



© Л.Ю. Владимирова, А.А. Льянова, И.Л. Попова

Клинический случай успешного лечения рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией у коморбидного пожилого больного диссеминированным метастатическим раком желудка

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Lyubov Yu. Vladimirova, Aza A. Lyanova, Irina L. Popova

A Clinical Case of Successful Treatment with Ramucirumab in Combination with Chemotherapy in a Comorbid Elderly Patient with Disseminated Metastatic Gastric Cancer

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Введение. Применение таргетного препарата рамуцирумаба — ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста 2 типа (VEGF2), в комбинации с химиотерапией (ХТ) паклитакселом/FOLFIRI является стандартом лечения второй линии больных метастатическим раком желудка.

Описание случая. Больной, 72 лет, с диссеминированным раком желудка (ДРЖ) и отягощенным кардиологическим диагнозом, получает во второй и последующей линии таргетную терапию рамуцирумабом в комбинации с ХТ иринотеканом и последующим переходом на паклитаксел (суммарно 45 циклов). Продолжительность ответа таргетной терапии рамуцирумабом в комбинации с ХТ составляет 24 мес. при отсутствии выраженных нежелательных явлений. Общая продолжительность жизни пожилого больного ДРЖ составила 28 мес.

Заключение. Применение рамуцирумаба в комбинации с ХТ во второй и последующих линиях является эффективной лечебной опцией с удовлетворительным профилем токсичности у пожилого коморбидного больного ДРЖ.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка; таргетная терапия; рамуцирумаб; VEGF2; паклитаксел; химиотерапия

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Попова И.Л. Клинический случай успешного лечения рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией коморбидного пожилого больного диссеминированным метастатическим раком желудка. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 982-987. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-982-987

✉ Контакты: Льянова Аза Ахметовна, blackswan-11@mail.ru

Введение

В настоящее время активно изучаются рецепторные проангиогенетические тирозинкиназы факторов роста VEGF, играющие ключевую роль в патогенезе рака желудка (РЖ): VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD и плацентарный фактор роста (PIGF) [1–2]. VEGFA — основной член этого семейства и выполняет свою функцию в

Introduction. The use of the targeted drug ramucirumab, a vascular endothelial growth factor type 2 (VEGF2) inhibitor, in combination with chemotherapy (CT) paclitaxel/FOLFIRI is the standard of care for second-line treatment of patients with metastatic gastric cancer.

Case Description. A 72-year-old patient with disseminated gastric cancer (DGC) and a complex cardiac diagnosis received targeted therapy with ramucirumab in combination with chemotherapy with irinotecan and subsequent transition to paclitaxel (45 cycles in total) in the second and subsequent lines of treatment. In the absence of significant adverse events, the duration of response to targeted therapy with ramucirumab in combination with chemotherapy is 24 months. The mean life expectancy of an elderly patient with disseminated gastric cancer is 28 months.

Conclusion. The combination of ramucirumab with chemotherapy in the second and subsequent lines of treatment represents an effective therapeutic option with a favorable toxicity profile in elderly patients with gastric cancer who also have comorbidities.

Keywords: disseminated gastric cancer; targeted therapy; ramucirumab; VEGF2; paclitaxel; chemotherapy

For Citation: Lyubov Yu. Vladimirova, Aza A. Lyanova, Irina L. Popova. A clinical case of successful treatment with ramucirumab in combination with chemotherapy in a comorbid elderly patient with disseminated metastatic gastric cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 982-987. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-982-987

основном через связывание с VEGFR2 через механизмы аутофосфорилирования и активирует последующие сигнальные пути, участвующие в пролиферации, выживаемости эндотелиальных клеток [3]. Рамуцирумаб — моноклональное антитело IgG1, нацеленное против рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста 2 типа (VEGFR2), одобрен для лечения диссеминированного РЖ во второй линии [4].

Представлен клинический случай, демонстрирующий достаточно длительный ответ при удовлетворительном профиле токсичности у коморбидного больного пожилого возраста дРЖ на терапию рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией.

Описание случая

Пациент, 72 лет, с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка (дРЖ) и отягощенной кардиологической патологией с 2022 г. находится на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ.

В апреле 2022 г. при эндоскопическом исследовании по месту жительства у пациента был выявлен рак желудка, после чего его направили в клинику-диагностическое отделение НМИЦ онкологии для дообследования. Были выполнены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза — рентгенологически обнаружено инфильтративное новообразование выходного отдела желудка. Повторная фиброгастродуоденоскопия в НМИЦ онкологии подтвердила диагноз инфильтративно-язвенного рака антрального отдела желудка с вовлечением привратника. Выполнен пересмотр гистологических препаратов в НМИЦ онкологии: в биоптатах фрагменты слизистой оболочки желудка с умеренно дифференцированной аденокарциномой с изъязвлением, хроническим воспалением.

В мае 2022 г. в отделении абдоминальной онкологии № 1 НМИЦ онкологии пациент был госпитализирован на хирургическое лечение по поводу рака антрального отдела желудка

T3N0M0 IIa стадии. Интраоперационно была обнаружена циркулярная опухоль инфильтративного типа антрального отдела желудка, суживающая просвет привратника, прорастающая головку поджелудочной железы, и множественные метастазы левой доли печени. Консилиумом хирургической бригады случай признан нерезектабельным. С паллиативной целью, учитывая явления пилоростеноза, был наложен обходной гастроэнтероанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну.

Установлен окончательный клинический диагноз: рак антрального отдела желудка cT4bN2M1 с переходом на луковицу двенадцатиперстной кишки и инвазией головки, метастазами в печени и забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ).

Пациент также отягощен сопутствующей кардиальной патологией: ишемической болезнью сердца (ИБС); постинфарктным кардиосклерозом, состояние после стентирования коронарных артерий (2010, 2011); стенокардией напряжения (ФК 2); плоскостной аневризмой ЛЖ; нарушением ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии; вторичной дилатацией левых отделов сердца; хронической сердечной недостаточностью 2А стадии (ФК 2); гипертонической болезнью 3 стадии и риском сердечно-сосудистых осложнений IV степени. Пациент состоит на учете у кардиолога, кардиохирурга, получает адекватную кардиопротекторную терапию.

Было проведено дополнительное гистологическое и иммуногистохимическое исследование, получено заключение — умеренно дифференцированная аденокарцинома; позитивный HER2 статус (3+) и отрицательный PD-L1 SP263 статус (CPS < 1).



Рис. 1. До начала таргетной терапии рамуцирумабом в комбинации с ХТ (на снимке таргетный очаг печени S2)
Fig. 1. Before starting targeted therapy with ramucirumab in combination with chemotherapy (as shown, the target lesion in the liver is labelled S2)

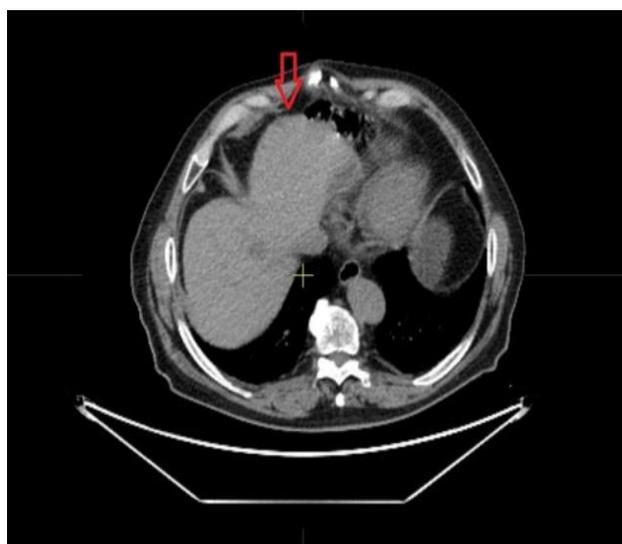


Рис. 2. После 7 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 2. After 7 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

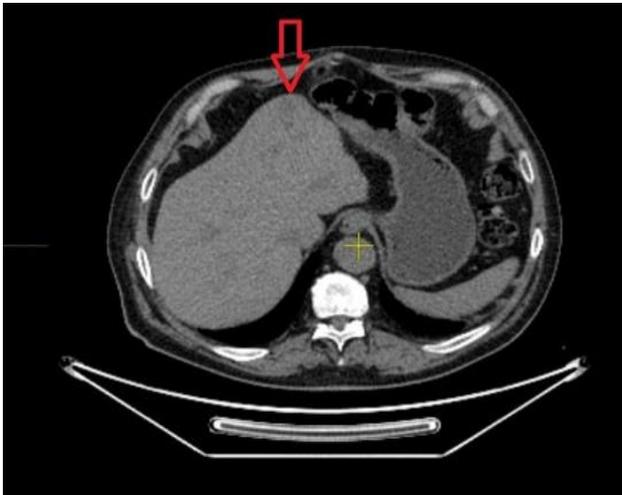


Рис. 3. После 15 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 3. After 15 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

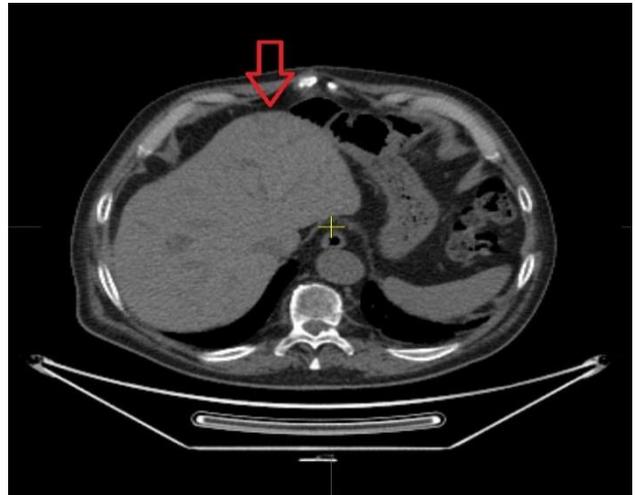


Рис. 4. После 21 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 4. After 21 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

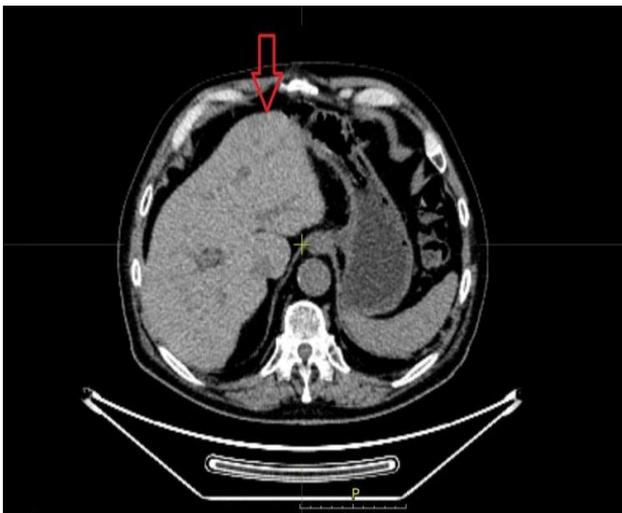


Рис. 5. После 29 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 5. After 29 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

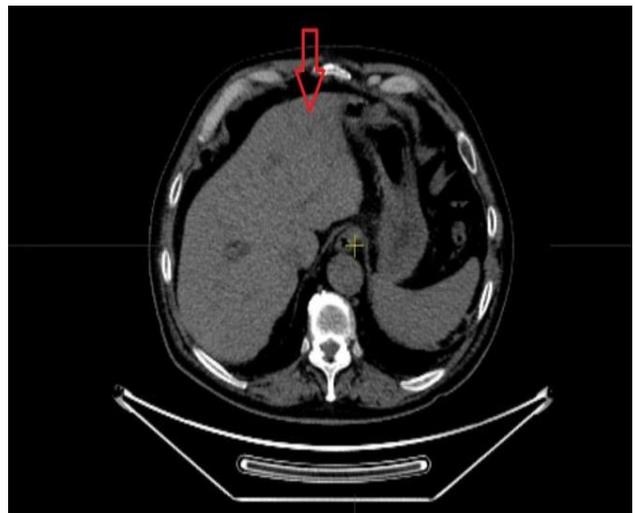


Рис. 6. После 38 циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 6. After 38 cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

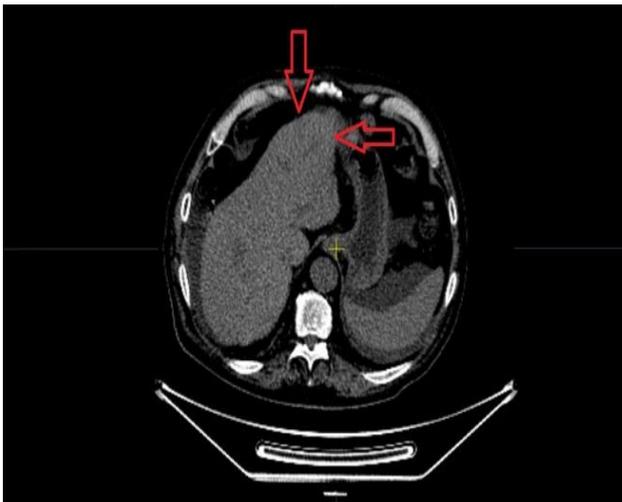


Рис. 7. После циклов рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией
Fig. 7. After cycles of ramucirumab in combination with chemotherapy

Повторная КТ трех зон выполнена в августе 2022 г., по результатам которой выявлено следующее: опухоль выходного отдела желудка с утолщением стенок до 1,5 см; в правой доле печени метастатические очаги до 1,6 см; забрюшинные перигастральные ЛУ до 3,1 см (рис. 1).

Принимая во внимание статус HER2 (3+), с мая по июль 2022 г. пациенту были проведены 3 цикла химиотерапии (ХТ) I линии по схеме «FOLFOX6 + трастузумаб», на фоне которых отмечено прогрессирование заболевания в печени. У пациента клинически отмечались боли и дискомфорт после приема пищи, тяжесть в эпигастрии.

С августа 2022 г. начата II линии лекарственной терапии по схеме «иринотекан 150 мг/м² + рамуцирумаб 8 мг/кг каждые 14 дней». С августа по ноябрь 2022 г. включительно проведено 7 циклов системной терапии с эффектом стаби-

лизации (RECIST 1.1), по результатам ПЭТ/КТ в декабре 2022 г. (рис. 2).

С декабря по март 2023 г. проведены еще 8 циклов «иринотекан 150 мг/м² + рамуцирумаб 8 мг/кг каждые 14 дней» с эффектом стабилизации процесса (RECIST 1.1). Выполнено контрольное обследование ПЭТ/КТ в марте 2023 г.: в антральном отделе желудка сохраняется стабильное образование до 22 × 20 мм SUV_{max} = 3,28 (ранее 4,1); стабилизация метаболических размеров и уровня активности ФДГ в очагах в печени (контрольный таргетный очаг в S2 до 17 мм SUV_{max} = 3,72 (ранее 4.2); забрюшинные ЛУ в настоящее время не визуализируются (рис. 3).

Клинически отмечалось улучшение общего состояния. С марта по июнь 2023 г. продолжено лечение по схеме «иринотекан 150 мг/м² + рамуцирумаб 8 мг/кг каждые 14 дней» № 6 с эффектом частичного ответа (RECIST 1.1). Пациент отметил отсутствие болей и дискомфорта после приема пищи. Выполнено ПЭТ/КТ в июне 2023 г., по данным которого была зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения размеров образования в антральном отделе желудка с 41 × 28 мм до 17 × 12 мм; контрольного таргетного очага S2 печени с 19 мм до 17 мм; панкреато-дуоденальных и парапанкреатических ЛУ (рис. 4) и снижение активности ФДГ.

С июня по октябрь проведено еще 8 циклов по прежней схеме. Выполнено контрольное ПЭТ/КТ в октябре 2023 г.: в сравнении с ПЭТ/КТ (июнь 2023 г.) отмечается уменьшение образования антрального отдела желудка и снижение уровня его метаболической активности (в антральном отделе желудка сохраняется активное образование с уменьшением размеров с 26 × 22 мм до 22 × 20 мм; наиболее крупные образования в печени увеличились в размерах и повысился уровень метаболической активности. Отмечен полный регресс ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства. (рис. 5). Учитывая разнонаправленную динамику, было принято решение больному продолжить курсы ХТ рамуцирумабом со сменой цитостатика. Безрецидивная выживаемость составила 15 мес. Следует отметить, что на фоне проведения химиотерапии пациент по сердечно-сосудистой патологии был скомпенсирован, получал необходимую кардиотропную терапию.

С октября 2023 по март 2024 г. проведено 9 циклов «рамуцирумаб 8 мг/кг + паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 28 дней» с эффектом стабилизации процесса (RECIST1.1). На ПЭТ/КТ в марте 2024 г. отмечается стабилизация размеров и уровня активности ФДГ в антральном отделе желудка; абдоминальные и забрюшинные ЛУ патологически не изменены (рис. 6).

С апреля по июль 2024 г. продолжено еще 7 циклов по схеме «рамуцирумаб 8 мг/кг + паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни, цикл 28 дней» с эффектом стабилизации процесса (RECIST1.1). По данным контрольного ПЭТ/КТ в июле 2024 г., выявлено уменьшение размеров и уровня активности ФДГ: в антральном отделе желудка сохраняется стабильное активное образование до 19 × 13 мм, ранее размеры до 22 × 20 мм; уменьшение размеров и повышение активности очага в S2 печени до 14 мм, ранее размер до 17 мм (рис. 7).

Пациент в настоящее время продолжает получать таргетную терапию рамуцирумабом (суммарно 45 циклов) в комбинации с паклитакселом. Из нежелательных явлений наблюдалась гематологическая токсичность: нейтропения 1–2 степени, которая самостоятельно купировалась и не потребовала редукции дозы или отмены препарата.

Общая продолжительность жизни пожилого больного с метастатическим раком желудка составляет 28 мес. Из них 24 мес. пациент получает рамуцирумаб в комбинации с ХТ при удовлетворительной переносимости и отсутствии декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой патологии.

Обсуждение

Для рецидивирующего рака желудка существует несколько альтернативных вариантов, включая рамуцирумаб — моноклональное терапевтическое антитело, которое ингибирует опосредованный VEGF ангиогенез опухоли путем связывания с VEGFR2 отдельно или в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами [58]. Проведено два крупных международных рандомизированных исследования III фазы по оценке эффективности рамуцирумаба во 2 линии. Исследование REGARD, которое было первым рандомизированным исследованием III фазы при дРЖ, показало увеличение общей выживаемости ОВ при лечении рамуцирумабом, в сравнении с плацебо во второй линии [9]. Медиана ОВ составила 5,2 мес. в группе рамуцирумаба и 3,8 мес. в группе плацебо соответственно ($p = 0,047$) [10].

Было проведено еще одно исследование RAINBOW, в котором сравнивалась эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом у 655 больных, в сравнении лишь с одним паклитакселом после прогрессирования на терапии первой линии [11–12]. Медиана ОВ составила 9,6 мес. в группе рамуцирумаба с паклитакселом и 7,4 мес. в группе плацебо с паклитакселом соответственно ($p = 0,017$). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) также

была выше в группе рамуцирумаба с паклитакселом, по сравнению с группой плацебо и паклитаксела ($p < 0,0001$). Нежелательные явления чаще отмечались в группе рамуцирумаба и паклитаксела. Чаще всего это были: нейтропения (41 % против 19 %), гипертония (14 % против 2 %), общая слабость (12 % против 5 %), анемия (9 % против 10 %) и боль в животе (6 % против 3 %). Все осложнения не потребовали отмены препарата. Это исследование также было первым, которое показало преимущество рамуцирумаба по ОВ, по сравнению с только ХТ для лечения во второй линии метастатического РЖ. Предполагается, что таргетная терапия, направленная на VEGFR-2 играет более важную роль, чем на VEGF-A, для улучшения ОВ при лечении больных РЖ. Основываясь на этих результатах, терапия рамуцирумаб плюс паклитаксел рекомендуется в качестве стандартной ХТ второй линии при лечении больных диссеминированным РЖ [13]. В нашем случае у больного БРВ и ОВ превышает эти показатели практически в 2,5 раза.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении продемонстрирован длительный ответ, который превосходит медиану ОВ в регистрационных исследованиях RAINBOW и REGARD, а также удовлетворительный профиль токсичности на фоне терапии рамуцирамабом в комбинации с ХТ у пациента с дРЖ, у которого имеется выраженная сопутствующая сердечно-сосудистая патология [14].

Заключение

Нами показано в данном клиническом наблюдении, что длительное применение таргетной терапии рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией иринотеканом и последующим переходом на паклитаксел (суммарно 45 циклов) во второй и последующей линии является эффективной лечебной опцией с удовлетворительным профилем токсичности у пожилого больного диссеминированным раком желудка и выраженной сердечно-сосудистой патологией. Продолжительность ответа терапии рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией составляет 24 мес. при отсутствии выраженных нежелательных явлений. Общая продолжительность жизни пожилого больного диссеминированным раком желудка составила 28 мес.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and rules of bioethics

All procedures involving human subjects were conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of the data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication and have agreed to take responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(5): 1011-27.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>.
- Claesson-Welsh L., Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med.* 2013; 273(2): 114-27.-DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12019>.
- Schirizzi A., Arshadi A., Tolomeo D., et al. VEGFA status as a predictive marker of therapy outcome in metastatic gastric cancer patients following ramucirumab-based treatment. *Biomedicines.* 2023; 11(10): 2721.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102721>.
- Khan U., Shah M.A. Ramucirumab for the treatment of gastric or gastro-esophageal junction cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19(11): 1135-1141.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1656715>.
- Sorokin M., Poddubskaya E., Baranova M., et al. RNA sequencing profiles and diagnostic signatures linked with response to ramucirumab in gastric cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2020; 6(2): a004945.-DOI: <https://doi.org/10.1101/mcs.a004945>.
- Yang M.J., Choi Y.J., Kim H.J., et al. Treatment with Ramucirumab-paclitaxel in a metastatic gastric cancer patient undergoing hemodialysis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(7): e24795.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024795>.
- Jun C., Yamauchi S., Yube Y., et al. Pathological complete response with nivolumab for recurrence of liver metastasis after gastrectomy of gastric cancer. *Surg Case Rep.* 2023; 9(1): 86.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01668-x>.

8. Hironaka S. Anti-angiogenic therapies for gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019; 15(4): 208-217.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ajco.13174>.
9. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9911): 31-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
10. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1224-35.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
11. Mehta R., Kommalapati A., Kim R.D. The Impact of ramucirumab treatment on survival and quality of life in patients with gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 51-57.-DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S199827>.
12. Fuchs C.S., Taberero J., Tomášek J., et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2-targeted antibody ramucirumab. *Br J Cancer.* 2016; 115(8): 974-982.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.293>.
13. Taberero J., Hozak R.R., Yoshino T., et al. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study. *Ann Oncol.* 2018; 29(3): 602-609.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx767>.
14. Refolo M.G., Lotesoriere C., Lolli I.R., et al. Molecular mechanisms of synergistic action of ramucirumab and paclitaxel in gastric cancers cell lines. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 7162.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64195-x>.

Поступила в редакцию / Received / 04.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Любовь Юрьевна Владимировна / Liubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-647>, SPIN4857-6202, Researcher ID (WOS): U-8132-2019, Scopus: 7004401163.

Аза Ахметовна Льянова / Aza A. Lyanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>, Scopus: 57215860396, eLibrary SPIN: 5292-6017, ResearcherID: U-7313-201.

Ирина Леонидовна Попова / Irina L. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>, Scopus: 37038306900, eLibrary SPIN: 4542-1937.

