

Н.С. БЕСОВА, к.м.н., Т.А. ТИТОВА, В.А. ГОРБУНОВА, д.м.н., профессор, О.О. ГОРДЕЕВА, А.А. ТРЯКИН, д.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ, д.м.н., Р.Ю. НАСЫРОВА, к.м.н., А.А. РУМЯНЦЕВ, Е.А. ВОРОШИЛОВА, к.м.н., Е.В. АРТАМОНОВА, д.м.н.
 Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ПРИМЕНЕНИЕ РАМУЦИРУМАБА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

Ангиогенез является важной мишенью, а антиангиогенные препараты – перспективным направлением противоопухолевой терапии. Рамуцирумаб – антиангиогенный препарат, являющийся антителом к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2). В апреле 2014 г. на основании результатов исследований REGARD и RAINBOW препарат был рекомендован FDA в качестве второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (РЖ) в монорежиме или в комбинации с паклитакселом.

В статье представлены результаты применения рамуцирумаба во 2-й линии лечения больных диссеминированным РЖ. С апреля 2017 г. по 20.09.17 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение рамуцирумабом было проведено 40 больным: в монорежиме – 8 больным, в комбинации с паклитакселом – 26. Медиана выживаемости без прогрессирования процесса (МВБП) и медиана общей выживаемости (МОВ) больных на монотерапии составили 1,8 и 7,6 мес. соответственно, для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом МВБП составила 5,02 мес., МОВ не достигнута. Переносимость лечения была удовлетворительной. Полученные данные сопоставимы с результатами международных исследований REGARD и RAINBOW.

Ключевые слова: диссеминированный рак желудка, вторая линия лечения, рамуцирумаб.

N.S. BESOVA, PhD in medicine, T.A. TITOVA, V.A. GORBUNOVA, MD, Prof., O.O. GORDEEVA, A.A. TRYAKIN, MD, A.V. SNEGOVOY, MD, R.Yu. NASYROVA, PhD in medicine, A.A. RUMYANTSEV, E.A. VOROSHILOVA, PhD in medicine, E.V. ARTAMONOVA, MD
 Blokhin Russian Cancer Research Centre, Ministry of Health, Moscow

REAL-LIFE CLINICAL UTILITY OF RAMUCIRUMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED GASTRIC ADENOCARCINOMA: PRELIMINARY REVIEW OF THE EXPERIENCE OF BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTRE

Angiogenesis has become an important target in the treatment of solid tumors and anti-angiogenic agents are a promising approach to cancer therapy. Ramucirumab, an anti-angiogenic agent specifically targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2). In April 2014, the FDA approved ramucirumab as a single agent or in combination with paclitaxel for treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC) that has progressed on or after prior fluoropyrimidine – or platinum-containing chemotherapy based on data of REGARD and RAINBOW trials.

We evaluated the progression free (PFS), overall survival (OS) and safety of ramucirumab in patients (pts) with advanced GC in routine clinical practice. From June 2016 to 20 Sep 2017 40 pts with advanced GC were treated with ramucirumab in the second line treatment as single agent (8 pts) or in combination with paclitaxel (26 pts) in N.N. Blokhin National medical research center of oncology.

Median PFS (MPFS) and median OS (MOS) was 1,8 and 7,6 mons for monotherapy group. For combination group MPFS was 5,02 mons, MOS was not reached. Ramucirumab had an acceptable safety profile. Our data are similar to the data of REGARD and RAINBOW trials.

Keywords: advanced gastric cancer, second line treatment, ramucirumab.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, в структуре онкологической заболеваемости рак желудка занимает четвертое место у мужчин и пятое место у женщин, в структуре смертности от онкологических заболеваний – третье и пятое места соответственно [1]. В России в 2015 г. было диагностировано 37717 новых случаев рака желудка, что составляет 7,9% всех злокачественных заболеваний у мужчин и 5,2% – у женщин [2]. В большинстве случаев данная форма рака выявляется на поздних стадиях (III стадия – 23,6%; IV стадия – 40,3% [3]), что обуславливает высокую смертность от этого заболевания в России (11,1% случаев в структуре смертности от рака для мужчин и 9,3% для женщин [2]) с летальностью на первом году после постановки диагноза 48,5% [3].

Основным методом лечения диссеминированных форм рака желудка является лекарственная терапия. Современные режимы химиотерапии первой линии позволяют не только увеличить продолжительность жизни больных (до медианы 7–11 мес.), но и на протяжении длительного времени обеспечить пациентам удовлетворительное состояние. Признанным стандартом первой линии лечения являются разнообразные комбинации фторпиримидинов с препаратами платины, к которым в определенных случаях возможно добавление доцетаксела. Комбинация химиотерапии 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. [4].

При прогрессировании болезни в идеале всем больным может быть назначена лекарственная терапия второй линии. Однако анализ клинических исследований эффективности первой линии лечения больных диссеминированным раком желудка показывает, что доля пациентов, получивших вторую линию лечения, колеблется от 14% в исследовании REAL-2 [5] до 75% в исследовании SPIRITS [6], в повседневной практике – около 45% [7].

История развития химиотерапии второй линии начинается с 2009 г., когда впервые были доложены, а позже и опубликованы [8] результаты небольшого рандомизированного исследования по сравнению эффективности иринотекана и оптимальной симптоматической терапии. Применение иринотекана во второй линии лечения статистически достоверно увеличило медиану ОВ больных с 2,4 до 4,0 мес. ($p = 0,012$).

Схожие результаты были получены и для монотерапии доцетакселом [9].

Последующие сравнительные исследования показали равную эффективность иринотекана, доцетаксела и паклитаксела (в режиме еженедельного введения) при распространенном раке желудка, резистентном к комбинации фторпиримидинов и препаратов платины [10, 11].

Таким образом, была доказана целесообразность проведения второй линии лечения большим диссеминированным раком желудка и ее вклад в увеличение продолжительности жизни пациентов и контроль симптомов заболевания.

Важная роль в опухолевой прогрессии принадлежит неоангиогенезу. Ангиогенез в нормальных тканях обеспечивает репродукцию, развитие и репарацию тканей. В опухолевой ткани формируется патологическая, функционально неполноценная сосудистая сеть, которая не обеспечивает адекватную доставку кислорода, что усугубляет гипоксию, постоянно стимулируя выработку сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и гиперэкспрессию рецепторов к нему (VEGFR) в ткани опухоли. Показано, что высокие уровни VEGF и VEGFR коррелируют с ускорением темпа роста опухоли, увеличением ее метастатического потенциала и являются негативным фактором прогноза выживаемости больных. Ключевая роль в неоангиогенезе принадлежит VEGFR-2 [12].

Как показали доклинические исследования, ингибирование VEGF, VEGFR-2 или их сигнальных путей приводит к подавлению роста опухоли [13].

Экспериментальные данные были подтверждены в клинических испытаниях рамуцирумаба.

Рамуцирумаб – моноклональное антитело, которое селективно с высокой степенью аффинности связывается с VEGFR-2, блокируя, таким образом, соединение всех лигандов VEGF с этой мишенью [14, 15].

Согласно результатам I фазы клинических испытаний дозолимитирующими видами токсичности рамуцирумаба при еженедельном введении в дозе от 2 до 16 мг/кг являются артериальная гипертензия (при дозах 10 мг/кг/нед и 16 мг/кг/нед) и тромбоз глубоких вен при дозе 16 мг/кг/нед, максимально переносимая доза – 13 мг/кг/нед. При введении рамуцирумаба в дозе 6–10 мг/кг каждые 2 недели или в дозе 15–20 мг/кг каждые 3 недели дозолимитирующих видов токсичности не было отмечено, максимально переносимая доза не была определена. Период полувыведения рамуцирумаба в равновесном состоянии при введении 1 раз в 2 недели в дозах 8–16 мг/кг колеблется от 200 до 300 часов (8,3–12,5 сут.) [14].

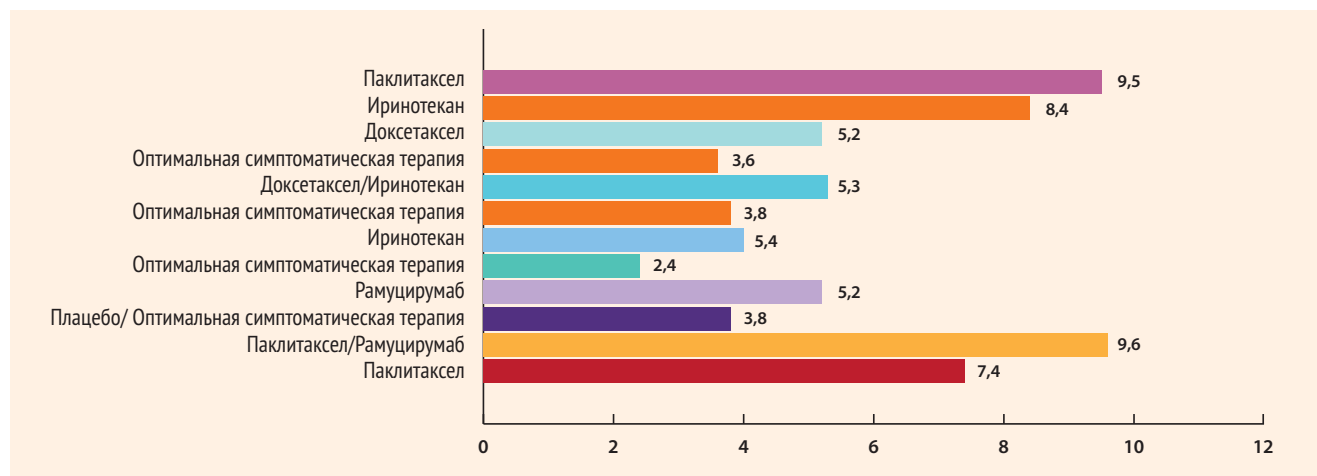
Для дальнейших клинических исследований был рекомендован 2-недельный режим введения препарата по 6–8 мг/кг.

В двух международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы REGARD [16] и RAIBOW [17] доказана клиническая эффективность рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка как в монотерапии по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [16], так и в комбинации с паклитакселом по сравнению с одним паклитакселом [17].

Главной целью обоих исследований являлось увеличение продолжительности жизни больных в результате применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка.

В исследовании REGARD применение рамуцирумаба по сравнению с оптимальной симптоматической терапией

Рисунок 1. Медианы ОВ больных диссеминированным раком желудка на второй линии лечения по данным рандомизированных исследований [18]



увеличило медиану ОВ больных с 3,8 до 5,2 мес. ($p = 0,047$), медиану выживаемости без прогрессирования процесса (ВБП) – с 1,3 до 2,1 мес. ($p < 0,001$).

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом по сравнению с монотерапией паклитакселом в исследовании RAINBOW позволила увеличить медиану ОВ больных с 7,4 до 9,6 мес. ($p = 0,017$), медиану ВБП – с 2,9 до 4,4 мес. ($p < 0,001$), а также повысить объективный эффект – с 16 до 28%.

Полученные данные вполне сопоставимы с результатами применения цитостатиков во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (рис. 1).

В апреле 2014 г. на основании результатов исследований REGARD и RAINBOW рамуцирумаб был рекомендован FDA для лечения больных диссеминированным РЖ в монорежиме или в комбинации с паклитакселом в качестве терапии 2-й линии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» в рамках программы безвозмездной передачи препарата рамуцирумаб для пациентов по жизненным показаниям с июня 2016 г. по 20.09.2017 г. проведено лечение 59 больным, из которых рамуцирумаб во 2-й линии лечения был назначен 40 больным, в 3–4-й линиях – 19.

Во 2-й линии лечения терапия рамуцирумабом в монорежиме по 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней была проведена 7 пациентам, рамуцирумабом по 8 мг/кг 1 раз в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней в комбинации с паклитакселом (по 80 мг/м² в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней) – 26, в комбинации с двухкомпонентными режимами (иринотекан/оксалиплатин + 5-ФУ/лейковорин) – 6.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом курсе в соответствии с международными стандартами [19], оценка эффективности – каждые 2 курса согласно критериям RECIST v.1.1 [20].

Целью настоящего анализа является оценка специфичной токсичности рамуцирумаба, а также оценка ВБП болезни и ОВ больных, получивших хотя бы один 28-дневный цикл рамуцирумаба в монорежиме и в комбинации с паклитакселом во второй линии лечения диссеминированного рака желудка.

Выживаемость больного без прогрессирования болезни определялась как временной интервал с момента начала ХТ 1-й линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость больного определялась как временной интервал с момента начала ХТ 1-й линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

В таблице 1 представлены некоторые исходные клинические характеристики больных.

Большинство больных, которым был назначен рамуцирумаб, имели симптомный (у 67,5% ECOG 1 или 2), агрессивно текущий (у 84,2% время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии – менее 6 мес., у 70% – низкодифференцированный или перстневидноклеточный рак желудка с обширной диссеминацией (у 42,5% – наличие 3 и более зон метастазирования, у 62,5% – перитонеальные метастазы).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

1. Оценка переносимости лечения.

Токсичность лечения оценена у всех 40 больных (табл. 2).

В целом лечение рамуцирумабом пациенты переносили хорошо. Побочные эффекты, зарегистрированные в процессе лечения, в основном характеризовались легкой и умеренной степенью тяжести. Тяжелые побочные эффекты фиксировались относительно редко.

Наиболее частым побочным эффектом рамуцирумаба была артериальная гипертензия, отмеченная в 42,5% случаев. У подавляющего числа больных гипертензия была

Таблица 1. Характеристика больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения

| Клинические характеристики | | Рамуцирумаб в монорежиме (n = 8) | Рамуцирумаб+ паклитаксел (n = 26) | Все больные (n = 40) |
|--|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Пол | мужской | 4 (50%) | 20 (76,9%) | 28 (70%) |
| | женский | 4 (50%) | 6 (23,1%) | 12 (30%) |
| ECOG | 0 | 1 (12,5%) | 10 (38,5%) | 13 (32,5%) |
| | 1 | 6 (75%) | 12 (46,2%) | 21 (52,5%) |
| | 2 | 1 (12,5%) | 4 (15,4%) | 6 (15%) |
| Время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии | < 6 мес. | 8 (100%) | 23 (88,2%) | 34 (84,2%) |
| | ≥ 6 мес. | 0 (0%) | 3 (11,4%) | 6 (15,8%) |
| Локализация первичной опухоли | желудок | 5 (62,5%) | 15 (57,7%) | 25 (62,5%) |
| | кардиоэзофагеальный переход | 3 (37,5%) | 11 (42,3%) | 15 (37,5%) |
| Наличие первичной опухоли | есть | 3 (37,5%) | 16 (61,6%) | 23 (57,5%) |
| | нет | 5 (62,5%) | 10 (38,4%) | 17 (42,5%) |
| Степень дифференцировки опухоли | высокая и умеренная | 2 (25%) | 7 (26,9%) | 12 (30%) |
| | низкая | 3 (37,5%) | 7 (26,9%) | 10 (25%) |
| | перстневидно клеточный | 3 (37,5) | 12 (46,2%) | 18 (45%) |
| Число зон метастазирования | 0--2 | 5 (62,5%) | 23 (50%) | 21 (52,5%) |
| | 3 и более | 3 (37,5%) | 23 (50%) | 19 (42,5%) |
| Метастазы по брюшине | есть | 4 (50%) | 17 (65,4%) | 25 (62,5%) |
| | нет | 4 (50%) | 9 (34,6%) | 15 (37,5%) |

Таблица 2. Специфичность токсичности рамуцирумаба в монотерапии и в комбинациях во 2-й линии лечения больных диссеминированным раком желудка

| Вид токсичности | Рамуцирумаб n = 8 (%) | | Паклитаксел + рамуцирумаб n = 26 (%) | | Все больные n = 40 (%) | |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| | Любая степень тяжести | Степень тяжести ≥3 | Любая степень тяжести | Степень тяжести ≥3 | Любая степень тяжести | Степень тяжести ≥3 |
| Артериальная гипертензия | 4 (50%) | 0 | 8 (30%) | 2 (7,7%) | 17 (42,5%) | 2 (5%) |
| Кровотечение, кровоточивость | 0 | 0 | 6 (23%) | 3 (11,5%) | 6 (15%) | 3 (2,5%) |
| Артериальный тромбоз | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Венозный тромбоз | 0 | 0 | 2 (7,69%) | 1 (3,84%) | 3 (7,5%) | 1 (2,5%) |
| Протеинурия | 0 | 0 | 2 (7,69%) | 0 | 3 (7,5%) | 0 |
| Инфузионные реакции | 0 | 0 | 4 (15,38%) | 0 | 5 (12,5%) | 0 |

Рисунок 2. Выживаемость больных без прогрессирования болезни на фоне терапии рамуцирумабом в монорежиме во 2-й линии лечения

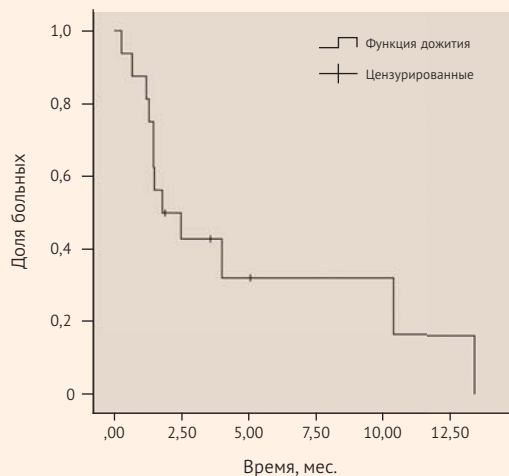


Рисунок 3. Общая выживаемость больных на фоне терапии рамуцирумабом в монорежиме во 2-й линии лечения

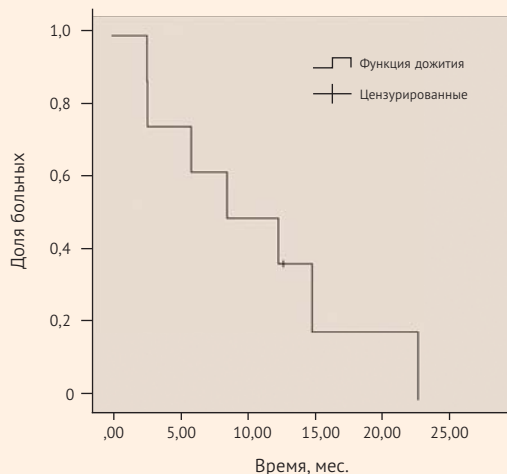


Рисунок 4. Выживаемость больных без прогрессирования болезни на фоне терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения

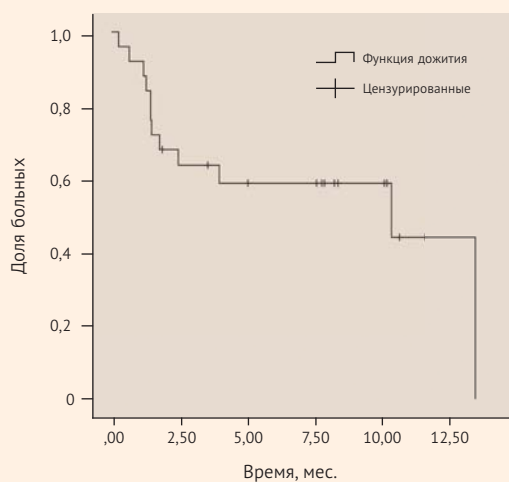


Рисунок 5. Общая выживаемость больных на фоне терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения

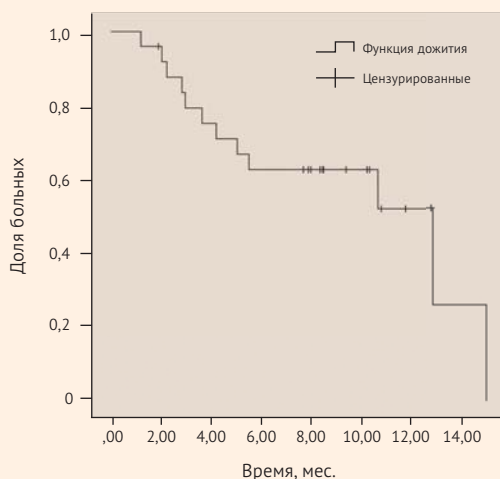


Рисунок 6. Кривая ВБП всех больных, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения

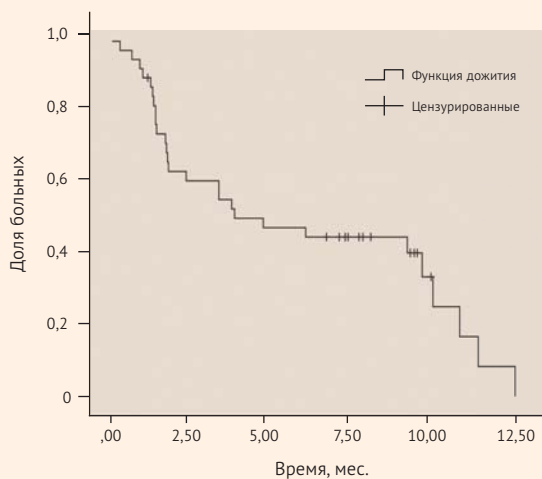
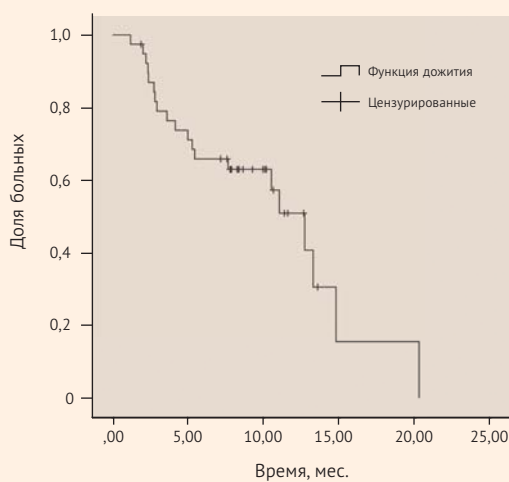


Рисунок 7. Кривая ОВ всех больных, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения



легкой и умеренной степени тяжести и контролировалась антигипертензивными препаратами. Выраженная гипертензия была отмечена только у 2 пациентов, однако после коррекции артериального давления лечение было продолжено. Желудочно-кишечное кровотечение 3-й степени тяжести на фоне терапии рамуцирумабом было зафиксировано у 3 больных, у 1 из которых лечение было прекращено, остальным двум пациентам было продолжено введение рамуцирумаба в редуцированной дозе. Венозные тромбозы были зарегистрированы у 3 больных, в связи с чем дальнейшее лечение проводилось на фоне антикоагулянтной терапии, причем кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии не было отмечено ни у одного больного.

2. Оценка выживаемости больных.

2.1. Рамуцирумаб в монорежиме.

Монотерапия рамуцирумабом во второй линии лечения была проведена 8 больным. Два пациента погибли от прогрессирования болезни после 1 курса лечения.

пациентов. Медиана ВБП составила 5,027 мес. [95% ДИ 0–10,57] (рис. 4). Медиана ОВ не достигнута (рис. 5).

При медиане наблюдения за больными 7,53 мес. медиана ОВ составила 12,682 [95% ДИ 5,08–20,276].

У 9 (34,6%) больных в результате лечения рамуцирумабом и паклитакселом достигнута частичная регрессия опухоли. Медиана ВБП данной когорты пациентов составила 10,3 мес., медиана ОВ – 14,75 мес.

Данные по выживаемости всей группы больных, получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения, представлены на рисунках 6 и 7.

Медианы ВБП и ОВ составили 5,02 мес. [95% ДИ 0,8–9,4] и 12,6 мес. [95% ДИ 9,5–15,8] соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленный нами опыт применения рамуцирумаба в клинической практике свидетельствует о хорошей переносимости препарата, специфические побочные эффекты

Таблица 3. Специфические побочные эффекты (ПЭ) рамуцирумаба по данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и международных исследований

| Побочный эффект (ПЭ) | Степень ПЭ | НМИЦ онкологии (n = 59) | Исследование REGARD (n = 236) | Исследование RAINBOW (n = 327) |
|---------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Артериальная гипертензия | любая | 42,5% | 16% | 25% |
| | ≥ 3 | 5% | 8% | 15% |
| Кровотечение | любая | 15% | 13% | 42,2% |
| | ≥ 3 | 7,5% | 3% | 4,2% |
| Протеинурия | любая | 7,5% | 3% | 17% |
| | ≥ 3 | 0 | <1% | 1% |
| Венозные тромбозы | любая | 7,5% | 5,5% | 5,5% |
| | ≥ 3 | 2,5% | 2,5% | 3,3% |
| Инфузионные реакции | любая | 12,5% | 0,4% | 5,8% |
| | ≥ 3 | 0 | 0,4% | 0,6% |
| Гастроинтестинальные перфорации | любая | 0 | 0,8% | 1,2% |
| | ≥ 3 | 0 | 0,8% | 1,2% |

На рисунке 2 представлен график ВБП всех 8 больных, медиана составила 1,80 мес. [95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–3,02 мес.].

На момент анализа умерло 7 из 8 пациентов. График ОВ больных представлен на рисунке 3.

Медиана ОВ составила 7,622 мес. [95% ДИ 1,552–13,693].

3.2.2. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом.

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения была назначена 26 больным. В оценку выживаемости включено 26 пациентов.

К моменту проведения анализа у 16 пациентов зарегистрировано прогрессирование процесса, 9 продолжают лечение, погибли от прогрессирования заболевания 12

которого в целом соответствуют доложенным в клинических исследованиях (табл. 3).

Наиболее частым отмеченным нами побочным эффектом рамуцирумаба явилась артериальная гипертензия, однако тяжелая гипертензия, не послужившая причиной прекращения лечения, была зафиксирована только у 5%. Однако 32,2% больных получали лечение рамуцирумабом в 3-й или 4-й линии терапии.

Обращает на себя внимание более высокая частота кровотечений 3-й степени тяжести, зафиксированная нами в 7,5% случаев, что отчасти может быть следствием обширной распространенности процесса и предшествующего лечения.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. Так, основными критериями включения пациентов в исследования REGARD и RAINBOW, помимо наличия морфологически верифицированной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода и проведения 1-й линии лечения платино- или фторпиримидин-содержащими режимами, являлись хороший функциональный статус больного, соответствующий оценке 0–1 по шкале ECOG, регистрация прогрессирования процесса на фоне 1-й линии лечения или в течение 4 месяцев после введения последней дозы химиопрепарата по поводу диссеминированного процесса (в течение 6 месяцев после окончания адъювантной химиотерапии). Не включали больных, в анамнезе которых фиксировались любые артериальные тромбоэмболии, включая инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, эпизоды транзиторных ишемических атак, цереброваскулярных нарушений в течение последних 6 месяцев перед рандомизацией или наличие гастроинтестинальных кровотечений 3-й и более степени тяжести, венозных тромбозов на протяжении последних 3 месяцев и плохо контролируемая гипертензия.

Подобный подход, с одной стороны, обеспечивает однородность клинических характеристик пациентов, исключает участие больных с высоким риском развития летальных осложнений лечения, но, с другой стороны,

проводит селекцию, включая в клиническое исследование пациентов с наиболее благоприятным прогнозом.

В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии.

Многофакторный анализ объединенных данных двух международных исследований REGARD и RAINBOW показал, что независимыми неблагоприятными факторами прогноза выживаемости больных, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения, являются следующие исходные клинические характеристики пациентов: наличие перитонеальных метастазов, соматический статус 1 по шкале ECOG, время до прогрессирования процесса с момента начала 1-й линии лечения менее 6 месяцев, низкая дифференцировка опухоли и наличие первичного очага, хотя в однофакторном анализе в их число входили еще число зон метастазирования 3 и более, потеря веса в течение последних 3 месяцев 10% и более, продолжительность времени с момента постановки диагноза 9 и более месяцев, масса больного менее 60 кг, диффузный подтип по классификации Лаурена [21].

В соответствии с результатами анализа мы сопоставили исходные клинические характеристики больных диссеминированным раком желудка (прогностически значимые выделены жирным шрифтом), получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, с аналогичными характеристиками больных, получивших рамуцирумаб в рамках международных исследований (табл. 4).

Таблица 4. Клинические факторы неблагоприятного прогноза выживаемости больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб в монорежиме и в комбинации с паклитакселом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в рамках международных клинических исследований

| Исходные характеристики | | НМИЦ онкологии (n = 40) | REGARD (n = 238) | RAINBOW (n = 330) |
|---|-----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|
| | | % больных | % больных | % больных |
| Перитонеальные метастазы | есть | 62,5 | 27 | 49 |
| | нет | 37,5 | 73 | 51 |
| ECOG | 0 | 32,5 | 28 | 35 |
| | 1 | 52,5 | 72 | 65 |
| | 2 | 15 | 0 | 0 |
| Время до прогрессирования болезни на 1-й линии химиотерапии | < 6 мес. | 84,2 | 65 | 76 |
| | ≥ 6 мес. | 15,8 | 34 | 24 |
| Степень дифференцировки опухоли | высокая и умеренная | 30 | Не указано | 37 |
| | низкая | 70 | Не указано | 56 |
| Наличие первичной опухоли | есть | 57,5 | 73 | 63 |
| Локализация первичной опухоли | желудок | 62,5 | 75 | 80 |
| | кардиоэзофагеальный переход | 37,5 | 25 | 20 |
| Число зон метастазирования | 0–2 | 52,5 | 68 | 63 |
| | 3 и более | 42,5 | 32 | 37 |



РАК ЖЕЛУДКА: СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РОССИИ

Каждый год

регистрируется
более **35 000**

новых случаев
рака желудка¹

Умирает более
21 800 пациентов,
страдающих раком желудка

Каждый день

более **100** человек
узнают, что они
больны раком
желудка

Умирает более
60 человек,
которым поставили диагноз
«рак желудка»

Каждый час

рак желудка
выявляется
у **4-х пациентов**

Умирают
3 пациента

¹«Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г.»
под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой

Lilly

ООО «Лилли Фарма»
123112, Москва, Пресненская наб., д.10
Тел.: +7 (495) 258 50 05

ONCO-EM-3379-2017-09-11


Таблица 5. Результаты лечения больных диссеминированным раком желудка рамуцирумабом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в международных исследованиях

| | Рамуцирумаб в монорежиме | | Рамуцирумаб + паклитаксел | |
|------------|--------------------------|--------|---------------------------|---------|
| | НМИЦ | REGARD | НМИЦ | RAINBOW |
| МВБП, мес. | 1,8 | 2,1 | 5,02 | 4,4 |
| МОВ, мес. | 7,6 | 5,2 | Не достигнута | 9,6 |

Из трех представленных групп пациентов больные НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина характеризуются наименее благоприятным прогнозом. Несмотря на это, а также на огромную численную разницу лечебных групп, полученные нами предварительные результаты лечения

близки к данным международных исследований и для наглядности представлены в *таблице 5*.

Несмотря на то что значение медианы ВБП наших больных на фоне монотерапии рамуцирумабом несколько (1,8 мес.) меньше, чем в исследовании REGARD, медианы общей продолжительности жизни сопоставимы. При лечении рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом предварительный анализ выживаемости наших больных показал, что она не уступает исследованию RAINBOW ни по медиане ВБП, ни по медиане ОВ. Наиболее высокие результаты получены при достижении объективного эффекта лечения: медиана ВБП – 10,3 мес., медиана ОВ – 14,75 мес.

Таким образом, анализ результатов применения рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике подтверждает данные международных исследований. 

ЛИТЕРАТУРА

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(Issue 2): fmi-fmii, 83–162. DOI: 10.3322/caac.21262.
- Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИ П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017 г.
- 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.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36–46.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 215–21.
- Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, et al. Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies. *PLoS ONE*, 2014(9): e108940. doi:10.1371/journal.pone.0108940.
- Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 2011, 47: 2306–2314. [PMID: 21742485 DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002].
- Ford H, Marshall A, Wadley J, Coxon FY, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 78–86. [PMID: 24332238 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7].
- Kang JH, Lee SI, Lim do H, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 1513–1518. [PMID: 22412140 DOI: 10.1200/JCO.2011.39.4585].
- Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. 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. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(35): 4438–4444. [PMID: 24190112 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5805].
- Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N, et al. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrev-onc.2015.09.004>
- Tian S, Quan H, Xie C, Guo H, Lü F, Xu Y et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci.*, 2011, 102(7): 1374–80.
- Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(5): 780–7.
- Lu D et al. Tailoring in vitro selection for a picomolar affinity human antibody directed against vascular endothelial growth factor receptor 2 for enhanced neutralizing activity. *J Biol Chem*, 2003, 278(44): 43496–43507.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Taberero J. 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: 31–39. [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5].
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1224–1235. [PMID:25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6].
- Young K, Smyth E and Chau I. Ramucirumab for advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Ther Adv Gastroenterol*, 2015, 8(6): 373–383. DOI: 10.1177/1756283X15592586.
- Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v4.02. 2009. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40 (accessed Sept 15, 2009)].
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 205–16.
- Fuchs CS, Muro K, Tomasek J, Van Cutsem E, Cho JY, Oh S-C, Safran H, Bodoky G, Chau I, Shimada Y, Al-Batran S-E, Passalacqua R, Ohtsu A, Emig M, Ferry D, Chandrawansa K, Hsu Y, Sashegyi A, Liepa AM, Wilke H. 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. [<https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e16> pISSN 2093-582X•eISSN 2093-5641].