

Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода: исследование RussTrastPractik (промежуточный анализ)

Р. В. Орлова, д.м.н., гл. специалист по клинической онкологии¹, зав. кафедрой онкологии медицинского факультета²

Н. П. Беляк, к.м.н., врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹, ассистент кафедры онкологии медицинского факультета²

С. И. Кутукова, к.м.н., врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹, доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии³

Н. В. Жукова, к.м.н., зав. отделением № 13 (химиотерапевтическое)¹, ассистент кафедры онкологии медицинского факультета²

И. В. Авраменко, зав. отделением № 11 (химиотерапевтическое)¹

А. В. Андросова, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹

А. Е. Жукова, врач-онколог отделения № 13 (химиотерапевтическое)¹

А. К. Иванова, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹

Н. В. Попова, врач-онколог отделения № 11 (химиотерапевтическое)¹

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Trastuzumab + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RussTrastPractik study (interim analysis)

R. V. Orlova, N. P. Belyak, S. I. Kutukova, N. V. Zhukova, I. V. Avramenko, A. V. Androsova, A. E. Zhukova, A. K. Ivanova, N. V. Popova

City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg State University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность трастузумаба в сочетании со схемой FLOT/FOLFOX в периперационном лечении операбельного HER2-положительного местнораспространенного рака желудка. **Методы.** 15 пациентов были включены в две группы; 4 пациента получали лечение в режиме трастузумаб (Гертикад®, БИОКАД) + FLOT, а 11 пациентов – в режиме трастузумаб (Гертикад®, БИОКАД) в сочетании с FOLFOX. Первичной конечной точкой была частота снижения стадии заболевания, степени регрессии опухоли (TRG), изменение статуса HER2 опухоли, безрецидивная и общая выживаемость. **Результаты.** Трастузумаб в сочетании с FLOT/FOLFOX обладает хорошим терапевтическим эффектом и профилем безопасности при периперационном лечении пациентов с операбельным HER2-положительным распространенным раком желудка (полный регресс опухоли [TRG1] был морфологически подтвержден у 20% пациентов, отсутствие патоморфоза или его минимальные проявления [TRG3/TRG4] – у 40% пациентов, у 40% пациентов удалось достичь значительной патоморфологической регрессии опухоли [TRG2]). Кроме того, режим «трастузумаб + FLOT» дает лучший результат в отношении частоты регресса опухоли, чем режим «FOLFOX+ трастузумаб» (снижение стадии заболевания cN+/ypN0 в группе T+ FLOT составляло 100%, тогда как в группе T+ FOLFOX – только 30,0%). HER2-статус опухоли меняется на фоне предоперационной ПХТ с включением трастузумаба (была выявлена потеря гиперэкспрессии белка HER2/neu у 60% пациентов).

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, гиперэкспрессия HER2/neu, НАПХТ.

Summary

Objective. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab in combination with the FLOT/FOLFOX regimen in the perioperative treatment of resectable HER2-positive locally advanced gastric cancer. **Methods.** 15 patients were included in two groups; 4 patients were treated with trastuzumab (Herticad®, BIOCAD) + FLOT and 11 patients were treated with trastuzumab (Herticad®, BIOCAD) in combination with FOLFOX. The primary endpoint was incidence of disease stage reduction, tumor regression rate (TRG), change in HER2 tumor status, disease-free and overall survival. **Results.** Trastuzumab in combination with FLOT/FOLFOX has a good therapeutic effect and a safety profile in the perioperative treatment of patients with resectable HER2-positive advanced gastric cancer (complete tumor regression [TRG1] was morphologically confirmed in 20% of patients, no pathomorphosis or minimal manifestations [TRG3/TRG4] in 40% of patients, in 40% of patients it was possible to achieve significant pathomorphological tumor regression [TRG2]). In addition, trastuzumab + FLOT gives better results in terms of tumor regression rate than FOLFOX + trastuzumab (cN+/ypN0 disease stage reduction in the T+ FLOT group was 100%, whereas in the T+ FOLFOX group it was only 30.0%). The HER2 status of the tumor changes against the background of preoperative PCT with the inclusion of trastuzumab (a loss of HER2/neu protein overexpression was detected in 60% of patients).

Key words: locally advanced gastric cancer, HER2/neu overexpression, neoadjuvant chemotherapy.

По результатам многочисленных исследований, мы знаем, что уровень гиперэкспрессии белка HER2 у больных метастатическим раком желудка составляет от 7,3 до 22,1 % [1, 2].

Моноклональное антитело против HER2 – трастузумаб в сочетании с химиотерапией цисплатин-фторпиримидином является стандартным методом лечения HER2-положительного метастатического рака желудка (РЖ), требую рутинного тестирования статуса HER2 у всех пациентов в метастатической стадии [3]. Таргетирование HER2 при ранней стадии заболевания в настоящее время изучается.

При раке молочной железы HER2(+) добавление трастузумаба к стандартной неоадьювантной химиотерапии значительно улучшило как частоту патологического полного ответа, так и выживаемость без прогрессирования [4]. Однако возникает вопрос: может ли трастузумаб при периоперационной химиотерапии дополнительно улучшить результаты лечения у пациентов с резектабельным раком желудка, и он остается одним из основных открытых вопросов в текущем алгоритме ведения пациентов с РЖ. Хотя ряд текущих клинических исследований пытаются ответить на этот вопрос, окончательных результатов не сообщалось. Из доступных в публикациях материалах имеются данные немецкого исследования HER-FLOT, опубликованного на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2014 году, сообщающие что четыре цикла трастузумаба в сочетании с неоадьювантной химиотерапией в режиме FLOT приводят к резекции R0 у 93 % пациентов и в 23 % случаев позволяют достичь полного патоморфологического регресса опухоли (pCR). Испанское исследование НЕОНХ, опубликованное на совещании ASCO в 2015 году, показало, что трастузумаб в сочетании с режимом XELOX для лечения операбельного рака желудка дает частоту объективного ответа 39 % и частоту полных регрессов 8 %. Тем не менее для подтверждения эффективности по-прежнему необходимы крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования III фазы [5]. Текущие международные клинические исследования периоперационной терапии резектабельного РЖ и кардиоэзофагеального перехода представлены в *таблице 1*.

После публикации одного из первых исследований по НАПХТ MAGIC в 2006 году резекция/гастрэктомия в объеме D2 и периоперационная химиотерапия эпирубицином, цисплатином и 5-ФУ(ЕCF) стали стандартом лечения в Европе для пациентов с операбельным раком желудка в клинической стадии от T1N + M0 до T4N + M0 [6]. Влияние HER2-статуса опухоли на прогноз и ре-

зультаты лечения от периоперационной химиотерапии при раннем раке желудка также оценены в подгрупповом анализе исследования MAGIC.

Результаты HER2-тестирования были доступны у 217 из 244 биопсийных образцов и у 15 из 217 (7 %, 95 % ДИ: 4–11 %) были положительными. Из образцов опухоли после проведенной резекции желудка у 34 из 332 были ИГХ3 + или ИГХ2 + / BDISH+ – положительными (10,2 %). Еще 13 из 332 продемонстрировали амплификацию гена *HER2* (BDISH \geq 2) без гиперэкспрессии белка (ИГХ1+).

Статус HER2 в биоптатах первичной опухоли до лечения и образцах после резекции был конкордантным в 145 из 156 (93 %) случаев. В случаях несоответствия гиперэкспрессия HER2 встречалась чаще, чем потеря экспрессии. Девять пациентов были HER2-отрицательными при первичной биопсии, но положительными после резекции, тогда как только два образца опухоли были HER2-положительными при биопсии, но отрицательными по образцу после резекции [7].

Сообщалось, что амплификация гена *HER2* предсказывает пользу от назначения антрациклиновой терапии в исследованиях рака молочной железы. В анализе исследования MAGIC предполагаемая польза от химиотерапии в режиме ECF у HER2-положительных и отрицательных пациентов была одинаковой (HR = 0,74 и 0,58 соответственно). Статус HER2 опухоли перед лечением не был ни прогностическим, ни предиктивным в отношении химиотерапии фактором (HER2-положительный HR = 0,74 [0,14–3,77]; HER2-отрицательный HR = 0,58 [0,41–0,82]; $p = 0,70$). Однако возможности прогностического анализа были ограничены небольшим количеством HER2-положительных образцов до лечения.

Целью нашего исследования было оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба в сочетании со схемой FLOT/FOLFOX в периоперационном лечении операбельного HER2-положительного местнораспространенного рака желудка.

Материалы и методы

С мая 2018 года в проспективное исследование включено 17 пациентов, в настоящее время к анализу представлены клинические данные 15 пациентов с операбельным местнораспространенным HER2-положительным раком желудка, которые получали лечение в городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга. Критериями включения пациентов в исследование были: 1) возраст старше 18 лет; 2) верифицированная аденокарцинома

Таблица 1
Текущие исследования НАПХТ при HER2-позитивном раке желудка

Исследование	Популяция пациентов	Исследуемый режим
PETRARCA	T2–4, любое N или TN + M0	FLOT против FLOT + pertuzumab + trastuzumab
INNOVATION	HER2+резектабельный рак желудка	XT vs XT+ трастузумаб
PERIHER	T2N 2–3, T3/T4aN+, T4bN любое	XELOX против XELOX + трастузумаб
Trigger	N+	SP против SP + трастузумаб
NCT03229096	T3–4N любое M0	SOX против SOX + трастузумаб



Рисунок 1. Дизайн исследования.

желудка с гиперэкспрессией HER2/neu, подтвержденной с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) как HER2 (3+); 3) стадирование заболевания с помощью компьютерной томографии (КТ) и (или) магнитно-резонансной томографии (МРТ) без данных за наличие отдаленных метастазов и с глубиной инвазии опухоли \geq cT1 и cN+, cM0; 4) после обсуждения в условиях мультидисциплинарного консилиума все пациенты были расценены как кандидаты для проведения радикального хирургического вмешательства, и им было показано проведение периоперационной химиотерапии; 5) оценка общего статуса пациентов (ECOG) в пределах 0–2; 6) пациенты без выраженной сердечной недостаточности, явных отклонений в кроветворении, функции печени и почек, без серьезных осложнений и нормального функционирования других органов и систем; 6) подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании вошли 13 (86,7%) мужчин и 2 (13,3%) женщины в возрасте от 30 до 80 лет, средний возраст пациентов составил $61,87 \pm 3,55$ года (95% ДИ: 54,26–69,47).

У 5 (33,3%) пациентов первичная опухоль располагалась в области кардиоэзофагеального перехода, у 10 (66,7%) больных – в области тела желудка. Гистологически биопсийные образцы были представлены: муцинозной аденокарциномой – 1 (6,7%) случай, аденокарциномой G3–1 (6,7%) случай, аденокарциномой G2–13 (86,7%) случаев. Всем пациентам до включения в исследование была подтверждена гиперэкспрессия HER2/neu3+ путем проведения ИГХ.

Пятнадцать пациентов с HER2-положительным распространенным раком желудка были разделены на две группы по выбору врача, учитывая статус пациентов и их коморбидность. Пациенты первой группы получали лечение биосимиляр трастузумаба (Гертикад®) + FLOT ($n = 4$ [26,7%]), а пациенты второй – биосимиляр трастузумаба (Гертикад®) + FOLFOX ($n = 11$ [73,3%]). Применялись стандартные дозировки режима FLOT и FOLFOX6; трастузумаб вводился в дозе 6 мг/кг для первой инфузии (нагрузочная доза), 4 мг/кг для последующих циклов каждые 2 недели. КТ или МРТ выполнялись после четырех циклов лечения для оценки эффекта. Объем хирургического лечения

определялся в зависимости от расположения первичной опухоли (проксимальная, дистальная резекции или гастрэктомиа в сочетании с лимфодиссекцией D2). Варианты последующего лечения были выбраны в соответствии с патоморфологическими результатами и повторной оценкой HER2-статуса в послеоперационном материале. Пациенты находились в хирургическом стационаре от 13 до 40 койко-дней, средний койко-день составил $22,93 \pm 1,84$ дня (95%ДИ: 18,98–26,89).

У 2 (13,3%) пациентов зарегистрированы послеоперационные осложнения: панкреатит, несостоятельность эзофаго-юноанастомоза, перитонит и дефект анастомоза.

Тринадцать (86,7%) пациентов (1 пациент не получал ввиду послеоперационных осложнений, 1 – ввиду отказа от лечения) в послеоперационном периоде получали лечение по прежней схеме (четыре цикла FLOT или FOLFOX6 4); назначение трастузумаба в послеоперационном режиме варьировало от повторного изучения HER2-статуса. Пациенты, у которых в послеоперационном материале не выявлялась гиперэкспрессия белка, HER2/neu, получали полихимиотерапию без включения трастузумаба.

Первичной конечной точкой были частота снижения стадии заболевания, степень регрессии опухоли (TRG), безрецидивная выживаемость и общая выживаемость (ОВ). До и после неoadъювантной химиотерапии выполнялись КТ- или МРТ-обследования, определялись клинические стадии. По стадиям cTNM до неoadъювантной химиотерапии и pTNM после хирургического лечения оценивался эффект уменьшения стадии. Лечебный патоморфоз опухоли оценивался согласно критериям классификации Mandard, TRG1 относится к полной регрессии (полная, без остаточных опухолевых клеток) TRG2 – субтотальная, менее 10% остаточных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений), TRG3 (большое количество опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза, в диапазоне 10–50%), а TRG4 и TRG5 означают небольшую регрессию или отсутствие регрессии соответственно (опухолевые клетки преобладают над фиброзными изменениями, или отсутствуют признаки регрессии опухоли, отсутствует фиброз).

Таблица 2
Общая характеристика пациентов

Возраст, лет	Пол	Локализация опухоли	Гистологический тип	Клиническая стадия cTN 1M	НАПХТ, режим	Токсичность на фоне НАПХТ	Редукция доз НАПХТ
67	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения IV ст.	Нет
57	Муж.	Тело	adCa G3, муцинозн.	cT3N1M0	T + FLOT	Нейтропения III ст.	Нет
58	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FLOT	Нейтропения IV ст., анемия III ст.	Редукция 25%
80	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N2M0	T + FOLFOX	Нейтропения 2 ст, стоматит	Нет
73	Жен.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения I ст.	Нет
73	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения I ст.	Нет
65	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N3M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
70	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения IV ст, анемия II ст.	Редукция 25%
60	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT2N1M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
57	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT4N1M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
30	Жен.	Тело	adCa G3	cT3N3M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
62	Муж.	Тело	adCa G2	cT3N1M0	T + FOLFOX	Нейтропения II ст.	Нет
78	Муж.	Тело	adCa G2	cT4N2M0	T + FOLFOX	Нет	Нет
37	Муж.	Кардиальный отдел	adCa G2	cT3N3M0	T + FLOT	Нейтропения IV ст.	Нет
61	Муж.	Тело	adCa G2	cT2N1M0	T + FLOT	Нет	Нет

Всем 15 пациентам была выполнена радикальная резекция желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. Все пациенты подверглись R0-резекции.

Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

Характеристики пациентов, включенных в исследование RussTrastPractik, представлены в *таблице 2*.

Результаты исследования

Анализ данных показал, что полный регресс опухоли (TRG1) был морфологически подтвержден в послеоперационном материале у 3 (20,0%) пациентов. Отсутствие патоморфоза или его минимальные проявления (TRG3/TRG4) зарегистрированы у 6 (40,0%) больных, у 6 (40,0%) пациентов удалось достичь значительной патоморфологической регрессии опухоли (TRG2). Было обнаружено, что снижение стадии заболевания cN+/ypN0 в экспериментальной группе T + FLOT составляло 100%, тогда как в группе T + FOLFOX – только 30,0% (у 3 из 10 пациентов). Общая частота снижения стадии в исследовании среди всех больных составила 53,0%. Проведение повторной ИГХ на послеоперационном материале показало, что у 1 (6,7%) пациента сохранилась гиперэкспрессия белка HER2/neu (3+) (у пациента полностью отсутствовал лечебный патоморфоз опухоли), у 3 (20,0%) пациентов в послеоперационном материале зафиксирована неопределенная экспрессия белка 2+, что потребовало проведения FISH-исследования, в ходе которого у 2 (13,3%) пациентов обнаружена амплификация гена *HER2/neu*. У 8 (53,3%) пациентов в послеоперационном материале не обнаружено гиперэкспрессии HER2/neu, у 3 (20,0%) пациентов с полным ответом проведение повторной оценки статуса было невозможным. Таким образом, была выявлена по-

теря гиперэкспрессии белка HER2/neu на фоне НАПХТ с трастузумабом у 60% пациентов. Обобщенные данные промежуточного анализа представлены в *таблице 3*.

Обсуждение

Рак желудка – глобальная проблема общественного здравоохранения. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения составляет всего 30%. Следовательно, необходимо идентифицировать новые эффективные методики лечения для улучшения прогноза пациентов. В настоящее время неоадьювантная терапия является стандартом первого этапа лечения при местнораспространенном раке желудка и многочисленные исследования подтвердили ее влияние на выживаемость пациентов. Трастузумаб – первый таргетный препарат, который, как было показано, значительно улучшает прогноз пациентов с метастатическим раком желудка, значимо не увеличивая токсичность химиотерапии. При раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2 добавление трастузумаба к стандартной неоадьювантной химиотерапии значительно улучшило как частоту патологического полного ответа, так и выживаемость без прогрессирования. Однако вопрос о том, возможно ли с помощью добавления трастузумаба в схему периоперационной химиотерапии улучшить результаты лечения у пациентов с местнораспространенным и операбельным раком желудка, остается одним из основных открытых вопросов в тактике лечения больных. Хотя ряд текущих клинических исследований пытались ответить на этот вопрос, окончательных результатов на сегодняшний день не сообщено. Кроме того, поскольку не всем пациентам возможно назначение агрессивного лечения с помощью режима FLOT, в настоящее время

Промежуточные результаты лечения пациентов, включенных в исследование RussTrastPractik

Возраст, лет	Гистологический тип	cTN1M	pTNM	TRG (патоморфоз опухоли)	П/О HER2-статус	НАПХТ, режим	К/Д Хир.	П/о Осл.
67	adCa G2	cT3N1M0	ypT3N2M0	TRG4	3+	T + FOLFOX	25	Нет
57	adCa G3, муцинозн.	cT3N1M0	ypT2N0M0	TRG2	0	T + FLOT	18	Нет
58	adCa G2	cT3N1M0	ypT0N0M0	TRG1	–	T + FLOT	40	Панкреатит, несостоятельность эзофагоjejунальной анастомоза, перитонит
80	adCa G2	cT3N2M0	ypT2N2M0	TRG3	1+	T + FOLFOX	26	Нет
73	adCa G2	cT3N1M0	ypT2N2M0	TRG4	0	T + FOLFOX	28	Нет
73	adCa G2	cT3N1M0	ypT1N0M0	TRG3	1+	T + FOLFOX	16	Нет
65	adCa G2	cT3N3M0	ypT3N1M0	TRG2	1+	T + FOLFOX	25	Нет
70	adCa G2	cT3N1M0	ypT3N1M0	TRG3	2 + FISH +	T + FOLFOX	20	Нет
60	adCa G2	cT2N1M0	ypT0N0M0	TRG1	–	T + FOLFOX	30	Нет
57	adCa G2	cT4N1M0	ypT2N1M0	TRG2	0	T + FOLFOX	17	Нет
30	adCa G3	cT3N3M0	ypT3N0M0	TRG2	0	T + FOLFOX	27	Нет
62	adCa G2	cT3N1M0	ypT3N1M0	TRG3	2 + FISH+	T + FOLFOX	13	Нет
78	adCa G2	cT4N2M0	ypT2N2M0	TRG2	1+	T + FOLFOX	15	Нет
37	adCa G2	cT3N3M0	ypT0N0M0	TRG1	–	T + FLOT	26	Дефект анастомоза
61	adCa G2	cT2N1M0	ypT1N0M0	TRG2	2 + FISH–	T + FLOT	18	Нет

имеется ограниченная информация о возможности использования режима FOLFOX в периоперационном лечении. Таким образом, до сих пор неизвестно, подходит ли режим «трастузумаб в сочетании с ПХТ FLOT / FOLFOX» для периоперационного лечения HER2-положительного местнораспространенного рака желудка. Исследование показало, что частота полных ответов, выраженности патоморфоза и снижения стадии заболевания при применении комбинации FLOT с трастузумабом при лечении HER2-положительного распространенного рака желудка превышает достигнутые результаты при применении комбинации с режимом FOLFOX. Данные литературы показывают схожие результаты. Исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что частота резекции R0 при применении режима T + FLOT составляла 96,5% [8]. Испанское исследование показало, что объективный ответ и контроль над заболеванием для группы применения трастузумаба в сочетании с режимом XELOX при лечении пациентов с местнораспространенным раком желудка составили 46,7 и 77,8% соответственно [9]. Поскольку пациенты с ypN+ имеют худшую ОВ, достижение статуса ypN0 является важным признаком, демонстрирующим эффективность предоперационной терапии рака желудка. Количество проанализированных случаев в нашем исследовании невелико; однако, основываясь на предварительных данных, мы обнаружили, что CN+/ypN0 T в группе применения T + FLOT является более ожидаемым, что делает этот режим лучшим методом комбинированного лечения резектабельного HER2-положительного рака желудка, предоставляя больше хирургических возможностей для пациентов.

Степень регрессии опухоли является важным показателем для оценки терапевтического эффекта неоадьювантной терапии. Клинические исследования уже

подтвердили, что неоадьювантная химиотерапия может снизить стадию местнораспространенного рака желудка, улучшить частоту резекции R0. Например, клиническое исследование II фазы NeoFLOT, проведенное в Германии, показало, что частота достижения полного патоморфоза опухоли (TRG1) составляла 20% для режима FLOT в качестве неоадьювантной химиотерапии резектабельной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода [10]. В нашем исследовании мы обнаружили, что патоморфоз TRG1 в группе FLOT + T был схожим (20%), а в группе использования режима FOLFOX+T не был достигнут ни у одного пациента, что может быть связано с конкретной популяцией HER2-положительных пациентов. В исследовании FLOT4-AIO частота полного регресса опухоли для режима FLOT была значительно выше, чем для исследования с применением режима ECF/ECX (16 и 6% соответственно) ($p = 0,02$) [11]. В настоящее время мы ожидаем результатов текущих клинических исследований INNOVATION и PETRARCA. Основная цель периоперационного лечения – увеличить выживаемость пациентов. Среднее время наблюдения в нашем исследовании составило 14,6 месяца, а однолетняя выживаемость – 100%. Трехлетняя выживаемость в предыдущих клинических исследованиях FLOT4-AIO составила 57%, что превосходило 45%, выявленные в клиническом исследовании MAGIC. Будет ли режим T + FLOT давать тенденцию к повышению выживаемости по сравнению с режимом T + FOLFOX, планируется оценить в ходе более длительного наблюдения за нашими пациентами. Интересным фактом также оказалось изменение HER2-статуса в процессе лечения, потеря гиперэкспрессии на фоне терапии трастузумабом произошла у 66,7% пациентов, что также является важным вкладом в планирование дальнейшей терапии больных в случае прогрессирования.

Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать, что комбинацию трастузумаба (Гертикад®, БИОКАД) в сочетании с FLOT/FOLFOX можно использовать в качестве неoadъювантного метода лечения резектабельного местнораспространенного HER2-положительного рака желудка. Этот режим позволяет добиться хорошей регрессии опухоли, что может повлиять на общую выживаемость пациентов при обеспечении достаточной безопасности. Полученные преимущества заслуживают клинического продвижения данного подхода у редкой популяции HER2-позитивных пациентов. Учитывая, что исследование является малочисленным ввиду редкости выявления позитивного HER2-статуса при раннем раке желудка, для подтверждения полученных результатов все еще необходимы дополнительные клинические исследования. Международные многоцентровые исследования INNOVATION и PETRARCA, возможно, приведут к появлению более значимых клинических данных в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список литературы

1. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol.* 2012; 25 (5): 637–650. DOI: 10.1038/modpathol.2011.198

Для цитирования: Орлова Р. В., Беляк Н. П., Кутукова С. И., Жукова Н. В., Авраменко И. В., Андросова А. В., Жукова А. Е., Иванова А. К., Попова Н. В. Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT в качестве периоперационной терапии HER2-позитивного резектабельного рака желудка и кардиозофагеального перехода: исследование RusTrasPractik (промежуточный анализ). *Медицинский алфавит.* 2020; (38): 46–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-46-51>.

2. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008; 52 (7): 797–805. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x
3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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 (9742): 687–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandini S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010; 375 (9712): 377–384. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
5. Zhu Z et al. Neoadjuvant therapy strategies for advanced gastric cancer: Current innovations and future challenges. *Chronic Diseases and Translational Medicine.* <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.03.004>
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro-oesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355 (1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531
7. A.F.C. Okines, L.C. Thompson, D. Cunningham. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial. *Annals of Oncology* 24: 1253–1261, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mds622
8. Kim YW, Kim MJ, Ryu KW, et al. A phase II study of perioperative S-1 combined with weekly docetaxel in patients with locally advanced gastric carcinoma: clinical outcomes and clinicopathological and pharmacogenetic predictors for survival. *Gastric Cancer.* 2016; 19 (2): 586–596. DOI: 10.1007/s10120-015-0490-3.
9. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. 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. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 83 (6): 1175–1181. DOI: 10.1007/s00280-019-03820-7.
10. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer.* 2015; 137 (3): 678–685. DOI: 10.1002/ijc.29403.
11. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (12): 1697–1708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.

For citation: Орлова Р. В., Беляк Н. П., Кутукова С. И., Жукова Н. В., Авраменко И. В., Андросова А. В., Жукова А. Е., Иванова А. К., Попова Н. В. Трастузумаб + FOLFOX6/FLOT as perioperative therapy for HER2-positive, resectable gastric cancer and cardioesophageal transition: RusTrasPractik study (interim analysis). *Medical alphabet.* 2020; (38): 46–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-46-51>.

Атезолизумаб одобрен в России для применения при раке печени и меланоме

Компания «Рош» сообщила о регистрации в Российской Федерации дополнительных показаний к применению ингибитора PD-L1 атезолизумаба (Тецентрик®), в том числе при двух типах злокачественных новообразований, которые ранее не входили в инструкцию по медицинскому применению препарата, – гепатоцеллюлярной карциноме и метастатической меланоме. Обновленная инструкция по применению одобрена Министерством здравоохранения РФ и опубликована на портале Государственного реестра лекарственных средств.

Екатерина Фадеева, медицинский директор компании «Рош», отметила: «На фоне вызовов COVID-19 регулирующие органы и наша компания продолжают активную работу, чтобы скорее предложить специалистам здравоохранения инновационные и эффективные методы терапии пациентов с наиболее трудно поддающимися лечению типами злокачественных новообразований. Впервые российские пациенты с агрессивным раком печени и метастатической меланомой смогут получить лечение режимом, в котором сочетаются преимущества иммунотерапии и таргетных препаратов. Мы рады этому и нацелены на активную работу с медицинским сообществом, чтобы атезолизумаб был скорее доступен для как можно большего числа пациентов, которым он может помочь».

Атезолизумаб также одобрен для применения у пациентов с определенными формами немелкоклеточного рака легкого и уротелиального рака. Общее количество зарегистрированных показаний к применению атезолизумаба достигло 12 при шести типах злокачественных новообразований.

О препарате атезолизумаб

Атезолизумаб (Тецентрик®) представляет собой моноклональное антитело, направленное на взаимодействие с белком под названием PD-L1. Связываясь с PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и на инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, атезолизумаб предотвращает взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток. Блокируя PD-L1, атезолизумаб нормализует активацию Т-клеток. Препарат обладает потенциалом для использования в качестве основной составляющей в комбинации с препаратами противоопухолевой иммунотерапии, таргетными препаратами и химиотерапией в лечении различных видов рака. В основе разработки атезолизумаба и его клинической программы лежит более глубокое понимание процессов взаимодействия иммунной системы с опухолью и возможностей более эффективного ее использования для борьбы с онкологическим заболеванием. Атезолизумаб одобрен в США, Европейском союзе и Российской Федерации [2] в качестве монотерапии и в комбинации с таргетными препаратами или химиотерапией, при различных формах немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легких, некоторых типах метастатического уротелиального рака, при PD-L1-позитивном метастатическом трижды негативном раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме и меланоме.