

# Клинический пример повышения эффективности паклитаксела во 2-й линии лечения

ПУТЕМ ЕГО КОМБИНАЦИИ С РАМУЦИРУМАБОМ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Т.А.ТИТОВА, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

## Информация об авторах:

**Титова Татьяна Александровна** – врач отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирант третьего года обучения; тел.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Артамонова Елена Владимировна** – д.м.н.; заведующая отделением химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

**Бесова Наталия Сергеевна** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

Низкая эффективность цитостатической терапии при мРЖ привела к активному изучению роли молекулярных мишеней в канцерогенезе РЖ. Рамуцирумаб – единственный ингибитор неоангиогенеза, продемонстрировавший свою противоопухолевую активность при мРЖ как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. Клинический случай демонстрирует пример длительного (26+ месяцев) ответа на терапию паклитакселом после его комбинации с рамуцирумабом при приемлемом профиле токсичности, который позволил сохранить качество жизни и социальную активность пациента.

**Ключевые слова:** рак желудка, рамуцирумаб, вторая линия лечения, ангиогенез

**Для цитирования:** Титова Т.А., Артамонова Е.В., Бесова Н.С. Клинический пример повышения эффективности паклитаксела во 2-й линии лечения путем его комбинации с рамуцирумабом при диссеминированном раке желудка. *Медицинский совет.* 2019; 10: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-136-140>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical example of enhancing efficacy of paclitaxel by combining it with ramuchirumabin

IN THE SECOND-LINE CHEMOTHERAPY OF DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Tatiana A. TITOVA, Elena V. ARTAMONOVA, Natalia S. BESOVA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

## Author credentials:

**Titova Tatiana Aleksandrovna** – Physician, Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 298-28-11; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Artamonova Elena Vladimirovna** – Dr. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(915) 440-34-13; e-mail: ArtamonovaE@mail.ru

**Besova Natalia Sergeevna** – Cand. of Sci. (Med.); Head of Chemotherapy Department, Trapeznikov Clinical Oncology Research Institute, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (903) 162-04-76; e-mail: besovans@mail.ru

## ABSTRACT

The low efficacy of cytostatic therapy in mGC led to an active study of the role of molecular targets in the carcinogenesis of GC. Ramucirumab is the only neoangiogenesis inhibitor, which demonstrated its antitumor activity both as monotherapy and in combination with paclitaxel in patients with mGC. A clinical case demonstrated an example of a long-term (26+ months) response to paclitaxel therapy after it was combined with ramucirumab with an acceptable toxicity profile, which allowed a patient to participate in social activities and maintain quality of life.

**Keywords:** gastric cancer, ramucirumab, second line treatment, angiogenesis

**For citing:** Titova T.A., Artamonova E.V., Besova N.S. Clinical example of enhancing efficacy of paclitaxel by combining it with ramuchirumabin in the second-line chemotherapy of disseminated gastric cancer. *Meditinskyi Sovet.* 2019; 10: 136-140. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-136-140>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-ю позицию среди причин смерти онкологических больных [1]. В мире около 45% впервые диагностированного РЖ является местно-распространенным и/или метастатическим (мРЖ), в Российской Федерации РЖ на III стадии выявляется в 23,6% случаев, на IV стадии – в 40,3% случаев [2].

Низкая продолжительность жизни больных и недостаточная эффективность цитостатической терапии при мРЖ привела к активному поиску молекулярных мишеней, воздействие на которые способствовало бы улучшению результатов лечения. Однако ингибирование сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора фактора роста фибробластов, PIK3CA и PARP не повысило результативность терапии, так как ни один из препаратов-блокаторов этих сигнальных путей не показал значимой противоопухолевой активности. Единственным эффективным препаратом таргетной терапии оказался блокатор HER2-рецепторов трастузумаб, комбинация которого с химиотерапией при HER2-позитивном мРЖ позволила увеличить медиану общей выживаемости (МОВ) больных с 11,1 до 13,8 мес. [3].

Неоангиогенез играет важную роль в росте и метастазировании РЖ. Высокий уровень VEGF-A в крови больных мРЖ ассоциируется с агрессивным течением болезни, устойчивостью к цитостатической терапии и короткой продолжительностью жизни больных.

Рамуцирумаб является антителом, связывающимся с рецептором сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR 2) на поверхности эндотелиоцитов. Связь рамуцирумаба с VEGFR 2 предотвращает его взаимодействие с лигандами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D, что приводит к ингибированию пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, следовательно, к нарушению процесса неоангиогенеза в опухолевой ткани.

Рамуцирумаб – единственный ингибитор неоангиогенеза, продемонстрировавший свою противоопухолевую активность при мРЖ как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. В исследовании III фазы RAINBOW показано, что добавление рамуцирумаба к паклитакселу во второй линии лечения мРЖ увеличивает МОВ больных в сравнении с монотерапией паклитакселом с 7,36 мес. (95% ДИ 6,3–8,4) до 9,63 мес. (95% CI 8,6–10,8) ( $p < 0,017$ ; OR = 0,807; 95% ДИ: 0,678–0,962). Частота развития клинически значимой токсичности режимов сопоставима: в группе паклитаксела побочные эффекты стали причиной прекращения лечения у 11,3% больных, в группе рамуцирумаба с паклитакселом – в 11,8% случаев [4]. Таким образом, комбинация паклитаксела с рамуцирумабом позволила не только увеличить продолжительность жизни больных мРЖ, но и сохранить качество жизни.

### Клиническое наблюдение

В мае 2011 г. больной Z. 59 лет обратился в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ.

Из анамнеза было известно, что 02.03.2011 г. в Свердловском областном онкологическом диспансере по поводу РЖ пациенту была выполнена гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода, хвоста поджелудочной железы, резекция ножек и участка диафрагмы в связи с ее метастатическим поражением, спленэктомия, лимфодиссекция в объеме D2. Послеоперационный период осложнился острым деструктивным панкреатитом, купированным консервативно. Для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике пациент был направлен в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина МЗ РФ.

При пересмотре гистологических препаратов под №17139/2011 был подтвержден диагноз высокодифференцированной аденокарциномы желудка с инвазией всех его слоев, ростом в клетчатку и ножки диафрагмы, а также метастатическая природа очагов на диафрагме. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии HER2/neu на опухолевых клетках не обнаружено (с-erbB-2 Oncoprotein, Dako, A0485, уровень экспрессии 0).

По данным компьютерной томографии (КТ) от 16.05.2011 г., в паренхиме обоих легких определялись множественные метастазы различной величины до 5–6 мм, в нижних долях обоих легких отмечались прикорневые участки диффузного уплотнения паренхимы за счет множественных мелких узелков – лимфангит. В области средостения и в прикорневых областях выявлялись множественные лимфатические узлы до 1,0 см, вероятно, метастатической природы. Печень была без явных метастатических изменений. Свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости не было.

На основании полученных данных больному был установлен диагноз: высокодифференцированная HER2-негативная аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода с инвазией диафрагмы, множественные метастазы в обоих легких, опухолевый лимфангит в нижних долях обоих легких, метастазы по брюшине.

На момент обращения в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина больной предъявлял жалобы на слабость 2-й степени, жидкий стул 2–3 раза в день. ECOG статус 1.

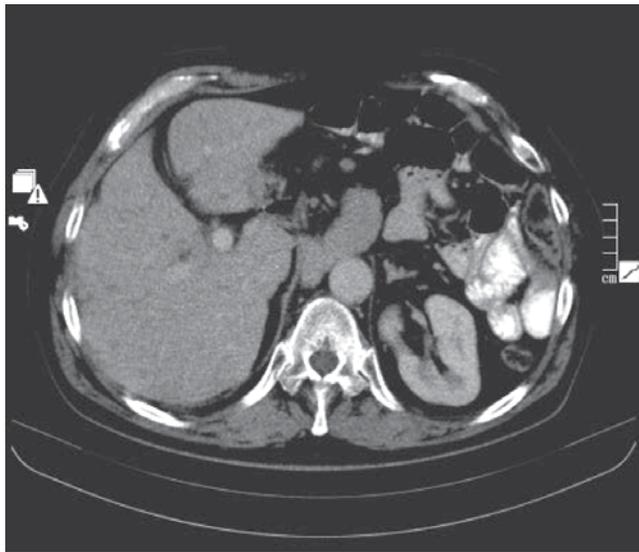
Тактика лечения была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: учитывая распространенность процесса, общее состояние, наличие острого панкреатита в послеоперационном периоде, пациенту показана химиотерапия 1-й линии по схеме FOLFOX-4.

С мая 2011 г. по сентябрь 2011 г. больному проведено 12 циклов химиотерапии по схеме FOLFOX-4. Лечение перенес без клинически значимой токсичности. При контрольной КТ грудной клетки от 11.07.2011 г. и 22.09.2011 г. картина описанных ранее изменений в легких, области средостения и плевральных полостях оставалась без динамики.

Таким образом, максимальным достигнутым эффектом лечения была стабилизация болезни.

С октября 2011 г. по декабрь 2016 г. пациент получал поддерживающую терапию капецитабином по 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1 по 14 дни каждого 21-дневного цикла без клинически значимой токсичности.

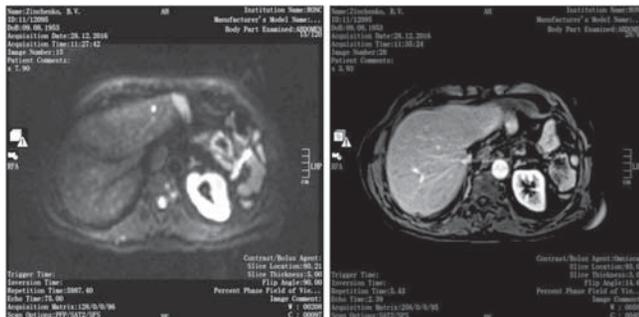
- **Рисунок 1.** КТ брюшной полости от 12.12.2016 г.
- **Figure 1.** Abdominal CT scan of December 12, 2016



При контрольном КТ от 12.12.2016 г.: картина описанных ранее изменений в легких, области средостения и плевральных полостях оставалась без динамики, но отмечено появление множественных до 1 см очагов в обеих долях печени (рис. 1). Опухолевые маркеры РЭА и СА-19.9 оставались в пределах референсных значений.

Для уточнения генеза очаговых изменений в паренхиме печени 28.12.2016 г. больному выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) печени, при которой был подтвержден метастатический характер очагов (рис. 2).

- **Рисунок 2.** МРТ брюшной полости от 28.12.2016 г.
- **Figure 2.** Abdominal MRI scan of December 28, 2016

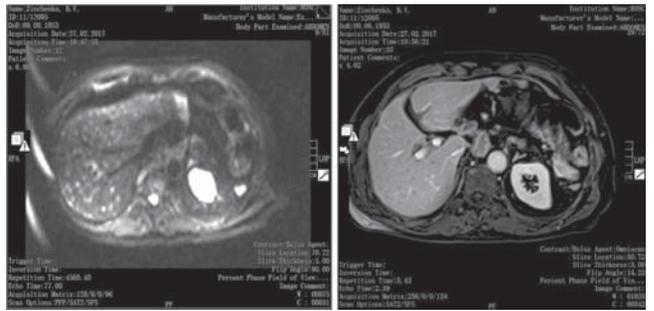


Учитывая прогрессирование болезни на фоне терапии фторпиримидинами, распространенность метастатического процесса и удовлетворительное общее состояние больного, расцененное как ECOG = 0, пациенту была рекомендована вторая линия химиотерапии по схеме: паклитаксел по 80 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15 дни каждые 28 дней.

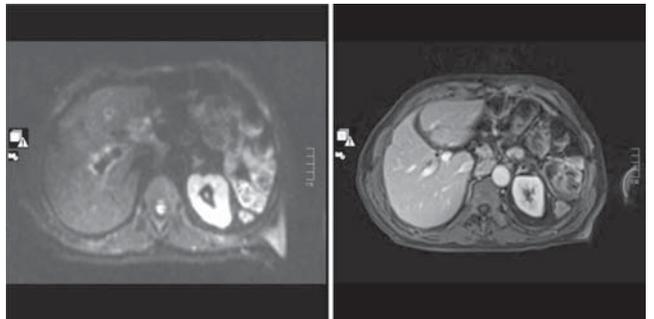
С 09.01.2017 г. по 25.02.2017 г. было проведено 2 цикла лечения, после которых при контрольной МРТ от 27.02.2017 г. была отмечена отрицательная динамика в виде появления новых мелких метастазов в печени (рис. 3).

Тактика дальнейшего лечения обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме: учитывая низкую чувстви-

- **Рисунок 3.** МРТ печени от 27.02.2017 г.
- **Figure 3.** Liver MRI scan of February 27, 2017



- **Рисунок 4.** МРТ печени от 27.07.2017 г.: частичная регрессия метастазов
- **Figure 4.** Liver MRI scan of July 27, 2017: partial regression of metastases



тельность заболевания к цитостатической терапии, ограниченные резервы лечения, удовлетворительное общее состояние больного (ECOG = 0), рекомендована модификация режима: паклитаксел по 80 мг/м<sup>2</sup> в/в кап. в 1, 8, 15 дни в комбинации с рамуцирумабом по 8 мг/кг в/в кап. в 1 и 15 дни каждые 28 дней до прогрессирования болезни или до непереносимой токсичности.

При обследовании больного после 4 циклов терапии, по данным МРТ от 27.07.2017 г., была выявлена выраженная положительная динамика – очаги в печени практически перестали определяться, сохранились единичные образования до 1 см в диаметре (рис. 4). В соответствии с критериями RECIST 1.1 была зарегистрирована частичная регрессия опухоли: уменьшение размеров метастазов в печени на 80%. В связи с достигнутым эффектом было рекомендовано продолжение лечения по прежней схеме.

С 01.03.2017 г. по 25.04.2019 г. больному проведено 25 циклов лекарственной терапии 2-й линии паклитакселом в комбинации с рамуцирумабом с подтверждением и сохранением достигнутого эффекта лечения (рис. 5).

По данным МРТ от 12.02.2019 г. в печени сохраняются единичные метастатические очаги без динамики.

Переносимость режима была удовлетворительной.

Первые 20 циклов терапии были проведены в полных дозах. Из побочных эффектов были зарегистрированы носовые кровотечения 1–2-й степени, полинейропатия 1-й степени, нейтропения 2-й степени и протеинурия 1-й степени. Побочные явления были контролируемы и не влияли существенно на качество жизни пациента.

- **Таблица.** Отношение рисков, полученное при сравнении общей выживаемости больных мРЖ на различных режимах терапии 2-й линии
- **Table.** Hazard ratios obtained by comparing the overall survival of patients with MGC who received different therapeutic schemes of second-line treatment

	Отношение рисков (Доверительный интервал 95%)				
	BSC*	Доцетаксел	Паклитаксел	Иринотекан	FOLFIRI
Паклитаксел + рамуцирумаб	0,34 (0,17–0,71)	0,51 (0,23–1,13)	0,81 (0,68–0,96)	0,71 (0,52–0,99)	0,86 (0,45–1,65)

BSC – оптимальная симптоматическая терапия

На 21-м цикле лечения была отмечена нейтропения 3-й степени, требующая увеличения межкурсовых интервалов, в связи с чем была выполнена редукция разовой дозы паклитаксела до 70 мг/м<sup>2</sup>.

В настоящее время лечение продолжено.

Длительность частичной регрессии опухоли на терапии 3-й линии рамуцирумабом с паклитакселом составляет 26+ месяцев, выживаемость без прогрессирования – 28+ месяцев.

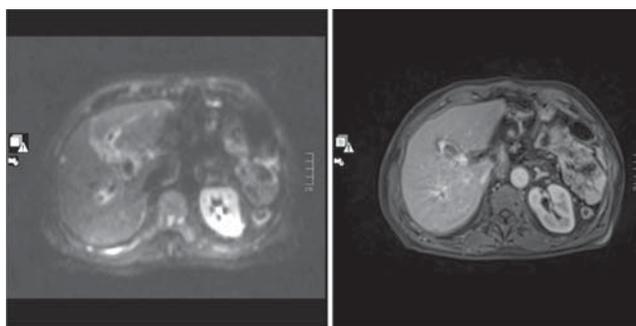
### ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор второй линии терапии мРЖ зависит от общего состояния больного, функционального возраста, социальной адаптации больного, распространенности опухолевого процесса и сохраняющейся токсичности от предшествующих курсов химиотерапии.

На основании результатов, полученных в исследовании RAINBOW, комбинация паклитаксела с рамуцирумабом была рекомендована в качестве стандарта второй линии лечения больных мРЖ. Режим обладает высокой

- **Рисунок 5.** МРТ печени от 12.02.2017 г. – сохранение частичной регрессии метастазов

- **Figure 5.** Liver MRI scan of February 12, 2017 – preservation of partial regression of metastases

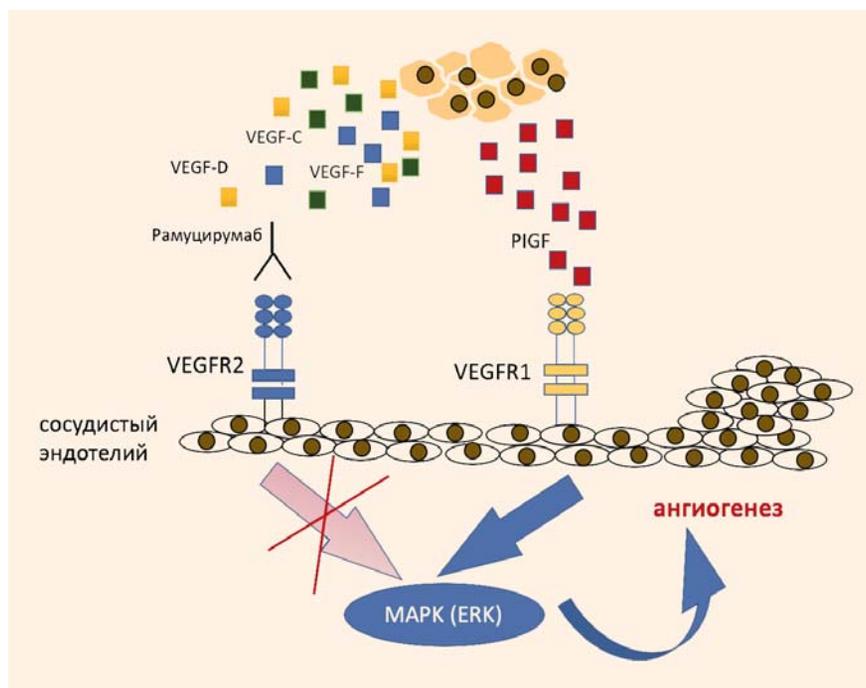


эффективностью и приемлемой токсичностью, но требует от пациента дисциплины и соблюдения графика лечения.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность повышения эффективности паклитаксела во второй линии лечения мРЖ путем его комбинации с рамуцирумабом. Результаты метаанализа 2017 г. показали, что именно комбинация паклитаксела с рамуцирумабом при сравнении с другими режимами 2-й линии лечения позволяет максимально снизить риск смерти у больных мРЖ (табл.) [5].

- **Рисунок 6.** Механизм развития резистентности к рамуцирумабу при высоком уровне PlGF в плазме крови больных

- **Figure 6.** The mechanism of resistance to ramucirumab in patients with high plasma PlGF levels



Пока еще не определены биомаркеры, позволяющие выделить когорту пациентов мРЖ, отвечающую на терапию рамуцирумабом. Согласно результатам исследования Natsume M. с соавт. [6], при лечении рамуцирумабом у больных с высоким уровнем плацентарного фактора роста (PlGF) статистически значимо ниже как МВБП [169 дней против 56 (p = 0,016)], так и МОВ [422 дня против 243 (p=0,046)]. Возможной причиной резистентности мРЖ с высоким уровнем PlGF в плазме крови к терапии рамуцирумабом может являться высокая аффинность PlGF к рецептору VEGFR-1, что приводит к активации MAPK/ ERK сигнального пути (рис. 6).

В нескольких публикациях была проведена попытка выделения клинико-морфологических факторов, влияющих на эффективность рамуцирумаба в монотерапии или в комбинации с паклитакселом у больных мРЖ. С низкой эффективностью рамуцирумаба статистически значимо ассоциировались такие факторы, как наличие неудаленной первичной опухоли, перитонеальная диссеминация, асцит, наличие трех и более зон отдаленного метастазирования, снижение массы тела более чем на 10% в течение 3 месяцев, предшествовавших началу терапии рамуцирумабом, низкая дифференцировка опухоли и про-

грессирование болезни в течение первых 6 месяцев от начала 1-й линии лечения [7]. Что касается нашего пациента, то ни одного клинико-морфологического фактора неблагоприятного прогноза у него выявлено не было.

Данный клинический случай демонстрирует пример длительного ответа высокодифференцированной HER2-негативной аденокарциномы желудка без неблагоприятных прогностических факторов на терапию паклитакселом в результате его комбинации с рамуцирумабом при приемлемой токсичности, позволяющей больному сохранять качество жизни и социальную активность.

Поступила/Received 23.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018;0:1-31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at [cancerjournal.com](http://cancerjournal.com).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. [The state of cancer care in Russia, 2016. Under the editorship of A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: Herzen Moscow Cancer Research Institute – a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia, 2017.] (In Russ).
3. Bang Y.-J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687–97.
4. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.-C., Bodoky G., Shimada Y., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a doubleblind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
5. Büyükkaramikli N.C., Blommestein H.M., Riemsma R. et al. Ramucirumab for Treating Advanced Gastric Cancer or Gastro-oesophageal Junction Adenocarcinoma Previously Treated with Chemotherapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017 Dec;35(12):1211-1221. doi: 10.1007/s40273-017-0528y.
6. Makoto Natsume, Takaya Shimura, Hiroyasu Iwasaki, Yusuke Okuda et al. Placental growth factor is a predictive biomarker for ramucirumab treatment in advanced gastric cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03817-2>.
7. Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*. 2017 Jun;17(2):132-144.

**www.remedium-journal.ru**

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)