверсионного лечения. Частота рецидивирования метастатических очагов в области исходной локализации при прогрессировании процесса составила: 20% при исходном наличии асцита; при канцероматозе брюшины – 24,1%; при метастазах в печени – 42,8%; при метастазах в забрюшинных лимфоузлах – 100%, при метастазах в надключичных лимфоузлах – 0. По данным Wang et al. [241], частота рецидивов в зоне исходного метастазирования была намного выше – 59,2%.

Как показали результаты нашего исследования, комбинация лекарственной терапии с хирургическим методом у отдельных пациентов существенно улучшает ОВ. Однако число таких пациентов крайне мало, о чем свидетельствует малочисленность групп, представленных не только в нашем, но и в зарубежных исследованиях. В области конверсионного лечения остается много нерешенных вопросов, для ответов на которые необходима дальнейшая разработка этого направления. Прогресс в лекарственной терапии может способствовать увеличению числа кандидатов на оперативное лечение, залогом достижения максимальной

выживаемости при этом является выполнение операции в объеме NED. Важное практическое значение имеет выделенный нами критерий выбора срока для выполнения оперативного вмешательства. Важной составляющей является возможность объективизации существующих опухолевых проявлений. В связи с этим особое значение приобретает ПЭТ-КТ 68GA FAPI, позволяющее определить не только распространенность, но и активность опухолевого процесса.

Для получения четкой доказательной базы, безусловно, необходимо проведение рандомизированных исследований, что затруднено раритетностью ситуации и сопряжено с большой длительностью набора, а, следовательно, требует участия большого количества онкологических центров. В настоящее время такое исследование организовано в России, будем надеяться, что его результаты дадут ответы на многие вопросы.

При HER2-позитивном дРЖ стандартом терапии 1-й линии пока еще является комбинация трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами. Попытки повышения эффективности лечения за счет модификации таргетной составляющей к успеху не привели. Оставалась неисследованной возможность повышения эффективности лечения за счет интенсификации режима ХТ до трехкомпонентного. Для ликвидации этого пробела мы провели ретроспективный сравнительный анализ эффективности трастузумаба в комбинации с триплетами или дуплетами в 1-й линии лекарственной терапии, который показал сопоставимую эффективность триплетов и дуплетов в комбинации с трастузумабом, отдаленные результаты лечения пациентов двух групп не различались. Полученные результаты вполне сопоставимы с данными литературы для комбинации трастузумаба с режимом FLOT [473], с режимом FOLFIRINOX [172] или с фторпиримидиновыми дуплетами [86, 138], а также данными, опубликованными нами ранее [21].

Важной современной тенденцией в онкологии является поиск новых прогностических и предиктивных факторов, позволяющих уточнить распространенность опухоли в организме и определить ее чувствительность к проводимому лечению. Одним из таких направлений является определение циркулирующей опухолевой ДНК в крови больного или наличия диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ) пациентов, являющихся независимым неблагоприятным фактором прогноза выживаемости больных при различных злокачественных опухолях. В отношении РЖ подобные исследования носят единичный характер.

Исследование костного мозга у пациентов с дРЖ, проведенное нами, показало высокую частоту выявления ДОК при дРЖ (62,5%), их наличие или появление на фоне ХТ значимо ассоциировано с ухудшением выживаемости, что свидетельствует о прогностической значимости данного фактора. Наличие ДОК в костном мозге может являться диагностическим

маркером субклинической распространенности опухолевого процесса и его динамики на фоне лечения.

Лекарственная терапия 2-й линии при дРЖ имеет важное практическое значение для достижения контроля симптомов заболевания и увеличения выживаемости больных. Спектр препаратов, эффективных во 2-й линии при дРЖ, достаточно узок, в связи с чем особую важность приобретает максимальное использование противоопухолевого потенциала каждой комбинации. С этой точки зрения оправдан подход реинтродукции режима 1-й линии, недостаточно изученный при дРЖ. По нашим данным реинтродукции режима 1-й линии в качестве ХТ 2-й линии обеспечила достижение объективного ответа у 47,9% пациентов, контроля заболевания – у 85,4%, мВБП составила 7,03 месяца, мОВ – 31,3 месяца. Тактика реинтродукции применима у ограниченной тщательно отобранной категории пациентов с дРЖ при торпидном течении опухолевого процесса. В соответствии с данными ROC-анализа, назначение реинтродукции может быть рекомендовано при длительности интервала времени после окончания ХТ 1-й линии до прогрессирования процесса более 4,12 мес.

Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения и привело к изменению стандарта: наиболее эффективной комбинацией 2-й линии в настоящее время является комбинация рамуцирумаба с паклитакселом. Проведенный нами ретроспективный анализ применения рамуцирумаба в рутинной клинической практике подтвердил его эффективность. В международных исследованиях REGARD [364] и RAINBOW [372] рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом позволил добиться мВБП в 2,1 мес. и 5,4 мес., мОВ – 4,4 мес. и 9,6 мес., соответственно. В ретроспективном анализе итальянского опыта практического применения рамуцирумаба (в 90% случаев в комбинации с паклитакселом) во 2-й линии лечения 167 пациентов с дРЖ (исследование RAMoss) мВБП составила 4,3 мес., мОВ – 8,0 мес. [361]. В России на фоне монотерапии рамуцирумабом мВБП составила 2,2 мес., мОВ – 5,6 мес., в комбинации с паклитакселом – 6,1 и 10,6 мес. соответственно, что не уступает данным международных исследований. Полученные данные свидетельствуют не только о высокой эффективности рамуцирумаба с паклитакселом, но и о четком определении показаний для проведения лекарственной терапии 2-й линии российскими онкологами.

Назначение наиболее эффективной комбинации рамуцирумаба с паклитакселом во 2-й линии лечения зачастую ограничено персистирующей нейротоксичностью, что требует разработки альтернативных режимов. Комбинацией, не обладающей нейротоксичностью, является режим FOLFIRI, его комбинация с рамуцирумабом рекомендована во 2-й линии лечения при колоректальном раке.

Согласно экспериментальным данным, полученным in vitro, Р+Пакли обладает выраженным противоопухолевым синергизмом, при этом Р способен восстанавливать чувствительность таксан-резистентных опухолей к паклитакселу [254].

Мы одними из первых в мире представили результаты сравнительного анализа эффективности рамуцирумаба с паклитакселом или FOLFIRI в терапии 2-й линии после применения доцетаксела в режимах 1-й линии лечения и при доцетаксел-резистентных формах. Полученные результаты показали равную эффективность обеих комбинаций во второй линии лечения после применения доцетаксела в составе 1-й линии как по ВБП (ОР 0,97, 95% ДИ 0,49–1,91; p=0,94), так и по ОВ (ОР 0,646. 95% ДИ 0,284–1,472; p=0,299), при доцетаксел-резистентных формах эффективность комбинаций также не различалась: 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).

Обобщая представленный опыт можно смело утверждать, что при дРЖ комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI является альтернативой комбинации 2-й линии лечения рамуцирумабом с паклитакселом и может быть назначена вне зависимости от наличия или отсутствия полинейропатии.

Исходя из данных, полученных нами и представленных в литературе, комбинация FOLFIRI с рамуцирумабом внесена в национальные рекомендации (Ассоциации Российских онкологов и Российского общества клинической онкологии) в качестве альтернативы рамуцирумабу с паклитакселом.

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 позволила 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 пациентам 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОР – ассоциация российских онкологов

БВ – бессобытийная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ДИ – доверительный интервал

дРЖ – диссеминированный рак желудка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

КИ – клиническое исследование

КТ – компьютерная томография

мБВ – медиана бессобытийной выживаемости

мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования

мОВ – медиана общей выживаемости

МРТ – магнитно-резонансная томография

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков/относительный риск

Пакли – паклитаксел

ПЗ – прогрессирование заболевания

ПО – полный ответ

ПЭТ – КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компъютерной томографией

Р – рамуцирумаб

РЖ – рак желудка

СЗ – стабилизация заболевания

СНЯ – серьезные нежелательные явления

США – Соединенные Штаты Америки

ХТ – химиотерапия

ЧО – частичный ответ

ЧОО – частота объективного ответа

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ASCO – американское общество клинических онкологов

DCF – схема химиотерапии

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная Кооперированная онкологическая группа

ESMO (European Society for Medical Oncology) – европейское общество медицинских онкологов

FAPI (fibroblast activation protein inhibitor) – ингибитор белка активации фибробластов

FISH (fluorescence in-situ hybridization) – флуоресцентная гибридизация in situ

FLOT – схема химиотерапии

FOLFIRINOX – схема химиотерапии

HER2– рецептор в эпидермальному фактору роста 2-го типа

mDCF – схема химиотерапии

mFOLFOX6 – схема химиотерапии

Mts – метастаз/метастазы

NCI CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – шкала токсичности Национального института рака США

PD-1– Programmed death 1

PD-L1– Programmed death-ligand 1

RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) – набор критериев для оценки эффективности лечения в онкологии с помощью инструментальных методов диагностики.

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения в исследовании RAMSELGA / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Артамонова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 165–174.

2. Базин, И.С. Химиотерапия диссеминированного рака желудка : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.14 / Базин Игорь Сергеевич; Онкологич. науч. центр. – Москва, 1996. – 31 с.

3. Беляк, Н.П. Оптимизация лекарственного лечения диссеминированного рака желудка : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Беляк Наталья Петровна; [Место защиты: Рос. науч. центр радиологии и хирургич. технологий Федер. агентства по высокотехнол. мед. помощи]. – Санкт-Петербург, 2010. – 22 с.

4. Волков, Н.М. Поиск путей повышения эффективности химиотерапии рака желудка за счет индивидуализации лечения на основе молекулярных маркеров : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.12, 03.01.04 / Волков Никита Михайлович; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ]. – Санкт-Петербург, 2010. – 24 с.

5. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с. – ISBN 978-5-85502-298-8.

6. Кит, О. Современные подходы к паллиативному лечению распространенного рака желудка : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.14 / Рост. науч.-исслед. онкол. ин-т. – Ростов-на-Дону, 2004. – 52 с.

7. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка / И.В. Степанов, М.В. Завьялова, Е.С. Григорьева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 4 (40). – С. 55-66.

8. Лечение диссеминированного рака желудка у пожилых больных / А.А. Маркович, Н.С. Бесова, Н.Н. Загузина [и др.] // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2007. – № 3. – С. 12–20.

9. Молекулярные классификации рака желудка и их клинический потенциал / М.В. Немцова, А.Д. Молчанов, Е.Б. Кузнецова, И.В. Буре // Успехи молекулярной онкологии. – 2024. – Т. 11, № 2. – С. 40–49.

10. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка / Ю.А. Геворкян, А.В. Дашков, Н.В. Солдаткина [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 65–78.

11. Нариманов, М.Н. Оптимизация лекарственного лечения диссеминированного рака желудка в зависимости от факторов прогноза : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.12 / Нариманов Мехти Наримановичь; [Место защиты: Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. – Москва, 2016. – 52 с.

12. Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Артамонова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 19. – С. 104–113.

13. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н.С. Бесова, Л.В. Болотина, С.В. Гамаюнов [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 405–424.

14. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб / А.С. Тюляндина, Л.А. Коломиец, К.Ю. Морхов [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 201–215.

15. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1) / В.А. Гомболевский, А.Ш. Лайпан, А.Н. Шапиев [и др.]. – М. : Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики», 2018. – Вып. 8. – 15 с.

16. Применение рамуцирумаба в лечении больных диссеминированной аденокарциномой желудка в реальной клинической практике: предварительный анализ опыта НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, В.А. Горбунова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 14. – С. 30–38.

17. Применение рамуцирумаба при лечении метастатического рака желудка в условиях реальной клинической практики / Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, Р.В. Орлова [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 7. – С. 38–42.

18. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова [и др.] // Экология человека. – 2016. – № 7. – С. 51–60.

19. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во 2-й линии терапии метастатического рака желудка: окончательные результаты исследования / Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2017. – № 3 (31). – С. 44–50.

20. Результаты применения рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения больных диссеминированной HER2-негативной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода / Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Трусилова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 16–22.

21. 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 [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 120–127.

22. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с. – ISBN 978-5-85502-297-1.

23. Трусилова, Е.В. Эффективность доцетаксела в режимах комбинированной химиотерапии при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Трусилова Елена Владимировна; [Место защиты: Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. – Москва, 2013. – 22 с.

24. Трякин, А.А. Лекарственная терапия второй и последующих линий при раке желудка: шаг вперед после долгих лет застоя? / А.А. Трякин, М.Ю. Федянин // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 25. – С. 6–11.

25. Эффективность и токсичность химиотерапии по схеме FOLFIRINOX у больных диссеминированным раком желудка / Е.В. Трусилова, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова, Ю.В. Бондаренко // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2013. – Т. 46, № 4. – С. 6–13.

26. 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 [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 7. – С. 42–51.

27. A meta-analysis reveals S-1-based chemotherapy improves the survival of patients with advanced gastric cancer / F.L. Wu, D.C. Lu, Y.P. Ying [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, No. 16. – P. e652.

28. A phase III randomized study of combination chemotherapy versus 5-fluorouracil alone in advanced gastric cancer / N.K. Kim, Y.S. Park, D.S. Heo [et al.] // Cancer. – 1993. – Vol. 71, No. 12. – P. 3813–3818.

29. A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer / J.A. Ajani, M. Abramov, I. Bondarenko [et al.] // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28, No. 9. – P. 2142–2148.

30. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma / A.C. Roy, S.R. Park, D. Cunningham [et al.] // Annals of Oncology. – 2013. – Vol. 24, No. 6. – P. 1567–1573.

31. A randomized phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced gastric cancer / K. Nishikawa, A. Tsuburaya, T. Yoshikawa [et al.] // European Journal of Cancer. – 2018. – Vol. 101. – P. 220–228.

32. Abdel-Rahman, O. Outcomes of ramucirumab plus paclitaxel among patients with previously treated metastatic gastric or lower esophageal cancer: a real-world study / O. Abdel-Rahman, K. Mulder, J. Easaw // American Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 44, No. 4. – P. 158–161.

33. Abrahao-Machado, L.F. HER2 testing in gastric cancer: an update / L.F. Abrahao-Machado, C. Scapulatempo-Neto // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, No. 19. – P. 4619–4625.

34. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and a future outlook for sequential and personalized guide (Swiss expert statement) / A.R. Siebenhüner, S. De Dosso, D. Helbling [et al.] // Oncology Research and Treatment. – 2021. – Vol. 44, No. 9. – P. 485–494.

35. Advances in treatment models of advanced gastric cancer / T. Li, Y. He, Q. Zhong [et al.] // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2022. – Vol. 21. – P. 153303.

36. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab / M. Tanner, M. Hollmen, T.T. Junttila [et al.] // Annals of Oncology. – 2005. – Vol. 16, No. 2. – P. 273–278.

37. Analysis of incidence and survival of gastric cancer based on Lauren classification using SEER data / C.T. Tang, L. Zeng, J. Yang [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – P. 1212.

38. Annede, P. Oligometastases and oligoprogressions: concepts and natural history / P. Annede, C. Chargari // Cancer Radiothérapie. – 2019. – Vol. 23, No. 6–7. – P. 475–481.

39. Anter, A.H. FLOT combination in advanced gastric cancer: phase II trial / A.H. Anter, R.M. Abdel-Latif // Medical Oncology. – 2013. – Vol. 30, No. 1. – P. 451.

40. Armstrong, B.K. Cancer epidemiology and prevention / B.K. Armstrong // International Journal of Epidemiology. – 2018. – Vol. 47, No. 6. – P. 2097–2098.

41. Assessment of minimal bone marrow involvement by flow cytometry in cancer patients / M.I. Davydov, N.N. Tupitsin, T.A. Grigorieva [et al.] // Haematopoiesis and Immunology. – 2014. – Vol. 12. – P. 8–17.

42. Assessment of pembrolizumab therapy for microsatellite instability–high gastric cancer / J. Chao, C.S. Fuchs, K. Shitara [et al.] // JAMA Oncology. – 2021. – Vol. 7. – P. 895–902.

43. Association of HER2/ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas / H.H. Yoon, Q. Shi, W.R. Sukov [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2012. – Vol. 18, No. 2. – P. 546–554.

44. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric cancer (FIGHT) / Z.A. Wainberg, P.C. Enzinger, Y.K. Kang [et al.] // Lancet Oncology. – 2022. – Vol. 23. – P. 1430–1440.

45. Bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine in advanced HER2-negative gastric cancer / D. Meulendijks, J.W.B. De Groot, M. Los [et al.] // Cancer. – 2016. – Vol. 122. – P. 1434–1443.

46. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer / A. Ohtsu, M.A. Shah, E. Van Cutsem [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, No. 30. – P. 3968–3976.

47. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in metastatic gastric cancer / S.E. Al-Batran, J.T. Hartmann, R. Hofheinz [et al.] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, No. 11. – P. 1882–1887.

48. Bone marrow micrometastasis and prognosis in non-small-cell lung cancer / X.F. Deng, Q.X. Liu, D. Zhou [et al.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2015. – Vol. 21, No. 1. – P. 21–27.

49. Bone serves as a transfer station for secondary dissemination of breast cancer / Y. Huang, H. Wang, X. Yue, X. Li // Bone Research. – 2023. – Vol. 11, No. 1. – P. 21.

50. Can S-1 replace fluorouracil for advanced gastric cancer? systematic review and meta-analysis / X.D. Chen, F.Q. He, M. Chen [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, No. 24. – P. e3916.

51. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer / National Institutes of Health, SEER Program. – 2022. – URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html. – Текст : электронный.

52. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab in advanced gastric cancer / F. Lordick, Y.K. Kang, H.C. Chung [et al.] // Lancet Oncology. – 2013. – Vol. 14. – P. 490–499.

53. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer / D. Cunningham, N. Starling, S. Rao [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, No. 1. – P. 36–46.

54. Capecitabine-, 5-fluorouracil– and S-1-based regimens for untreated advanced oesophagogastric cancer: a network meta-analysis / E. Ter Veer, L.L. Ngai, G. van Valkenhoef [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 7142.

55. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy / Y.K. Kang, W.K. Kang, D.B. Shin [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20, No. 4. – P. 666–673.

56. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil in advanced gastroesophageal cancer / M. Moehler, A. Mueller, T. Trarbach [et al.] // Annals of Oncology. – 2011. – Vol. 22, No. 6. – P. 1358–1366.

57. Challenges and future of HER2-positive gastric cancer therapy / C. Ma, X. Wang, J. Guo [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1080990.

58. Changing incidence of noncardia gastric cancer in US non-Hispanic whites / W.F. Anderson, C.S. Rabkin, N. Turner [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2018. – Vol. 110, No. 6. – P. 608–615.

59. Chemotherapy for advanced gastric cancer / A.D. Wagner, N.L. Syn, M. Moehler [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – No. 8. – P. CD004064.

60. Chemotherapy in advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis / A.D. Wagner, W. Grothe, J. Haerting [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24, No. 18. – P. 2903–2909.

61. Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in advanced gastric cancer / B. Glimelius, K. Ekström, K. Hoffman [et al.] // Annals of Oncology. – 1997. – Vol. 8, No. 2. – P. 163–168.

62. Chemotherapy treatment patterns, costs, and outcomes of patients with gastric cancer in the United States: a retrospective analysis of electronic medical record and administrative claims data / L.M. Hess, D. Michael, D.S. Mytelka [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19, No. 2. – P. 607–615.

63. Chemotherapy with or without surgery in limited metastatic gastric cancer: RENAISSANCE phase III trial / S.E. Al-Batran, S. Lorenzen, J. Riera [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – P. LBA4001.

64. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis / S.B. Park, D. Goldstein, A.V. Krishnan [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2013. – Vol. 63, No. 6. – P. 419–437.

65. Cho, Y.H. Irinotecan monotherapy versus irinotecan-based combination therapy in advanced gastric cancer / Y.H. Cho, S.Y. Yoon, S.N. Kim // Cancer Research and Treatment. – 2017. – Vol. 49, No. 1. – P. 255–262.

66. Chua, T.C. HER2-positive gastric cancer and survival outcomes: systematic review / T.C. Chua, N.D. Merrett // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 130. – P. 2845–2856.

67. Claudin 18.2 as a biomarker in gastric cancer / M.C. Mathias-Machado, V.H.F. de Jesus, A. Jácome [et al.] // Cancers. – 2024. – Vol. 16, No. 3. – P. 679.

68. Claudin 18.2 as a novel therapeutic target / I. Nakayama, C. Qi, Y. Chen [et al.] // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 21, No. 5. – P. 354–369.

69. Claudin family proteins in human malignancy / L. Ding, Z. Lu, Q. Lu, Y.H. Chen // Cancer Management and Research. – 2013. – Vol. 5. – P. 367–375.

70. Claudin-18 gene structure, regulation and expression is evolutionarily conserved in mammals / O. Türeci, M. Koslowski, G. Helftenbein [et al.] // Gene. – 2011. – Vol. 481, No. 2. – P. 83–92.

71. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development / U. Sahin, M. Koslowski, K. Dhaene [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2008. – Vol. 14, No. 23. – P. 7624–7634.

72. Claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor / T. Niimi, K. Nagashima, J.M. Ward [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2001. – Vol. 21, No. 21. – P. 7380–7390.

73. Claudin18.2 as a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy / W. Cao, H. Xing, Y. Li [et al.] // Biomarker Research. – 2022. – Vol. 10, No. 1. – P. 38.

74. Clinical applications and perspectives of circulating tumor DNA in gastric cancer / J.H. Li, D.Y. Zhang, J.M. Zhu, L. Dong // Cancer Cell International. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 13.

75. Clinical experience: ramucirumab with FOLFIRI/XELIRI as second-line therapy in metastatic gastric cancer / T. Titova, N. Besova, E. Artamonova, E. Perminova // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30, No. 4. – P. v253–v324.

76. Clinical outcome with correlation to disseminated tumor cell status after DTC-guided secondary adjuvant treatment with docetaxel in early breast cancer / B. Naume, M. Synnestvedt, R.S. Falk [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, No. 34. – P. 3848–3857.

77. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer / S. Ito, E. Oki, Y. Nakashima [et al.] // Anticancer Research. – 2015. – Vol. 35, No. 1. – P. 401–406.

78. Clinical significance of circulating plasma DNA in gastric cancer / W.-L. Fang, Y.-T. Lan, K.-H. Huang [et al.] // International Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 138, No. 12. – P. 2974–2983.

79. Clinical significance of palliative gastrectomy on survival in incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Sun, Y. Song, Z. Wang [et al.] // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 577.

80. Clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer: a meta-analysis / Y.Y. Lei, J.Y. Huang, Q.R. Zhao [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2017. – Vol. 15, No. 1. – P. 68.

81. Clinton, S.K. Diet, nutrition, physical activity, and cancer prevention / S.K. Clinton, E.L. Giovannucci, S.D. Hursting // Journal of Nutrition. – 2020. – Vol. 150, No. 4. – P. 663–671.

82. Combination chemotherapy with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer / S.S. Lee, J.L. Lee, M.H. Ryu [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 37, No. 1. – P. 30–37.

83. Combination of cisplatin/S-1 in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: results of noninferiority and safety analyses / J.A. Ajani, M. Buyse, M. Lichinitser [et al.] // European Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 49, No. 17. – P. 3616–3624.

84. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis / J. Huang, Y. Zhao, Y. Xu [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, No. 23. – P. 34824–34831.

85. Comparative efficacy and tolerability of third-line treatments for advanced gastric cancer: a systematic review with Bayesian network meta-analysis / S. Park, C.M. Nam, S.G. Kim [et al.] // European Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 144. – P. 49–60.

86. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in HER2-positive advanced oesophagogastric cancer: a meta-analysis / E. Ter Veer, A. Creemers, L. de Waal [et al.] // International Journal of Cancer. – 2018. – Vol. 143, No. 2. – P. 438–448.

87. Comparison of claudin-18.2 expression in primary tumors and lymph node metastases in Japanese patients with gastric adenocarcinoma / C. Rohde, R. Yamaguchi, S. Mukhina [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 49, No. 9. – P. 870–876.

88. Comparison of outcomes between surgery and non-surgery after conversion therapy for advanced gastric cancer with unresectable factors: a systematic review and meta-analysis / J. Wu, X. Du, Y. He, S. Xian // BMC Gastroenterology. – 2025. – Vol. 25, No. 1. – P. 371.

89. Comparison of platinum/S-1 and platinum/5-fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer / D. Luo, L. Wang, X. Chen [et al.] // Chemotherapy. – 2020. – Vol. 65, No. 1–2. – P. 11–20.

90. Comparison of the efficacy and safety of S-1-based and capecitabine-based regimens in gastrointestinal cancer: a meta-analysis / X. Zhang, C. Cao, Q. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, No. 1. – P. e84230.

91. Comparison of WHO and RECIST criteria in metastatic colorectal carcinoma / J.H. Choi, M.J. Ahn, H.C. Rhim [et al.] // Cancer Research and Treatment. – 2005. – Vol. 37, No. 5. – P. 290–293.

92. Comprehensive analysis of prognostic factors in advanced gastric cancer patients treated with chemotherapy / E. Cavdar, Y. Iriagac, O. Avci, E.S. Seber // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2022. – Vol. 32, No. 11. – P. 1420–1424.

93. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // Nature. – 2014. – Vol. 513, No. 7517. – P. 202–209.

94. Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis / E. Ter Veer, T. van den Ende, A. Creemers [et al.] // Acta Oncologica. – 2018. – Vol. 57, No. 12. – P. 1599–1604.

95. Conversion gastrectomy for stage IV unresectable gastric cancer: a GIRCG retrospective cohort study / L. Solaini, S. Ministrini, M. Bencivenga [et al.] // Gastric Cancer. – 2019. – Vol. 22, No. 6. – P. 1285–1293.

96. Conversion surgery after docetaxel, cisplatin and S-1 chemotherapy / H. Mieno, K. Yamashita, K. Hosoda [et al.] // Surgery Today. – 2017. – Vol. 47, No. 10. – P. 1249–1258.

97. Conversion surgery for esophageal and esophagogastric junction cancer / Y. Shoji, K. Kanamori, K. Koyanagi [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 29, No. 12. – P. 1777–1784.

98. Conversion surgery for gastric cancer / P. Morgagni, L. Solaini, M. Framarini [et al.] // International Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 53. – P. 360–365.

99. Conversion surgery for stage IV gastric cancer: a multicenter retrospective study / Y. Kano, H. Ichikawa, T. Hanyu [et al.] // BMC Surgery. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 428.

100. Conversion surgery for unresectable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Du, P. Hu, Q. Liu, J. Zhang // Cancer Investigation. – 2019. – Vol. 37, No. 1. – P. 16–28.

101. Conversion surgery in metastatic gastric cancer and cancer dormancy / H.J. Choe, J.W. Kim, S.H. Han [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, No. 1. – P. 86.

102. Conversion therapy for gastric cancer: expanding the treatment possibilities / M.F.K.P. Ramos, M.A. Pereira, A.Z. Charruf [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva. – 2019. – Vol. 32, No. 2. – P. e1435.

103. Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 chemotherapy: a multi-institutional retrospective study / Y. Sato, H. Ohnuma, T. Nobuoka [et al.] // Gastric Cancer. – 2017. – Vol. 20, No. 3. – P. 517–526.

104. Curative-intent surgery for stage IV advanced gastric cancer: who can undergo surgery and what are the prognostic factors for long-term survival? / S. Sato, C. Kunisaki, Y. Tanaka [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26, No. 13. – P. 4452–4463.

105. Current status of conversion surgery for stage IV gastric cancer / J. Kinoshita, T. Yamaguchi, H. Moriyama, S. Fushida // Surgery Today. – 2021. – Vol. 51, No. 11. – P. 1736–1754.

106. Dasgupta, A. Circulating and disseminated tumor cells in metastasis / A. Dasgupta, A.R. Lim, C.M. Ghajar // Molecular Oncology. – 2017. – Vol. 11, No. 1. – P. 40–61.

107. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver-limited metastatic colorectal cancer / R.P. Jones, S. Hamann, H.Z. Malik [et al.] // European Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 50, No. 9. – P. 1590–1601.

108. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: a Delphi consensus study / T.E. Kroese, H.W.M. van Laarhoven, S.F. Schoppmann [et al.] // European Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 185. – P. 28–39.

109. Delgado-Ramos, G.M. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: narrative review / G.M. Delgado-Ramos, J. Fitzsimons, A. Dhanarajan // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2023. – Vol. 14, No. 6. – P. 2600–2616.

110. Development and validation of a prognostic scoring model for mortality risk stratification in recurrent or metastatic gastric carcinoma / T. Ma, Z. Wu, X. Zhang [et al.] // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 1326.

111. Diagnostic and prognostic value of circulating tumor DNA in gastric cancer: meta-analysis / Y. Gao, K. Zhang, H. Xi [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 6330–6340.

112. Digklia, A. Advanced gastric cancer: current treatment and future perspectives / A. Digklia, A.D. Wagner // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, No. 8. – P. 2403–2414.

113. Disseminated tumor cells as a monitoring tool for adjuvant therapy in primary breast cancer / I. Gruber, T. Fehm, F.A. Taran [et al.] // Breast Cancer Research and Treatment. – 2014. – Vol. 144, No. 2. – P. 353–360.

114. Disseminated tumor cells in bone marrow and the natural course of resected esophageal cancer / Y.K. Vashist, K.E. Effenberger, E. Vettorazzi [et al.] // Annals of Surgery. – 2012. – Vol. 255, No. 6. – P. 1105–1112.

115. Disseminated tumor cells in bone marrow of gastric cancer patients / L. Bubnovskaya, A. Kovelskaya, L. Gumenyuk [et al.] // Journal of Oncology. – 2014. – Vol. 2014. – P. 582140.

116. Disseminated tumor cells in pancreatic cancer – an independent prognosticator of disease progression and survival / K.E. Effenberger, C. Schroeder, C. Eulenburg [et al.] // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 131, No. 4. – P. E475–E483.

117. Distribution of tumor and immune cells in gastric cancer molecular subtypes / B. Dislich, K.D. Mertz, B. Gloor, R. Langer // Cancers. – 2022. – Vol. 14, No. 7. – P. 1736.

118. Divergent trends in gastric cancer incidence by anatomical subsite / M.C. Camargo, W.F. Anderson, J.B. King [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60, No. 12. – P. 1644–1649.

119. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial / Y. Yamada, N. Boku, J. Mizusawa [et al.] // Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – Vol. 4, No. 7. – P. 501–510.

120. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluoropyrimidines in metastatic gastric cancer: a randomized phase II study / E. Van Cutsem, C. Boni, J. Tabernero [et al.] // Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26, No. 1. – P. 149–156.

121. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02) / H.E. Ford, A. Marshall, J.A. Bridgewater [et al.] // Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, No. 1. – P. 78–86.

122. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil compared with epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen for advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / B. Li, L. Chen, H.L. Luo [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2019. – Vol. 7, No. 5. – P. 600–615.

123. Docetaxel–oxaliplatin–capecitabine/5-fluorouracil versus CAPOX/ FOLFOX in HER2-negative advanced gastric cancer / A. Ramaswamy, P. Bhargava, B. Dubashi [et al.] // JNCI Cancer Spectrum. – 2024. – Vol. 8, No. 4. – P. pkae054.

124. Dormancy in breast cancer / E. Dalla, A. Sreekumar, J.A. Aguirre-Ghiso [et al.] // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2023. – Vol. 13, No. 11. – P. a041331.

125. Dormancy in solid tumors: implications for prostate cancer / N.S. Ruppender, C. Morrissey, P.H. Lange, R.L. Vessella // Cancer and Metastasis Reviews. – 2013. – Vol. 32, No. 3–4. – P. 501–509.

126. Doublet versus single agent as second-line treatment for advanced gastric cancer: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials / Y. Zhang, B. Ma, X.T. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, No. 8. – P. e2792.

127. EBV-positive gastric cancer: current knowledge and future perspectives / K. Sun, K. Jia, H. Lv [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10. – P. 583463.

128. Effect of first-line S-1 plus oxaliplatin with or without ramucirumab followed by paclitaxel plus ramucirumab on advanced gastric cancer in East Asia: phase 2 RAINSTORM randomized clinical trial / T. Yoshikawa, K. Muro, K. Shitara [et al.] // JAMA Network Open. – 2019. – Vol. 2. – P. e198243.

129. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma (METGastric trial) / M.A. Shah, Y.J. Bang, F. Lordick [et al.] // JAMA Oncology. – 2017. – Vol. 3, No. 5. – P. 620–627.

130. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on cytoreductive surgery in gastric cancer with synchronous peritoneal metastases: the phase III GASTRIPEC-I trial / B. Rau, H. Lang, A. Koenigsrainer [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42, No. 2. – P. 146–156.

131. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in limited metastatic gastric cancer (AIO-FLOT3) / S.E. Al-Batran, N. Homann, C. Pauligk [et al.] // JAMA Oncology. – 2017. – Vol. 3, No. 9. – P. 1237–1244.

132. Efficacy and predictive biomarkers of immunotherapy in Epstein–Barr virus-associated gastric cancer / Y. Bai, T. Xie, Z. Wang [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. e004080.

133. Efficacy and safety of oxaliplatin-based versus cisplatin-based regimens in gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials / W. Gongchen, Y. Binfeng, F. Zhaoyuan [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 24, No. 6. – P. 614–623.

134. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer / Z.C. Li, Y.T. Sun, M.Y. Lai [et al.] // International Immunopharmacology. – 2022. – Vol. 109. – P. 108790.

135. Efficacy and safety of pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced gastric cancer (KEYNOTE-062) / K. Shitara, E. Van Cutsem, Y.J. Bang [et al.] // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6. – P. 1571–1580.

136. Efficacy and safety of S-1-based regimens in first-line treatment of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / E. Ter Veer, N. Mohammad, P. Lodder [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19, No. 3. – P. 696–712.

137. Efficacy and safety of taxane-based chemotherapy in advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis / J. Shi, P. Gao, Y. Song [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 5319.

138. Efficacy and safety of trastuzumab combined with oxaliplatin– and fluorouracil-based chemotherapy in HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma / E. Soularue, R. Cohen, C. Tournigand [et al.] // Bulletin du Cancer. – 2015. – Vol. 102. – P. 324–331.

139. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin therapy for Japanese patients with HER2-positive advanced gastric cancer / A. Okita, H. Imai, M. Takahashi [et al.] // Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 2018. – Vol. 245, No. 2. – P. 123–129.

140. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial / R.H. Xu, Y. Zhang, H. Pan [et al.] // Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2021. – Vol. 6, No. 12. – P. 1015–1024.

141. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in stage IV gastric cancer / J. Kinoshita, S. Fushida, T. Tsukada [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 41, No. 10. – P. 1354–1360.

142. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability cancer / A. Marabelle, D.T. Le, P.A. Ascierto [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 1. – P. 1–10.

143. Efficacy of preoperative chemotherapy in unresectable gastric cancer / Y. Wang, R.Y. Zhuang, Y.Y. Yu [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, No. 46. – P. 76298–76307.

144. Efficacy of trastuzumab plus cisplatin combined with irinotecan on the quality of life of patients with advanced HER2-positive gastric cancer / Y.X. Yang, C.Y. Li, W.J. Yin [et al.] // Journal of Oncology. – 2022. – Vol. 21, No. 2. – P. 8762647.

145. Efficacy of triplet versus doublet chemotherapy in HER2-negative metastatic gastric cancer / M.M. Laterza, L. Pompella, A. Petrillo [et al.] // Medical Oncology. – 2017. – Vol. 34. – P. 186.

146. EGFR amplification and outcome in a randomized phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers / E.C. Smyth, G. Vlachogiannis, S. Hedayat [et al.] // Gut. – 2021. – Vol. 70. – P. 1632–1641.

147. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab (REAL3) / T. Waddell, I. Chau, D. Cunningham [et al.] // Lancet Oncology. – 2013. – Vol. 14. – P. 481–489.

148. Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features / S. Akiba, C. Koriyama, R. Herrera-Goepfert, Y. Eizuru // Cancer Science. – 2008. – Vol. 99, No. 2. – P. 195–201.

149. European clinical practice guidelines for oligometastatic esophagogastric cancer (OMEC-4) / T.E. Kroese, S.F.C. Bronzwaer, P.S.N. van Rossum [et al.] // European Journal of Cancer. – 2024. – Vol. 204. – P. 114062.

150. Evaluation of combination chemotherapy versus fluorouracil alone in advanced gastric cancer / S.A. Cullinan, C.G. Moertel, H.S. Wieand [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1994. – Vol. 12, No. 2. – P. 412–416.

151. Evaluation of EGFR and c-erbB-2 in gastric carcinoma / K. Aoyagi, K. Kohfuji, S. Yano [et al.] // Kurume Medical Journal. – 2001. – Vol. 48. – P. 197–200.

152. Evaluation of FGFR2 expression, heterogeneity and clinical significance in gastric cancer / N. Han, M.A. Kim, H.S. Lee, W.H. Kim // Pathobiology. – 2015. – Vol. 82, No. 6. – P. 269–279.

153. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of whole-tissue sections and tissue microarrays / K.C. Kim, Y.W. Koh, H.M. Chang [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2011. – Vol. 18. – P. 2833–2840.

154. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer / A. Ohtsu, J.A. Ajani, Y.X. Bai [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31, No. 31. – P. 3935–3943.

155. Expression of claudin-7 and loss of claudin-18 correlate with poor prognosis in gastric cancer / K.H. Jun, J.H. Kim, J.H. Jung [et al.] // International Journal of Surgery. – 2014. – Vol. 12, No. 2. – P. 156–162.

156. External validity of docetaxel triplet trials in advanced gastric cancer: are there patients who still benefit? / P. Jimenez-Fonseca, A. Carmona-Bayonas, E. Martínez de Castro [et al.] // Gastric Cancer. – 2021. – Vol. 24, No. 2. – P. 445–456.

157. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer / Y. Sakamoto, T. Sano, K. Shimada [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 95, No. 7. – P. 534–539.

158. Feasibility of triple-drug chemotherapy in older patients with oesophagogastric cancer (FLOT65+) / S.E. Al-Batran, C. Pauligk, N. Homann [et al.] // European Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 49, No. 4. – P. 835–842.

159. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.-P. Gerber, J. LeCouter // Nature Medicine. – 2003. – Vol. 9, No. 6. – P. 669–676.

160. FGFR2 in gastric cancer: protein overexpression predicts gene amplification and high H-index predicts poor survival / S. Ahn, J. Lee, M. Hong [et al.] // Modern Pathology. – 2016. – Vol. 29, No. 9. – P. 1095–1103.

161. Fibroblast growth factor receptor inhibitors in cancer therapy / M.V. Dieci, M. Arnedos, F. André, J.C. Soria // Cancer Discovery. – 2013. – Vol. 3, No. 3. – P. 264–279.

162. Fibroblast growth factor receptors in cancer / M.A. Krook, J.W. Reeser, G. Ernst [et al.] // British Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 124, No. 5. – P. 880–892.

163. Final results of a randomized phase III trial of sequential chemotherapy in advanced gastric cancer / U. Vanhoefer, P. Rougier, H. Wilke [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2000. – Vol. 18, No. 14. – P. 2648–2657.

164. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649) / Y.Y. Janjigian, K. Shitara, M. Moehler [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 398. – P. 27–40.

165. First-line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer: the GEMSTONE-303 randomized clinical trial / X. Zhang, J. Wang, G. Wang [et al.] // JAMA. – 2025. – Vol. 333, No. 15. – P. 1305–1314.

166. First-line treatment options for advanced gastric and gastroesophageal junction cancer with PD-L1-positive tumors: a systematic review and meta-analysis / L. Fan, N. Lu, L. Zhang [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. – 2023. – Vol. 85, No. 6. – P. 2875–2883.

167. First-line treatments for HER2-negative advanced gastric cancer: network meta-analysis / T. Cai, L. Liang, X. Zhao [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2024. – Vol. 193. – P. 104216.

168. FLOT versus FLOT/trastuzumab/pertuzumab perioperative therapy of HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: a randomized phase II trial / R.D. Hofheinz, K. Merx, G.M. Haag [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, No. 32. – P. 3750–3761.

169. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: phase III randomized study / R. Guimbaud, C. Louvet, P. Ries [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, No. 31. – P. 3520–3526.

170. FOLFIRI as second-line therapy in docetaxel-pretreated gastric cancer / M. Maugeri-Saccà, L. Pizzuti, D. Sergi [et al.] // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2013. – Vol. 32. – P. 67.

171. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy / S. Lorenzen, P. Thuss-Patience, C. Pauligk [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 165. – P. 48–57.

172. FOLFIRINOX for the treatment of advanced gastroesophageal cancers: a phase 2 nonrandomized clinical trial / H. Park, R.U. Jin, A. Wang-Gillam [et al.] // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6, No. 8. – P. 1231–1240.

173. FOLFOX plus ziv-aflibercept in metastatic esophagogastric adenocarcinoma / J.M. Cleary, N.K. Horick, N.J. McCleary [et al.] // Cancer. – 2019. – Vol. 125. – P. 2213–2221.

174. Frequency and clinicopathological features of distant metastases from gastric cancer: a SEER-based study / M.Z. Qiu, S.M. Shi, Z.H. Chen [et al.] // Cancer Medicine. – 2018. – Vol. 7, No. 8. – P. 3662–3672.

175. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus / U. Reichelt, P. Duesedau, M. Tsourlakis [et al.] // Modern Pathology. – 2007. – Vol. 20, No. 1. – P. 120–129.

176. Fukayama, M. Tumours of the stomach / M. Fukayama, M. Rugge, M.K. Washington // WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive Tumours. – Lyon: IARC, 2019. – P. 59–109.

177. Gastrectomy as a secondary surgery for stage IV gastric cancer patients who underwent S-1-based chemotherapy / T. Kanda, K. Yajima, S.I. Kosugi [et al.] // Gastric Cancer. – 2012. – Vol. 15, No. 3. – P. 235–244.

178. Gastrectomy for stage IV gastric cancer: SEER database analysis / J. Desiderio, A. Sagnotta, I. Terrenato [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 7150.

179. Gastrectomy for stage IV gastric cancer: systematic review and meta-analysis / K. Lasithiotakis, S.A. Antoniou, G.A. Antoniou [et al.] // Anticancer Research. – 2014. – Vol. 34, No. 5. – P. 2079–2085.

180. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer (REGATTA) / K. Fujitani, H.K. Yang, J. Mizusawa [et al.] // Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17, No. 3. – P. 309–318.

181. Gastric Cancer. Version 1.2023 // National Comprehensive Cancer Network. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. – Текст : электронный.

182. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / F. Lordick, F. Carneiro, S. Cascinu [et al.] // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33, No. 10. – P. 1005–1020.

183. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E.C. Smyth, M. Verheij, W. Allum [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 5. – P. v38–v49.

184. Gastroesophageal adenocarcinomas with defective mismatch repair: current knowledge and clinical management / M.R. Strickland, E.M. Lander, M.K. Gibson [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2024. – Vol. 22, No. 3. – P. 1–8.

185. Global burden of cancer 2013 / C. Fitzmaurice, D. Dicker, A. Pain [et al.] // JAMA Oncology. – 2015. – Vol. 1, No. 4. – P. 505–527.

186. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori / M. Plummer, S. Franceschi, J. Vignat [et al.] // International Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 136, No. 2. – P. 487–490.

187. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, No. 3. – P. 229–263.

188. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2015. – Vol. 65, No. 2. – P. 87–108.

189. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis / J.K.Y. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng [et al.] // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, No. 2. – P. 420–429.

190. Goetze, T.O. Perspectives on the management of oligometastatic disease in esophago-gastric cancer / T.O. Goetze, S.-E. Al-Batran // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, No. 21. – P. 5200.

191. Gravalos, C. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target / C. Gravalos, A. Jimeno // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, No. 9. – P. 1523–1529.

192. Grieb, B.C. HER2-directed therapy in advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: triumphs and troubles / B.C. Grieb, R. Agarwal // Current Treatment Options in Oncology. – 2021. – Vol. 22, No. 10. – P. 88.

193. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144, No. 5. – P. 646–674.

194. Hellman, S. Oligometastases / S. Hellman, R.R. Weichselbaum // Journal of Clinical Oncology. – 1995. – Vol. 13, No. 1. – P. 8–10.

195. HELOISE: phase IIIb randomized study of trastuzumab dosing regimens combined with chemotherapy in HER2-positive metastatic gastric cancer / M.A. Shah, R.H. Xu, Y.J. Bang [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35, No. 22. – P. 2558–2567.

196. HER2 diagnostics in gastric cancer: guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing / J. Rüschoff, M. Dietel, G. Baretton [et al.] // Virchows Archiv. – 2010. – Vol. 457. – P. 299–307.

197. HER2 expression in oesophageal carcinoma and Barrett's oesophagus-associated adenocarcinoma: an Australian study / V. Nagaraja, N. Shaw, A.L. Morey [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 42, No. 1. – P. 140–148.

198. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer / E. Van Cutsem, Y.J. Bang, F. Feng-Yi [et al.] // Gastric Cancer. – 2015. – Vol. 18, No. 3. – P. 476–484.

199. HER2/neu (ERBB2) expression and gene amplification correlates with better survival in esophageal adenocarcinoma / P.S. Plum, F. Gebauer, M. Krämer [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 38.

200. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer / D.I. Park, J.W. Yun, J.H. Park [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2006. – Vol. 51, No. 8. – P. 1371–1379.

201. HER-2/neu gene amplification in esophageal adenocarcinoma and its influence on survival / S.K. Thompson, T.R. Sullivan, R. Davies [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2011. – Vol. 18, No. 7. – P. 2010–2017.

202. HER-2/neu gene amplification predicts poor survival in Barrett's esophagus adenocarcinoma / T.P. Brien, R.D. Odze, C.E. Sheehan [et al.] // Human Pathology. – 2000. – Vol. 31, No. 1. – P. 35–39.

203. HER2-targeted therapies in gastric cancer / Y. Zhu, X. Zhu, X. Wei [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer. – 2021. – Vol. 1876. – P. 188549.

204. Heterogeneity of first-line systemic treatment in metastatic esophagogastric cancer / W.P.M. Dijksterhuis, R.H.A. Verhoeven, M. Slingerland [et al.] // International Journal of Cancer. – 2020. – Vol. 146, No. 7. – P. 1889–1901.

205. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response / D.J. McGrail, P.G. Pilié, N.U. Rashid [et al.] // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32, No. 5. – P. 661–672.

206. Histology classification highlights differences in efficacy of S-1 versus capecitabine, in combination with cisplatin, for HER2-negative unresectable advanced or recurrent gastric cancer with measurable disease / HERBIS-HERBIS-A and XPARTS II Study Investigators // Cancers. – 2022. – Vol. 14, No. 22. – P. 5673.

207. Histology classification highlights differences in efficacy of S-1 versus capecitabine in gastric cancer / H. Kawakami, K. Nishikawa, T. Shimokawa [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, No. 22. – P. 5673.

208. Histopathological regression after neoadjuvant FLOT versus ECF/ECX in resectable gastric cancer (FLOT4-AIO) / S.E. Al-Batran, R.D. Hofheinz, C. Pauligk [et al.] // Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17, No. 12. – P. 1697–1708.

209. Hou, W. Predictive biomarkers for immunotherapy in gastric cancer: current status and emerging prospects / W. Hou, Y. Zhao, H. Zhu // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 20. – P. 15321.

210. Huang, H.Y. Role of circulating tumor DNA methylation in gastric cancer initiation and progression: a comprehensive review / H.Y. Huang, J. Lan, W. Zhuang // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2025. – Vol. 17, No. 8. – P. 107412.

211. Immune checkpoint inhibitors or anti-claudin 18.2 antibodies? A network meta-analysis for the optimized first-line therapy of HER2-negative gastric cancer / Z. Zhang, T. Xie, Y. Wang [et al.] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2024. – Vol. 16. – P. 1758.

212. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric and esophageal cancers / M. Noori, A. Mahjoubfar, S. Azizi [et al.] // International Immunopharmacology. – 2022. – Vol. 113. – P. 109317.

213. Immunohistochemical staining of Reg IV and claudin-18 is useful in the diagnosis of gastrointestinal signet ring cell carcinoma / K. Sentani, N. Oue, T. Tashiro [et al.] // American Journal of Surgical Pathology. – 2008. – Vol. 32, No. 8. – P. 1182–1189.

214. Impact of prior ramucirumab use on outcomes of checkpoint inhibitors in advanced gastric cancer / J. Kim, S. Byeon, H. Kim [et al.] // Targeted Oncology. – 2020. – Vol. 15, No. 2. – P. 203–209.

215. Improved efficacy of taxanes and ramucirumab combination chemotherapy after exposure to anti-PD-1 therapy in advanced gastric cancer / A. Sasaki, A. Kawazoe, T. Eto [et al.] // ESMO Open. – 2020. – Vol. 4, No. 2. – P. e000775.

216. Incidence of atypical acute nerve hyperexcitability symptoms in oxaliplatin-treated patients / M. Lucchetta, S. Lonardi, F. Bergamo [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2012. – Vol. 70, No. 6. – P. 899–902.

217. Infection with Helicobacter pylori // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – 1994. – Vol. 61. – P. 177–240.

218. Influence of HER2 status on the efficacy of ramucirumab plus paclitaxel in advanced gastro-esophageal adenocarcinoma / S. Valcarcel, J. Gallego, P. Jimenez-Fonseca [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 149, No. 7. – P. 4077–4089.

219. INTEGRATE II: regorafenib-containing regimens in refractory gastro-oesophageal cancer / L.L. Lam, N. Pavlakis, K. Shitara [et al.] // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 180.

220. INTEGRATE IIa: regorafenib versus placebo in refractory advanced gastro-oesophageal cancer / N. Pavlakis, K. Shitara, K.M. Sjoquist [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, No. 4. – P. LBA294.

221. Interest of the addition of taxanes to standard treatment in first-line advanced HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma in selective patients / E. Orillard, J. Henriques, D. Vernerey [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 763926.

222. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage IV gastric cancer 1 (CONVO-GC-1) / K. Yoshida, I. Yasufuku, M. Terashima [et al.] // Annals of Gastroenterology and Surgery. – 2022. – Vol. 6, No. 2. – P. 227–240.

223. Intrinsic subtypes of gastric cancer based on gene expression patterns predict survival and response to chemotherapy / I.B. Tan, T. Ivanova, K.H. Lim [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141, No. 2. – P. 476–485.

224. Iqbal, N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications / N. Iqbal // Molecular Biology International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 852748.

225. Irinotecan plus fluorouracil and folinic acid versus cisplatin plus fluorouracil in advanced gastric cancer / M. Dank, J. Zaluski, C. Barone [et al.] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, No. 8. – P. 1450–1457.

226. Irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomized phase III study / P.C. Thuss-Patience, A. Kretzschmar, D. Bichev [et al.] // European Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 47, No. 15. – P. 2306–2314.

227. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal adenocarcinoma / E. Obarevich, N. Besova, E. Trusilova [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29, No. 8. – P. viii227.

228. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second-line choice for advanced gastric cancer / L. Yang, X. Jiang, H. Yan [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2018. – Vol. 18, No. 1. – P. 43.

229. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: proposal of new biological categories of classification / K. Yoshida, K. Yamaguchi, N. Okumura [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19, No. 2. – P. 329–338.

230. Ishiwata, T. Role of fibroblast growth factor receptor-2 splicing in normal and cancer cells / T. Ishiwata // Frontiers in Bioscience. – 2018. – Vol. 23. – P. 626–639.

231. Jogensen, J.T. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer: a systematic analysis of data from the literature / J.T. Jogensen, M. Hersom // Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 3. – P. 137–144.

232. Joosse, S.A. Biology, detection, and clinical implications of circulating tumor cells / S.A. Joosse, T.M. Gorges, K. Pantel // EMBO Molecular Medicine. – 2015. – Vol. 7, No. 1. – P. 1–11.

233. Kanat, O. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms / O. Kanat, H. Ertas, B. Caner // World Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 8, No. 4. – P. 329–335.

234. Katoh, M. Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology / M. Katoh // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 16. – P. 105–122.

235. Klein, C.A. Parallel progression of primary tumours and metastases / C.A. Klein // Nature Reviews Cancer. – 2009. – Vol. 9, No. 4. – P. 302–312.

236. Kokkola, A. Does non-curative gastrectomy improve survival in metastatic gastric cancer? / A. Kokkola, J. Louhimo, P. Puolakkainen // Journal of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 106, No. 2. – P. 193–196.

237. Kusumbe, A.P. Vascular niches for disseminated tumour cells in bone / A.P. Kusumbe // Journal of Bone Oncology. – 2016. – Vol. 5, No. 3. – P. 112–116.

238. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations (TyTAN): a randomized phase III study / T. Satoh, R.H. Xu, H.C. Chung [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, No. 19. – P. 2039–2049.

239. Lapatinib with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced gastric cancer: a randomized phase III trial (LOGiC) / J.R. Hecht, Y.J. Bang, S.K. Qin [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34, No. 5. – P. 443–451.

240. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification / P. Lauren // Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. – 1965. – Vol. 64. – P. 31–49.

241. Long-term results of conversion therapy for unresectable gastric cancer / T. Wang, N. Wang, H. Ren [et al.] // Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 10, No. 24. – P. 5975–5985.

242. Long-term survival after ECF chemotherapy / J.S. Waters, A. Norman, D. Cunningham [et al.] // British Journal of Cancer. – 1999. – Vol. 80, No. 1–2. – P. 269–272.

243. Long-term survival and prognosis associated with conversion surgery in patients with metastatic gastric cancer / T. Einama, H. Abe, S. Shichi [et al.] // Molecular and Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 6, No. 2. – P. 163–166.

244. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study / M. Yoshida, A. Ohtsu, N. Boku [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 34, No. 11. – P. 654–659.

245. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma / J.J. Zhao, D.W.T. Yap, Y.H. Chan [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, No. 4. – P. 392–402.

246. Massard, C. Carcinomas of unknown primary origin: diagnosis and treatment / C. Massard, Y. Loriot, K. Fizazi // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 8, No. 12. – P. 701–710.

247. Matuzumab plus ECX versus ECX alone as first-line treatment in advanced oesophago-gastric cancer / S. Rao, N. Starling, D. Cunningham [et al.] // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21, No. 11. – P. 2213–2219.

248. mDCF versus mDCX chemotherapy in HER2-negative metastatic gastric cancer / N.S. Demirci, A. Azizy, N. Paksoy [et al.] // Medicine. – 2024. – Vol. 103, No. 9. – P. e37259.

249. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials / A.F.C. Okines, A.R. Norman, P. McCloud [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20. – P. 1529–1534.

250. Meta-analysis of three randomized trials of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced gastric cancer / K. Nishikawa, H. Kawakami, T. Shimokawa [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 28, No. 11. – P. 1501–1510.

251. Microsatellite instability, Epstein-Barr virus, and programmed cell death ligand 1 as predictive markers for immunotherapy in gastric cancer / H.Y. Yu, C.P. Li, Y.H. Huang [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, No. 1. – P. 218.

252. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer / A.M. Murad, F.F. Santiago, A. Petroianu [et al.] // Cancer. – 1993. – Vol. 72, No. 1. – P. 37–41.

253. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes / R. Cristescu, J. Lee, M. Nebozhyn [et al.] // Nature Medicine. – 2015. – Vol. 21, No. 5. – P. 449–456.

254. Molecular mechanisms of synergistic action of ramucirumab and paclitaxel in gastric cancer cell lines / M.G. Refolo, C. Lotesoriere, I.R. Lolli [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – P. 7162.

255. Molecular regulation of tumor dormancy / Y. Wang, L. Wang, Y. Wei [et al.] // Discovery Oncology. – 2024. – Vol. 15, No. 1. – P. 184.

256. Molecular remodeling and regulation of tight junction permeability / J.R. Turner, M.M. Buschmann, I. Romero-Calvo [et al.] // Seminars in Cell & Developmental Biology. – 2014. – Vol. 36. – P. 204–212.

257. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer / T. Doi, K. Muro, N. Boku [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, No. 11. – P. 1904–1910.

258. Multicenter phase II study of SOX plus trastuzumab for patients with HER2+ metastatic or recurrent gastric cancer: KSCC/HGCSG/CCOG/PerSeUS 1501B / S. Yuki, K. Shinozaki, T. Kashiwada [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2020. – Vol. 85, No. 1. – P. 217–223.

259. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer / M.H. Ryu, C. Yoo, J.G. Kim [et al.] // European Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 51, No. 4. – P. 482–488.

260. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin in HER2-positive advanced gastric cancer / D. Takahari, K. Chin, N. Ishizuka [et al.] // Gastric Cancer. – 2019. – Vol. 22, No. 6. – P. 1238–1246.

261. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric cancer (FLAGS trial) / J.A. Ajani, W. Rodriguez, G. Bodoky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, No. 9. – P. 1547–1553.

262. Multicenter phase III trial of S-1 and cisplatin versus S-1 and oxaliplatin combination chemotherapy for first-line treatment of advanced gastric cancer (SOPP trial) / K.W. Lee, I.J. Chung, M.H. Ryu [et al.] // Gastric Cancer. – 2021. – Vol. 24, No. 1. – P. 156–167.

263. Multidisciplinary treatment for stage IV gastric cancer: role of conversion surgery / S.H. Beom, Y.Y. Choi, S.E. Baek [et al.] // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18. – P. 1116.

264. Multivariate prognostic index and triplet regimen efficacy predictive index in advanced gastric cancer: pooled analysis of three clinical trials / W.J. Feng, X.Y. Zhao, Y.F. He [et al.] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2024. – Vol. 16. – P. 1758.

265. Murray, N.P. Minimal residual disease in prostate cancer patients after primary treatment: theoretical considerations, evidence and possible use in clinical management / N.P. Murray // Biological Research. – 2018. – Vol. 51, No. 1. – P. 32.

266. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2000. – Vol. 92. – P. 205–216.

267. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-2) / Y.K. Kang, N. Boku, T. Satoh [et al.] // The Lancet. – 2017. – Vol. 390, No. 10111. – P. 2461–2471.

268. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update / N. Boku, T. Satoh, M.H. Ryu [et al.] // Gastric Cancer. – 2021. – Vol. 24, No. 4. – P. 946–958.

269. Nivolumab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric cancer: 3-year follow-up of ATTRACTION-4 / N. Boku, T. Omori, K. Shitara [et al.] // Gastric Cancer. – 2024. – Vol. 27, No. 6. – P. 1287–1301.

270. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment: 3-year follow-up of CheckMate 649 / Y.Y. Janjigian, K. Shitara, M.H. Moehler [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – Suppl. 4. – P. 291.

271. Nivolumab versus irinotecan as later-line treatment for advanced gastric cancer / R. Kumanishi, S. Kadowaki, S. Mitani [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 28, No. 6. – P. 756–763.

272. No improvement in median survival in metastatic gastric cancer despite increased chemotherapy use / N. Bernards, G.J. Creemers, G.A. Nieuwenhuijzen [et al.] // Annals of Oncology. – 2013. – Vol. 24, No. 12. – P. 3056–3060.

273. Noncurative gastrectomy for gastric adenocarcinoma should only be performed in highly selected patients / B. Schmidt, N. Look-Hong, U.N. Maduekwe [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2013. – Vol. 20, No. 11. – P. 3512–3518.

274. Non-curative gastrectomy for metastatic gastric cancer / P. Kulig, M. Sierzega, T. Kowalczyk [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 38, No. 6. – P. 490–496.

275. Non-curative gastric resection in stage IV gastric cancer / Y. Dittmar, F. Rauchfuss, M. Goetz [et al.] // Langenbeck’s Archives of Surgery. – 2012. – Vol. 397, No. 5. – P. 745–753.

276. Novel biomarkers of gastric cancer: current research and future perspectives / Y. Sato, K. Okamoto, Y. Kawano [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, No. 14. – P. 4646.

277. Olaparib plus paclitaxel in advanced gastric cancer after first-line therapy (GOLD) / Y.J. Bang, R.H. Xu, K. Chin [et al.] // Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, No. 12. – P. 1637–1651.

278. Oligometastatic esophagogastric cancer: does it exist and how do we treat it? / T.E. Kroese, S.F.C. Bronzwaer, P.S.N. van Rossum [et al.] // Current Oncology Reports. – 2025. – Vol. 27, No. 1. – P. 30–36.

279. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001) / J. Gong, T. Liu, Q. Fan [et al.] // BMC Cancer. – 2016. – Vol. 16. – P. 68.

280. Outcome of FOLFOX and modified DCF chemotherapy regimen in patients with advanced gastric adenocarcinoma / M. Pourghasemian, A. Danandeh Mehr, M. Molaei [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2020. – Vol. 21, No. 8. – P. 2337–2341.

281. Outcome of patients with known metastatic gastric cancer undergoing resection with therapeutic intent / J.S. Gold, D.P. Jaques, D.J. Bentrem, M.F. Brennan // Annals of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 14, No. 2. – P. 365–372.

282. Outcomes of advanced gastric cancer patients treated with at least three lines of systemic chemotherapy / V. Fanotto, M. Uccello, I. Pecora [et al.] // The Oncologist. – 2017. – Vol. 22, No. 12. – P. 1463–1469.

283. Outcomes of advanced gastroesophageal cancer patients with equivocal HER2 expression with or without ERBB2 gene amplification / A. Abdelhakeem, X. Wang, J.E. Rogers [et al.] // Oncology. – 2020. – Vol. 98, No. 12. – P. 884–888.

284. Outcomes of conversion surgery for metastatic gastric cancer compared with in-front surgery plus palliative chemotherapy or in-front surgery alone / R.Y. Huang, H.W. Kou, P.H. Le [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, No. 4. – P. 555.

285. Outcomes of gastrectomy following upfront chemotherapy in advanced gastric cancer patients / W. Li, H. Jiang, Y. Yu [et al.] // Cancer Management and Research. – 2019. – Vol. 11. – P. 2007–2013.

286. Outcomes of surgery aiming at curative resection after induction chemotherapy in gastric cancer with distant metastases / D.S. Han, Y.S. Suh, S.H. Kong [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2013. – Vol. 107, No. 5. – P. 511–516.

287. Outcomes on anti-VEGFR-2/paclitaxel treatment after progression on immune checkpoint inhibition / L.A. Kankeu Fonkoua, S. Chakrabarti, M.B. Sonbol [et al.] // International Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 149, No. 2. – P. 378–386.

288. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment / J.J. Kim, J. Kang, Y.S. Hong [et al.] // Medical Oncology. – 2018. – Vol. 35, No. 5. – P. 65.

289. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer / G. Mauri, V. Gori, E. Bonazzina [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2020. – Vol. 91. – P. 102112.

290. Oxaliplatin, folinic acid, fluorouracil and irinotecan in metastatic gastric cancer / M.D. Chiesa, S. Buti, G. Tomasello [et al.] // Tumori. – 2007. – Vol. 93, No. 3. – P. 244–247.

291. Oxaliplatin, irinotecan and fluorouracil in advanced gastric cancer / P. Comella, V. Lorusso, L. Maiorino [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2009. – Vol. 64, No. 5. – P. 893–899.

292. Oxaliplatin/Irinotecan/Bevacizumab followed by Docetaxel/Bevacizumab in inoperable locally advanced or metastatic gastric cancer patients-AGMT_GASTRIC-3 / E. Wöll, J. Thaler, F. Keil [et al.] // Anticancer Research. – 2017. – Vol. 37. – P. 5553–5558.

293. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? / L.M. Pasetto, M.R. D'Andrea, E. Rossi, S. Monfardini // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2006. – Vol. 59, No. 2. – P. 159–168.

294. Paclitaxel with or without everolimus in advanced gastric carcinoma / S. Lorenzen, J.R. Knorrenschild, C. Pauligk [et al.] // International Journal of Cancer. – 2020. – Vol. 147, No. 9. – P. 2493–2502.

295. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer / S.Z. Lin, H.F. Tong, T. You [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 134, No. 2. – P. 187–192.

296. Palliative gastrectomy and survival in patients with metastatic gastric cancer / Q. Li, J. Zou, M. Jia [et al.] // Clinical and Translational Gastroenterology. – 2019. – Vol. 10, No. 5. – P. 1–8.

297. Palliative gastrectomy for metastatic gastric adenocarcinoma: a national population-based cohort study / S.K. Kamarajah, S.R. Markar, A.W. Phillips [et al.] // Surgery. – 2021. – Vol. 170, No. 6. – P. 1702–1710.

298. Palliative gastrectomy prolongs survival in metastatic gastric cancer patients / C.F. Chiu, H.R. Yang, M.D. Yang [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6846027.

299. Palliative surgery combined with oxaliplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer / Y.B. Chen, Y.X. Guan, Y.Q. Zhan [et al.] // Ai Zheng. – 2004. – Vol. 23, No. 11. – P. 1520–1522.

300. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO–ESMO initiative / K. Muro, E. Van Cutsem, Y. Narita [et al.] // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30, No. 1. – P. 19–33.

301. Pantel, K. Bone marrow as a reservoir for disseminated tumor cells: a special source for liquid biopsy in cancer patients / K. Pantel, C. Alix-Panabières // BoneKEy Reports. – 2014. – Vol. 3. – P. 584.

302. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma / A.M. Mandard, F. Dalibard, J.C. Mandard [et al.] // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 2680–2686.

303. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel / N. Homann, C. Pauligk, K. Luley [et al.] // International Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 130, No. 7. – P. 1706–1713.

304. Pathological regression in MSI-positive esophagogastric adenocarcinoma treated with atezolizumab plus FLOT (DANTE trial) / S.E. Al-Batran, S. Lorenzen, N. Homann [et al.] // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32, No. 5. – P. S1069.

305. Pazopanib with 5-FU and oxaliplatin as first-line therapy in advanced gastric cancer (PaFLO trial) / A. Högner, S.-E. Al-Batran, J.T. Siveke [et al.] // International Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 150, No. 6. – P. 1007–1017.

306. PD-1 inhibitors plus platinum-based chemotherapy in first-line treatment of advanced gastric cancer: a network meta-analysis / X. Guo, B. Yang, L. He [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 905651.

307. PD-1/PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced gastric cancer / B.W. Liu, Q.X. Shang, Y.S. Yang, L.Q. Chen // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1077675.

308. Pembrolizumab monotherapy in previously treated advanced gastric cancer (KEYNOTE-059) / C.S. Fuchs, T. Doi, R.W. Jang [et al.] // JAMA Oncology. – 2018. – Vol. 4, No. 5. – P. e180013.

309. Pembrolizumab plus chemotherapy as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: phase III KEYNOTE-859 study / S.Y. Rha, L.S. Wyrwicz, P.E.Y. Weber [et al.] // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34, No. 3. – P. 319–320.

310. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (KEYNOTE-811) / Y.Y. Janjigian, A. Kawazoe, Y. Bai [et al.] // The Lancet. – 2023. – Vol. 402, No. 10418. – P. 2197–2208.

311. Perioperative FLOT chemotherapy plus surgery for oligometastatic esophagogastric adenocarcinoma: surgical outcome and overall survival / M. Runkel, R. Verst, J. Spiegelberg [et al.] // BMC Surgery. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 35.

312. Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive metastatic gastric cancer / T. Liu, Y. Qin, J. Li [et al.] // Cancer Communications. – 2019. – Vol. 39, No. 1. – P. 38.

313. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a phase III study / J. Tabernero, P.M. Hoff, L. Shen [et al.] // Lancet Oncology. – 2018. – Vol. 19, No. 10. – P. 1372–1384.

314. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in Japanese patients with HER2-positive metastatic gastric cancer (JACOB trial) / K. Shitara, H. Hara, T. Yoshikawa [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 25, No. 2. – P. 301–311.

315. Pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB trial / J. Tabernero, P.M. Hoff, L. Shen [et al.] // Gastric Cancer. – 2023. – Vol. 26, No. 1. – P. 123–131.

316. Phase I study of sorafenib with capecitabine and cisplatin in advanced gastric cancer / C. Kim, J.L. Lee, Y.H. Choi [et al.] // Investigational New Drugs. – 2012. – Vol. 30, No. 1. – P. 306–315.

317. Phase II study evaluating two dosing schedules of oral foretinib in patients with metastatic gastric cancer / M.A. Shah, Z.A. Wainberg, D.V. Catenacci [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e54014.

318. Phase II study of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab in metastatic esophagogastric adenocarcinoma / H.E. Uronis, J.C. Bendell, I. Altomare [et al.] // Oncologist. – 2013. – Vol. 18. – P. 271–272.

319. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma / L. Assersohn, G. Brown, D. Cunningham [et al.] // Annals of Oncology. – 2004. – Vol. 15. – P. 64–69.

320. Phase II study of mFOLFOX6 with bevacizumab in metastatic gastric and esophageal adenocarcinoma / J. Li, J.S. Kortmansky, M. Saif [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, No. 15. – P. TPS203.

321. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin and S-1 chemotherapy in unresectable advanced gastric cancer / N. Uemura, S. Kikuchi, Y. Sato [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2017. – Vol. 80, No. 4. – P. 707–713.

322. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma / M.A. Shah, M. Jhawer, D.H. Ilson [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – P. 868–874.

323. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer / Y.J. Bang, Y.K. Kang, W.K. Kang [et al.] // Investigational New Drugs. – 2011. – Vol. 29, No. 6. – P. 1449–1458.

324. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1) / Y. Kurokawa, N. Sugimoto, H. Miwa [et al.] // British Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 110. – P. 1163–1168.

325. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (HERXO trial) / F.

Rivera, C. Romero, P. Jimenez-Fonseca [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2019. – Vol. 83, No. 6. – P. 1175–1181.

326. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer / S. Satoh, H. Okabe, S. Teramukai [et al.] // Gastric Cancer. – 2012. – Vol. 15, No. 1. – P. 61–69.

327. Phase II trial of FOLFOXIRI as first-line treatment for advanced gastric cancer / W. Cao, W. Yang, G. Lou [et al.] // Anticancer Drugs. – 2009. – Vol. 20, No. 4. – P. 287–293.

328. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma / J. Lee, W.K. Kang, J.M. Kwon [et al.] // Annals of Oncology. – 2007. – Vol. 18, No. 1. – P. 88–92.

329. Phase II trial of sorafenib in patients with chemotherapy-refractory metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancer / Y.Y. Janjigian, E. Vakiani, G.Y. Ku [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, No. 8. – P. e0134731.

330. Phase II trial of tivantinib monotherapy in metastatic gastric cancer / Y.K. Kang, K. Muro, M.H. Ryu [et al.] // Investigational New Drugs. – 2014. – Vol. 32, No. 2. – P. 355–361.

331. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer / Y. Yamada, K. Higuchi, K. Nishikawa [et al.] // Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26, No. 1. – P. 141–148.

332. Phase III study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil versus cisplatin and fluorouracil in advanced gastric cancer (V325) / E. Van Cutsem, V.M. Moiseyenko, S. Tjulandin [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24, No. 31. – P. 4991–4997.

333. Phase III trial of fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin or cisplatin in metastatic gastroesophageal cancer / S.E. Al-Batran, J.T. Hartmann, S. Probst [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, No. 9. – P. 1435–1442.

334. Platinum and fluoropyrimidine regimens in HER2-negative esophagogastric cancer: AGAMENON-SEOM registry / A. Arias-Martinez, E. Martínez de Castro, J. Gallego [et al.] // Clinical and Translational Oncology. – 2024. – Vol. 26, No. 7. – P. 1674–1686.

335. Platinum sensitivity in metastatic colorectal cancer / B. Chibaudel, C. Tournigand, F. Bonnetain [et al.] // European Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 49, No. 18. – P. 3813–3820.

336. Pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer / S. Braun, F.D. Vogl, B. Naume [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353, No. 8. – P. 793–802.

337. Post-marketing observational study of ramucirumab in gastric cancer patients in Japan / Y. Chen, T. Katayose, S. Nagaoka [et al.] // Gastric Cancer. – 2021. – Vol. 24, No. 6. – P. 1320–1329.

338. Predictive factors of trastuzumab-based chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer / Q. Li, H. Li, H. Jiang [et al.] // Clinical and Translational Oncology. – 2018. – Vol. 20, No. 6. – P. 695–702.

339. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in advanced gastric cancer with peritoneal metastases / R. Chen, Z. Yang, R. Li [et al.] // Gastroenterology Report. – 2025. – Vol. 13. – P. goaf040.

340. Primary tumor resection and survival in patients with metastatic gastric cancer / Y. Gao, Y. Chu, Q. Hu, Q. Song // Journal of Research in Medical Sciences. – 2021. – Vol. 26. – P. 24.

341. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA international collaborative analysis / Y.Y. Janjigian, D. Werner, C. Pauligk [et al.] // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23, No. 10. – P. 2656–2662.

342. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment / K. Shitara, Y. Yatabe, K. Matsuo [et al.] // Gastric Cancer. – 2013. – Vol. 16. – P. 261–267.

343. Prognostic factors for survival of patients with advanced gastric cancer treated with cisplatin-based chemotherapy / J.G. Kim, B.Y. Ryoo, Y.H. Park [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2008. – Vol. 61, No. 2. – P. 301–307.

344. Prognostic factors in advanced gastric cancer patients treated with second-line chemotherapy in real-world practice / V. Fanotto, S. Cordio, G. Pasquini [et al.] // Gastric Cancer. – 2017. – Vol. 20, No. 5. – P. 825–833.

345. Prognostic factors in gastric cancer / T.P. Brien, P.L. Depowski, C.E. Sheehan [et al.] // Modern Pathology. – 1998. – Vol. 11. – P. 870–877.

346. Prognostic factors of overall survival in gastric cancer: pooled analysis of REGARD and RAINBOW trials / C.S. Fuchs, K. Muro, J. Tomasek [et al.] // Journal of Gastric Cancer. – 2017. – Vol. 17, No. 2. – P. 132–144.

347. Prognostic model in patients receiving chemotherapy for metastatic gastric cancer / D.H. Koo, B.Y. Ryoo, H.J. Kim [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2011. – Vol. 68, No. 4. – P. 913–921.

348. Prognostic relevance of disseminated tumour cells in early breast cancer / A.D. Hartkopf, F.A. Taran, M. Wallwiener [et al.] // European Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 50, No. 15. – P. 2550–2559.

349. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer / M. Fukuchi, T. Ishiguro, K. Ogata [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 22, No. 11. – P. 3618–3624.

350. Prognostic significance of malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a systemic review and meta-analysis / L.N. Zheng, F. Wen, P. Xu, S. Zhang // World Journal of Clinical Cases. – 2019. – Vol. 7, No. 20. – P. 3247–3258.

351. Prognostic significance of palliative gastrectomy in incurable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study and meta-analysis / C. Zheng, Z.M. Gao, H.B. Huang [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2021. – Vol. 25, No. 5. – P. 2299–2312.

352. Prognostic value of disseminated tumor cells in unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma / O. Nordgård, M. Lapin, K. Tjensvoll [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 609.

353. Prognostic value of moderate or massive ascites in patients with advanced gastric cancer / T. Ishikawa, T. Takagi, H. Konishi, Y. Itoh // Oncology Letters. – 2024. – Vol. 27, No. 3. – P. 116.

354. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy / T. Wan, X.F. Zhang, C. Liang [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26, No. 5. – P. 1412–1420.

355. Prospective randomized phase II study of FOLFIRI versus FOLFOX7 in advanced gastric adenocarcinoma / Q. Li, F. Wen, C. Zhou [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, No. 58. – P. 97890–97899.

356. Protocol of OGSG 1901: a phase II trial of ramucirumab plus irinotecan for patients with early relapsed gastric cancer during or after adjuvant docetaxel plus S-1 therapy / T. Yamaguchi, H. Kawakami, D. Sakai [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 773.

357. Quality of life associated with ramucirumab treatment in patients with advanced gastric cancer in Japan: exploratory analysis from the Phase III RAINBOW trial / K. Yamaguchi, Y. Shimada, S. Hironaka [et al.] // Clinical Drug Investigation. – 2021. – Vol. 41, No. 1. – P. 53–64.

358. Quality of life in the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel / S.E. Al-Batran, E. Van Cutsem, S.C. Oh [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27, No. 4. – P. 673–679.

359. Ramucirumab and irinotecan in patients with previously treated gastroesophageal adenocarcinoma: final analysis of a phase II trial / H. Park, A. Sanjeevaiah, P. Hosein [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, No. 4. – P. 284.

360. Ramucirumab and paclitaxel in gastric cancer patients with prior trastuzumab / F. De Vita, C. Borg, G. Farina [et al.] // Future Oncology. – 2019. – Vol. 15, No. 23. – P. 2723–2731.

361. Ramucirumab as second-line therapy in metastatic gastric cancer / M. Di Bartolomeo, M. Niger, G. Tirino [et al.] // Targeted Oncology. – 2018. – Vol. 13, No. 2. – P. 227–234.

362. Ramucirumab beyond progression plus TAS-102 in patients with advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma after ramucirumab-based therapy failure / T.O. Goetze, A. Stein, S. Lorenzen [et al.] // International Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 153, No. 10. – P. 1726–1733.

363. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial / H. Yoon, J. Bendell, F. Braiteh [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27. – P. 2196–2203.

364. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (REGARD) / C.S. Fuchs, J. Tomasek, C.J. Yong [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 383, No. 9911. – P. 31–39.

365. Ramucirumab plus FOLFIRI or irinotecan as second-line therapy in advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma / V. Schlintl, F. Huemer, R. Greil, L. Weiss // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2021. – Vol. 12, No. 2. – P. 906–909.

366. Ramucirumab plus irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer (HGCSG1603) / Y. Kawamoto, S. Yuki, K. Sawada [et al.] // The Oncologist. – 2022. – Vol. 27, No. 8. – P. e642–e649.

367. Ramucirumab plus irinotecan/leucovorin/5-FU versus ramucirumab plus paclitaxel / S. Lorenzen, A. Schwarz, C. Pauligk [et al.] // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 561.

368. Ramucirumab plus paclitaxel as second-line treatment in advanced gastric cancer: nationwide real-world study in Korea / H.S. Han, B.J. Kim, H.J. Jee [et al.] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2021. – Vol. 13. – P. 17588.

369. Ramucirumab plus paclitaxel as second-line treatment in HER2-positive gastric cancer / B.J. Kim, H.J. Jee, S.Y. Rha [et al.] // Gastric Cancer. – 2022. – Vol. 25, No. 3. – P. 609–618.

370. Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line chemotherapy in advanced HER2-negative gastric cancer (ARMANI) / G. Randon, S. Lonardi, M. Fassan [et al.] // Lancet Oncology. – 2024. – Vol. 25, No. 12. – P. 1539–1550.

371. Ramucirumab plus paclitaxel or FOLFIRI in platinum-refractory gastric cancer / U.M. Vogl, L. Vormittag, T. Winkler [et al.] // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2020. – Vol. 11, No. 2. – P. 366–375.

372. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo (RAINBOW) / H. Wilke, K. Muro, E. Van Cutsem [et al.] // Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, No. 11. – P. 1224–1235.

373. Ramucirumab versus placebo plus FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (RAISE): a randomized phase III study / J. Tabernero, T. Yoshino, A.L. Cohn [et al.] // Lancet Oncology. – 2015. – Vol. 16, No. 5. – P. 499–508.

374. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy for metastatic gastric cancer (RAINFALL) / C.S. Fuchs, K. Shitara, M. Di Bartolomeo [et al.] // Lancet Oncology. – 2019. – Vol. 20, No. 3. – P. 420–435.

375. Randomised comparison of FEMTX plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer / S. Pyrhönen, T. Kuitunen, P. Nyandoto, M. Kouri // British Journal of Cancer. – 1995. – Vol. 71, No. 3. – P. 587–591.

376. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine and platinum / J.H. Yi, J. Lee, J. Lee [et al.] // British Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 106, No. 9. – P. 1469–1474.

377. Randomized multicenter phase II study of modified DCF versus DCF plus growth factor support in metastatic gastric adenocarcinoma / M.A. Shah, Y.Y. Janjigian, R. Stoller [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Vol. 33, No. 33. – P. 3874–3879.

378. Randomized open-label phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum (WJOG 4007 trial) / S. Hironaka, S. Ueda, H. Yasui [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2013. – Vol. 31, No. 35. – P. 4438–4444.

379. Randomized phase II study of capecitabine plus cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer (STARGATE) / M. Ryu, K.H. Lee, L. Shen [et al.] // Cancer Medicine. – 2023. – Vol. 12. – P. 7784–7794.

380. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer / T. Satoh, K.H. Lee, S.Y. Rha [et al.] // Gastric Cancer. – 2015. – Vol. 18, No. 4. – P. 824–832.

381. Randomized phase III study of modified DCF versus CF / J. Wang, R. Xu, J. Li [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19, No. 1. – P. 234–244.

382. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin / A. Ohtsu, Y. Shimada, K. Shirao [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, No. 1. – P. 54–59.

383. Randomized trial of ECF versus FAMTX / A. Webb, D. Cunningham, J.H. Scarffe [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 15, No. 1. – P. 261–267.

384. Real-world data on microsatellite instability status in unresectable or metastatic solid tumors / K. Akagi, E. Oki, H. Taniguchi [et al.] // Cancer Science. – 2021. – Vol. 112, No. 3. – P. 1105–1113.

385. Real-world data on second-line ramucirumab therapy in metastatic gastric cancer / D. Galos, L. Balacescu, R. Vidra, D. Sur // Life. – 2023. – Vol. 13, No. 12. – P. 2300.

386. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany / J. Luna, N. Picker, T. Wilke [et al.] // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 462.

387. Real-world outcomes of second-line treatment in gastric and gastroesophageal adenocarcinoma / A. Barzi, L.M. Hess, Y.E. Zhu [et al.] // Cancer Control. – 2019. – Vol. 26, No. 1. – P. 1073.

388. Real-world outcomes of third-line immune checkpoint inhibitors versus irinotecan-based chemotherapy / S.H. Lim, K.W. Lee, J.J. Kim [et al.] // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 252.

389. Real-world outcomes with front-line doublet versus triplet chemotherapy in advanced gastroesophageal adenocarcinoma / S. Sama, C.D. Nevala-Plagemann, J. Smith [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, No. 4. – P. 313.

390. Recent advances in gastric cancer early diagnosis / L. Necula, L. Matei, D. Dragu [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 25, No. 17. – P. 2029–2044.

391. Recent trends and advancements in the diagnosis and management of gastric cancer / E. Haque, A. Esmail, I. Muhsen [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, No. 22. – P. 5615.

392. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways / P. Van der Geer, T. Hunter, R.A. Lindberg // Annual Review of Cell Biology. – 1994. – Vol. 10. – P. 251–337.

393. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine ± epirubicin in patients with oesophagogastric cancer / A.F. Okines, U. Asghar, D. Cunningham [et al.] // Oncology. – 2010. – Vol. 79, No. 1–2. – P. 150–158.

394. Regional differences in advanced gastric cancer: exploratory analyses of the AVAGAST placebo arm / A. Sawaki, Y. Yamada, K. Yamaguchi [et al.] // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21, No. 3. – P. 429–438.

395. Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms / Y.J. Hu, Y.D. Wang, F.Q. Tan, W.X. Yang // Molecular Biology Reports. – 2013. – Vol. 40, No. 11. – P. 6123–6142.

396. Reintroduction of oxaliplatin-based chemotherapy in relapsed colorectal cancer (REACT study) / M. Kotaka, S. Iwamoto, H. Satake [et al.] // International Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 25, No. 8. – P. 1515–1522.

397. Relationship between HER2 overexpression and long-term outcomes of early gastric cancer / H. Li, L. Li, N. Zhang [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2022. – Vol. 22. – P. 238.

398. Resection after neoadjuvant DOS chemotherapy in gastric cancer with single non-curable factor (Neo-REGATTA) / Y. Cui, Y. Yu, S. Zheng [et al.] // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 308.

399. Retreatment with oxaliplatin-based regimens in metastatic colorectal cancer (RETROX-CRC) / A. Amatu, G. Mauri, F. Tosi [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, No. 5. – P. 1197.

400. Retrospective comparison of FLOT and modified DCF as first-line chemotherapy in metastatic gastric adenocarcinoma / F. Gürler, D.C. Güven, E. Aydemir [et al.] // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2022. – Vol. 52, No. 5. – P. 1559–1568.

401. Reyes, D.K. The biology and treatment of oligometastatic cancer / D.K. Reyes, K.J. Pienta // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, No. 11. – P. 8491–8524.

402. Rilotumumab plus chemotherapy in MET-positive gastric cancer (RILOMET-1) / D.V. Catenacci, N.C. Tebbutt, I. Davidenko [et al.] // Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, No. 11. – P. 1467–1482.

403. Role of anti-EGFR agents in first-line treatment of advanced esophagogastric adenocarcinoma / B.J. Kim, J.H. Kim, H.J. Jang, H.S. Kim // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, No. 58. – P. 99033–99040.

404. Role of third-line chemotherapy in metastatic gastric cancer / Y.W. Choi, M.S. Ahn, G.S. Jeong [et al.] // Medicine. – 2018. – Vol. 97, No. 39. – P. e12588.

405. S-1 plus cisplatin and trastuzumab in HER2-positive gastric cancer / Y. Miura, Y. Sukawa, S. Hironaka [et al.] // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21, No. 1. – P. 84–95.

406. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone in advanced gastric cancer (SPIRITS trial) / W. Koizumi, H. Narahara, T. Hara [et al.] // The Lancet Oncology. – 2008. – Vol. 9, No. 3. – P. 215–221.

407. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin (SOLAR) / Y.K. Kang, K. Chin, H.C. Chung [et al.] // The Lancet Oncology. – 2020. – Vol. 21, No. 8. – P. 1045–1056.

408. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, phase 3 trial (SOX-GC trial) / R.H. Xu, Z.Q. Wang, L. Shen [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 37, No. 15. – P. 4017.

409. S-1-based versus capecitabine-based chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric carcinoma: a meta-analysis / M.M. He, W.J. Wu, F. Wang [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, No. 12. – P. e82798.

410. Safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients with gastric cancer (RAINBOW trial) / K. Shitara, K. Muro, Y. Shimada [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19, No. 3. – P. 927–938.

411. Safety and efficacy of trastuzumab administered as a 30-min infusion in patients with HER2-positive advanced gastric cancer / S.Y. Oh, S. Lee, S.J. Huh [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2019. – Vol. 83, No. 3. – P. 501–508.

412. Safety and efficacy of trastuzumab-based strategies in HER2-positive gastroesophageal cancer / D.V. Catenacci, H.C. Chung, L. Shen [et al.] // ESMO Open. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – P. 100360.

413. Safety and efficacy of weekly 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin/irinotecan in first-line treatment of gastrointestinal cancer / S. Peinert, W. Grothe, A. Stein [et al.] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2010. – Vol. 2, No. 3. – P. 161–174.

414. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial / J.H. Kang, S.I. Lee, D.H. Lim [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30, No. 13. – P. 1513–1518.

415. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin in advanced gastric cancer / S.J. Sym, M.H. Ryu, J.L. Lee [et al.] // American Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 31, No. 2. – P. 151–156.

416. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for refractory metastatic gastric cancer / S.T. Kim, W.K. Kang, J.H. Kang [et al.] // British Journal of Cancer. – 2005. – Vol. 92. – P. 1850–1854.

417. Salvage systemic therapy for advanced gastric and oesophagogastric junction adenocarcinoma / Y. Tomita, M. Moldovan, R. Chang Lee [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – No. 11. – P. CD012078.

418. Second– and third-line systemic therapy in advanced esophagogastric cancer: a systematic review / E. Ter Veer, N. Haj Mohammad, G. van Valkenhoef [et al.] // Cancer and Metastasis Reviews. – 2016. – Vol. 35, No. 3. – P. 439–456.

419. Second-line FOLFIRI chemotherapy in metastatic gastric cancer / L. Di Lauro, S.I. Fattoruso, L. Giacinti [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, No. 18 Suppl. – P. 4549.

420. Second-line FOLFIRI plus ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinoma / S.J. Klempner, S.B. Maron, L. Chase [et al.] // The Oncologist. – 2019. – Vol. 24, No. 4. – P. 475–482.

421. Second-line treatment in advanced gastric cancer: data from the Spanish AGAMENON registry / A. Cotes Sanchís, J. Gallego, R. Hernandez [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, No. 7. – P. e0235848.

422. Seeliger, H. Minimal residual disease in gastric cancer / H. Seeliger, H. Spatz, K.W. Jauch // Recent Results in Cancer Research. – 2003. – Vol. 162. – P. 79–87.

423. Sequential cytoreductive interventions in oligometastatic foregut adenocarcinoma / A. Dhiman, C.C. Vining, H.D.D. Witmer [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 29, No. 7. – P. 4583–4592.

424. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin-a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research

and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group / J.A. Wils, H.O. Klein, D.J. Wagener [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 1991. – Vol. 9, No. 5. – P. 827–831.

425. Simultaneous presence of isolated tumour cells and bone marrow micrometastases in stage I–II colon cancer / M. Ramser, R. Warschkow, C.T. Viehl [et al.] // World Journal of Surgery. – 2022. – Vol. 46, No. 3. – P. 680–689.

426. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: the ORIENT-16 randomized clinical trial / J. Xu, H. Jiang, Y. Pan [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 330, No. 21. – P. 2064–2074.

427. Skórzewska, M. A clinical viewpoint on the use of targeted therapy in advanced gastric cancer / M. Skórzewska, K. Gęca, W.P. Polkowski // Cancers. – 2023. – Vol. 15, No. 22. – P. 5490.

428. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: comparative study of immunohistochemistry, FISH and ELISA / T. Takehana, K. Kunimoto, K. Kono [et al.] // International Journal of Cancer. – 2002. – Vol. 98. – P. 833–837.

429. Subgroup analysis of East Asians in RAINBOW: a phase 3 trial of ramucirumab plus paclitaxel for advanced gastric cancer / K. Muro, S.C. Oh, Y. Shimada [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – Vol. 31, No. 3. – P. 581–589.

430. Sun, J. Survival benefit of surgical resection for stage IV gastric cancer: a SEER-based propensity score-matched analysis / J. Sun, Q. Nan // Frontiers in Surgery. – 2022. – Vol. 9. – P. 927030.

431. Sunitinib in chemo-refractory advanced gastric cancer / M. Moehler, A. Mueller, J.T. Hartmann [et al.] // European Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 47, No. 10. – P. 1511–1520.

432. Surgery-mediated tumor-promoting effects on the immune microenvironment / X. Cheng, H. Zhang, A. Hamad [et al.] // Seminars in Cancer Biology. – 2022. – Vol. 86, No. 3. – P. 408–419.

433. Surgical outcome and long-term survival of conversion surgery for advanced gastric cancer / G.M. Chen, S.Q. Yuan, R.C. Nie [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2020. – Vol. 27, No. 11. – P. 4250–4260.

434. Surgical stress promotes tumor progression: a focus on the impact of the immune response / A.E. Onuma, H. Zhang, L. Gil [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, No. 12. – P. 4096.

435. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: recent advances and potential therapies / F. Tang, Y. Tie, C. Tu, X. Wei // Clinical and Translational Medicine. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 199–223.

436. Survival advantage of primary tumor resection in metastatic gastric cancer / R. Warschkow, M. Baechtold, K. Leung [et al.] // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21. – P. 324–337.

437. Survival benefit of combined curative resection of stomach and liver metastases in gastric cancer / S.H. Cheon, S.Y. Rha, H.C. Jeung [et al.] // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, No. 6. – P. 1146–1153.

438. Survival benefit of conversion surgery after intensive chemotherapy for unresectable metastatic gastric cancer / H. Ohnuma, Y. Sato, N. Onoyama [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 147, No. 8. – P. 2385–2396.

439. Survival benefits of palliative gastrectomy in stage IV gastric cancer: a propensity score-matched analysis / W. Peng, T. Ma, H. Xu [et al.] // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2020. – Vol. 11, No. 2. – P. 376–385.

440. Survival in advanced esophagogastric adenocarcinoma with multiple lines of therapy / M. Davidson, C. Cafferkey, E.F. Goode [et al.] // Clinical Colorectal Cancer. – 2018. – Vol. 17, No. 3. – P. 223–230.

441. Survival outcomes of management in metastatic gastric adenocarcinoma patients / H.M. Hu, H.J. Tsai, H.Y. Ku [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 23142.

442. Swisshelm, K. Role of claudins in tumorigenesis / K. Swisshelm, R. Macek, M. Kubbies // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – Vol. 57, No. 6. – P. 919–928.

443. Systemic therapy for previously treated advanced gastric cancer: network meta-analysis / J. Cheng, M. Cai, X. Shuai [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2019. – Vol. 143. – P. 27–45.

444. Tanner, M. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab / M. Tanner, M. Hollmén, T.T. Junttila // Annals of Oncology. – 2005. – Vol. 16. – P. 273–277.

445. Targeting the oncogenic FGF-FGFR axis in gastric carcinogenesis / J. Zhang, P.M.K. Tang, Y. Zhou [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8. – P. 637.

446. TFOX versus FOLFOX in first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial / A. Zaanan, O. Bouché, C. de la Fouchardière [et al.] // Lancet Oncology. – 2025. – Vol. 26, No. 6. – P. 732–744.

447. The challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker / D.L. Jardim, A. Goodman, D. de Melo Gagliato [et al.] // Cancer Cell. – 2021. – Vol. 39, No. 2. – P. 154–173.

448. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: a population-based modelling study / E. Morgan, M. Arnold, M.C. Camargo [et al.] // eClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 47. – P. 101404.

449. The effect of gastrectomy on survival in patients with metastatic gastric cancer: a study of ASMO / O. Yazıcı, N. Özdemir, A.O. Duran [et al.] // Future Oncology. – 2016. – Vol. 12, No. 3. – P. 343–354.

450. The efficacy and safety of first-line chemotherapy in advanced esophagogastric cancer: a network meta-analysis / E. Ter Veer, N. Haj Mohammad, G. van Valkenhoef [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2016. – Vol. 108, No. 10. – P. djw166.

451. The impact and optimal indication of non-curative gastric resection for stage IV advanced gastric cancer diagnosed during surgery: 10 years of experience at a single institute / N. Yamada, A. Akai, Y. Nomura, T. Tanaka // World Journal of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 14. – P. 79.

452. The long-term prognostic difference between gastrectomy with and without preoperative chemotherapy in patients with clinical stage IV gastric cancer / J.H. Park, J.Y. Yang, Y.H. Park [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2019. – Vol. 42, No. 10. – P. 922–929.

453. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy / K. Yamaguchi, K. Yoshida, T. Tanahashi [et al.] // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21, No. 2. – P. 315–323.

454. The role of surgery in the management of gastric cancer: state of the art / F. Rosa, C.A. Schena, V. Laterza [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, No. 22. – P. 5542.

455. The significance of c-erb B-2 and p53 immunoreactivity in patients with adenocarcinoma of the esophagus / F.G. Duhaylongsod, M.R. Gottfried, J.D. Iglehart [et al.] // Annals of Surgery. – 1995. – Vol. 221, No. 6. – P. 677–683.

456. The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis / Y.R. Chang, D.S. Han, S.H. Kong [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 19. – P. 1231–1239.

457. Therapeutic advances in the treatment of gastroesophageal cancers / J.J. Li, J.E. Rogers, K. Yamashita [et al.] // Biomolecules. – 2023. – Vol. 13, No. 5. – P. 796.

458. Third– and late-line treatments of metastatic gastric cancer / M. Mare, L. Memeo, C. Colarossi, D. Giuffrida // Current Oncology. – 2022. – Vol. 29, No. 9. – P. 6433–6444.

459. Third– and later-line treatment in advanced or metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / A. Rizzo, V. Mollica, A.D. Ricci [et al.] // Future Oncology. – 2020. – Vol. 16, No. 2. – P. 4409–4418.

460. Third-line systemic treatment versus best supportive care for advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis / W.L. Chan, K.K. Yuen, S.W. Siu [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2017. – Vol. 116. – P. 68–81.

461. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma / M.Z. Qiu, D.Y. Oh, K. Kato [et al.] // BMJ. – 2024. – Vol. 385. – P. e078876.

462. Towards personalized treatment for early-stage HER2-positive breast cancer / K. Goutsouliak, J. Veeraraghavan, V. Sethunath [et al.] // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 17, No. 4. – P. 233–250.

463. Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced gastric cancer / A. Makiyama, Y. Sukawa, T. Kashiwada [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 17. – P. 1919–1927.

464. Trastuzumab combined with ramucirumab and paclitaxel in HER2-positive advanced gastric cancer / C.G. Kim, M. Jung, H.S. Kim [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – P. 1–12.

465. Trastuzumab combined with taxane-containing intensified chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer / M. Gürbüz, E. Akkuş, A. Sakin [et al.] // Tumori. – 2021. – Vol. 107, No. 5. – P. 416–423.

466. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (DESTINY-Gastric02) / E. Van Cutsem, M. di Bartolomeo, E. Smyth [et al.] // Lancet Oncology. – 2023. – Vol. 24, No. 7. – P. 744–756.

467. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer / K. Shitara, Y.J. Bang, S. Iwasa [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, No. 25. – P. 2419–2430.

468. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer / K. Shitara, E. Van Cutsem, M. Gümüş [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2025. – Vol. 393, No. 4. – P. 336–348.

469. Trastuzumab emtansine versus taxane in previously treated HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY) / P.C. Thuss-Patience, M.A. Shah, A. Ohtsu [et al.] // Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, No. 5. – P. 640–653.

470. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a phase II trial / R.D. Hofheinz, S. Hegewisch-Becker, V. Kunzmann [et al.] // International Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 149, No. 6. – P. 1322–1331.

471. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for HER2-positive advanced gastric cancer (ToGA) / Y.J. Bang, E. Van Cutsem, A. Feyereislova [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 687–697.

472. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for HER2-positive advanced gastric cancer / L. Shen, J.M. Xu, F.Y. Feng [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2013. – Vol. 35, No. 4. – P. 295–300.

473. Trastuzumab with modified DCF in metastatic HER2-positive gastric cancer / S. Mondaca, M. Margolis, F. Sanchez-Vega [et al.] // Gastric Cancer. – 2019. – Vol. 22, No. 2. – P. 355–362.

474. Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: real-world data / T.H. Kim, H.D. Cho, Y.W. Choi [et al.] // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 325.

475. Treatment heterogeneity and survival in advanced gastric cancer in the United States / J.A. Davis, Z.L. Cui, M. Ghias [et al.] // Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2022. – Vol. 13, No. 3. – P. 949–957.

476. Treatment of stage IV gastric cancer with induction chemotherapy using S-1 and cisplatin followed by curative resection in selected patients / M. Saito, H. Kiyozaki, O. Takata [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 12. – P. 406.

477. Treatment patterns and outcomes in metastatic gastric cancer receiving third-line chemotherapy / I.S. Choi, M. Choi, J.H. Lee [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, No. 6. – P. e0198544.

478. Treatment sequencing strategies in advanced gastric cancer / D.V. Catenacci, J. Chao, K. Muro [et al.] // The Oncologist. – 2021. – Vol. 26, No. 10. – P. e1704–e1729.

479. Trifluridine/tipiracil plus ramucirumab versus trifluridine/tipiracil in advanced gastric cancer (RETRIEVE study) / N. Takahashi, H. Hara, K. Nagashima [et al.] // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 726.

480. Trifluridine/tipiracil versus placebo in metastatic gastric cancer (TAGS) / K. Shitara, T. Doi, M. Dvorkin [et al.] // Lancet Oncology. – 2018. – Vol. 19, No. 11. – P. 1437–1448.

481. Trifluridine/tipiracil with or without bevacizumab in previously treated esophagogastric adenocarcinoma: randomized phase III trial / L. Baeksgaard Jensen, M. Yilmaz, M. Nordsmark [et al.] // eClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 70. – P. 102521.

482. Triplet versus doublet chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Guo, F. Zhao, X. Ma [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19. – P. 6294.

483. Triplet versus doublet chemotherapy in esophagogastric carcinoma / N.H. Mohammad, E. ter Veer, L. Ngai [et al.] // Cancer Metastasis Reviews. – 2015. – Vol. 34, No. 3. – P. 429–441.

484. Tufail, M. Tumor dormancy and relapse: molecular mechanisms of cancer recurrence / M. Tufail, C.H. Jiang, N. Li // Military Medical Research. – 2025. – Vol. 12, No. 1. – P. 7.

485. Tumor angiogenesis and micrometastasis in bone marrow of patients with early gastric cancer / Y. Maehara, S. Hasuda, T. Abe [et al.] // Clinical Cancer Research. – 1998. – Vol. 4, No. 9. – P. 2129–2134.

486. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: a meta-analysis / G. Tomasello, F. Petrelli, M. Ghidini [et al.] // European Journal of Surgical Oncology. – 2017. – Vol. 43, No. 9. – P. 1607–1616.

487. Value of palliative resection in gastric cancer / H.H. Hartgrink, H. Putter, E. Klein Kranenbarg [et al.] // British Journal of Surgery. – 2002. – Vol. 89, No. 11. – P. 1438–1443.

488. Weekly docetaxel and cisplatin with capecitabine and bevacizumab in advanced esophagogastric cancer / B. Brenner, M. Sarfaty, O. Purim [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – P. e0157548.

489. Weichselbaum, R.R. Oligometastases revisited / R.R. Weichselbaum, S. Hellman // Nature Reviews Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 8, No. 6. – P. 378–382.

490. XELOX doublet regimen versus EOX triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: an open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase III trial (EXELOX) / X.D. Zhu, M.Z. Huang, Y.S. Wang [et al.] // Cancer Communications (London). – 2022. – Vol. 42, No. 4. – P. 314–326.

491. XELOX versus DOS in locally advanced gastric cancer / Y. Wang, X. Cheng, Y.H. Cui [et al.] // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18. – P. 702.

492. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial / M.A. Shah, K. Shitara, J.A. Ajani [et al.] // Nat Med. – 2023. – Vol. 8, No. 29. – P. 2133–2141.

493. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT study) / K. Shitara, F. Lordick, Y.J. Bang [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – P. LBA292.