

Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами

ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н.С. БЕСОВА¹, Т.А. ТИТОВА¹, Д.Л. СТРОЯКОВСКИЙ², Е.В. ПЕРМИНОВА², С.Г. БАГРОВА¹, Е.С. ОБАРЕВИЧ¹, В.А. ГОРБУНОВА¹, Е.В. АРТАМОНОВА¹, И.С. СТИЛИДИ¹

¹ 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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»: 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, стр. 27

Информация об авторах:

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

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

Строяковский Даниил Львович – д.м.н., заведующий отделением химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(916) 612-20-28; e-mail: sdaniel@mail.ru

Перминова Евгения Викторовна – врач отделения химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7(909) 965-33-71; e-mail: eperminova@gmail.com

Багрова Светлана Геннадьевна – к.м.н., 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) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Обаревич Екатерина Сергеевна – 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; тел.: +7(963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

Горбунова Вера Андреевна – д.м.н., профессор, ведущий 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(925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

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

Стилиди Иван Сократович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-11-14; e-mail: info@ronc.ru

РЕЗЮМЕ

Введение: рамуцирумаб в монотерапии или в комбинации с паклитакселом является стандартом лекарственной терапии 2-й линии при диссеминированном раке желудка (дРЖ). В клинических исследованиях II фазы показана высокая эффективность режимов химиотерапии на основе иринотекана и фторпиримидинов во второй линии лечения больных дРЖ. Целью нашего исследования является оценка эффективности комбинации рамуцирумаба с FOLFIRI/XELIRI в качестве терапии 2-й линии при дРЖ. **Методы:** в исследование были включены пациенты с дРЖ с зарегистрированным прогрессированием болезни во время терапии 1-й линии или в течение 4 месяцев после ее завершения. Больные получали рамуцирумаб в комбинации с FOLFIRI (8 мг/кг в 1-й день каждого цикла) или в комбинации с XELIRI (8 мг/кг в 1-й, 8-й дни каждого цикла). Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными точками – частота достижения контроля болезни (КБ) и переносимость. **Результаты:** с сентября 2015 г. по апрель 2019 г. в исследование включено 39 пациентов, оценено 38. Медиана количества циклов, проведенных одному больному, – 9 (от 2 до 22). При медиане наблюдения 7,5 месяца медиана ВБП (МВБП) составила 7,6 месяца (95% ДИ: 6,6–8,5), медиана общей выживаемости (МОВ) не достигнута. Объективный эффект (ОЭ) составил 17,9%, стабилизация болезни – 74,4%, таким образом, контроль болезни достигнут у 92,3% больных. Токсичность 3–4-й степени была представлена анемией (2,6%), нейтропенией (18,4%) и диареей (4,3%). Наиболее частыми видами специфической токсичности любой степени были гипертензия (42,1%), кровотечения (26,3%), протеинурия (15,7%) и тромбозы (26,3%). Перфорация полого органа была зафиксирована у 2 пациентов (5,3%). Летальных исходов, связанных с лечением, не зарегистрировано. **Заключение:** рамуцирумаб в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами демонстрирует высокую активность и управляемый профиль токсичности во 2-й линии лекарственной терапии пациентов с дРЖ.

Ключевые слова: рамуцирумаб, рак желудка, иринотекан, фторпиримидины, аденокарцинома, вторая линия лечения

Results of the use of ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines

IN THE SECOND-LINE CHEMOTHERAPY FOR DISSEMINATED GASTRIC CANCER

Natalia S. BESOVA¹, Tatiana A. TITOVA¹, Daniil L. STROYAKOVSKY², Evgenia V. PERMINOVA², Svetlana G. BAGROVA¹, Ekaterina S. OBAREVICH¹, Vera A. GORBUNOVA¹, Elena V. ARTAMONOVA¹, I.S. STILIDI¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation:

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow City Cancer Hospital No 62 of the Moscow Department of Health»: 143423, Russia, Moscow region, Krasnorgorsky District, Stepanovskoe Settlement, Istra Township, Bldg. 27

Author credentials:

Besova Natalia Sergeevna – Cand. of Sci. (Med.); Senior Researcher, 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

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

Stroyakovskiy Daniil Lvovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow City Cancer Hospital No 62 of the Moscow Department of Health»; tel.: +7(916) 612-20-28; e-mail: sdaniel@mail.ru

Perminova Evgenia Viktorovna – Physician, Chemotherapy Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «Moscow City Cancer Hospital No 62 of the Moscow Department of Health»; tel.: +7(909) 965-33-71; e-mail: eperminova@gmail.com

Bagrova Svetlana Gennadiyevna – Cand. of Sci. (Med.); Researcher, 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) 170-98-03; e-mail: s.bagrova@mail.ru

Obarevich Ekaterina Sergeevna – 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(963) 652-17-22; e-mail: obarevich@list.ru

Gorbunova Vera Andreevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher,

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(925) 740-37-18; e-mail: veragorbounova@mail.ru

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

Stilidi Ivan Sokratovich – Associate of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 324-11-14; e-mail: info@ronc.ru

ABSTRACT

Background: Several studies show that the combination chemotherapy with ramucirumab allows to improve the treatment results of advanced gastric cancer (GC). Irinotecan with fluoropyrimidines is own of the second line chemotherapy options for these patients. As angiogenesis inhibitors can enhance the efficacy of chemotherapy, we investigated the combination of irinotecan and fluoropyrimidines with ramucirumab in metastatic GC. **Methods:** Eligible patients had advanced morphologically verified GC and disease progression during or within 4 months following first-line therapy. They received FOLFIRI plus ramucirumab (8 mg/kg on day 1) or XELIRI in combination with ramucirumab (8 mg/kg on days 1 and 8). The primary end point was progression-free survival (PFS). Secondary end-points were disease control rate (DCR) and safety. **Results:** Between September 2015 and April 2019, 39 patients (pts) were enrolled and 38 were evaluated for efficacy and toxicity. Median number of cycles was 9 (2-20). Seven patients achieved a partial response (PR) for an overall response rate of 17.9%. A total of 29 (74.4%) patients had stable disease (SD) for a DCR of 92.3%. With a median follow up 7,5 months, median PFS was 7.58 months (95% CI 6.6-8.5) and the median OS has not yet been reached. Median duration of PR response was 8,7 months (4,11-10,94+) and median duration of SD was 4,14 months (1,84-11,99+). The main treatment-related grade 3 or 4 adverse events were neutropenia (7/38; 18.4%), anemia (1/38; 2.6%) and diarrhea (2/38; 4.3%). The most frequent adverse events of special interest (AESIs) any grade were hypertension (16/38; 42.1%), bleeding/hemorrhage (10/38; 26.3%), proteinuria (6/38; 15.7%) and venous thromboembolic events (10/38; 26.3%). Gastrointestinal perforation developed in two patients (2/38; 5.3%). No treatment-related deaths occurred. **Conclusion:** In our research ramucirumab with irinotecan and fluoropyrimidines demonstrate the high activity and a manageable safety profile in patients with pre-treated metastatic GC

Keywords: ramucirumab, gastric cancer, irinotecan, fluoropyrimidine adenocarcinoma, second line treatment

For citing: Besova N.S., Titova T.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Bagrova S.G., Obarevich E.S., Gorbunova V.A., Artamonova E.V., Stilidi I.S. Results of the use of ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 100-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-100-109>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, среди онкологических заболеваний РЖ занимает 5-е место по заболеваемости (4-е – у мужчин, 7-е – у женщин) и 3-е место по смертности (3-е – у мужчин, 5-е – у женщин) [1]. Пятилетняя выживаемость больных при диссеминированном процессе не превышает 5% [2].

Основой современной химиотерапии 1-й линии является комбинация производных платины и фторпиримидинов с возможным добавлением таксанов или антрациклинов. Эффективная комбинированная химиотерапия не только уменьшает объем и тормозит развитие опухолевого процесса, но и контролирует симптомы заболевания, что позволяет больным длительно сохранять хороший функциональный статус даже при прогрессировании болезни и делает возможным проведение последующих линий лечения.

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение продолжительности жизни больных. Стандартной является монотерапия препаратами, не входившими в состав первой линии лечения: иринотеканом, доцетакселом, паклитакселом, эффективность которых одинакова [3–6]. Еще одним стандартом второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка (ДРЖ) стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа рамуцирумаб как в монорежиме, так и в комбинации с паклитакселом [7, 8]. Причем его комбинация с паклитакселом более эффективна, чем монотерапия паклитакселом. Сводные результаты клинического исследования рамуцирумаба представлены в *таблице 1*.

Однако применение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом лимитировано нейротоксичностью платиновых производных в составе первой линии лечения, которая фиксируется у 55–83% больных, причем у 8–9% – 3-й степени [9, 10], а также возможным снижением ее эффективности в случае развития резистентности опухоли к

● **Таблица 1.** Результаты клинических исследований рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

● **Table 1.** The results of clinical studies of ramucirumab in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer

	REGARD (Fuchs C.S., et al., 2014)		RAINBOW (Wilke H., et al., 2014)	
	Оптимальная симптоматическая терапия	Рамуцирумаб	Паклитаксел	Паклитаксел + рамуцирумаб
МВБП *, мес.	1,3	2,1	2,9	4,4
МОВ **, мес.	3,8	5,2	7,4	9,6

* Медиана выживаемости больных без прогрессирования болезни.

** Медиана общей выживаемости больных.

режиму 1-й линии с включением доцетаксела. Препаратом выбора в подобных случаях становится иринотекан, эффективность которого в монорежиме доказана в нескольких рандомизированных исследованиях. [3, 5, 6, 11].

Одной из наиболее популярных схем второй линии лечения является комбинация иринотекана с лейковорином и 5-фторурацилом (5-ФУ) в инфузионном режиме (FOLFIRI), результаты изучения которой в рамках II фазы клинических исследований представлены в литературе. По данным различных авторов, применение режима FOLFIRI после 1-й линии лечения препаратами платины в комбинации с фторпиримидинами и в ряде исследований – таксанами позволяет добиться МВБП от 2,2 до 3,98 мес., МОВ – от 6,2 до 7,73 мес. [12–16]. О целесообразности включения фторпиримидинов во 2-ю линию лечения свидетельствует небольшое рандомизированное исследование II фазы, в котором показано, что в случае прогрессирования болезни на фоне или в течение 6 месяцев после окончания первой линии лечения цисплатином в комбинации с S1 или капецитабином добавление S1 к доцетакселу по сравнению с доцетакселом в монорежиме статистически значимо ($p = 0,034$) увеличивает МВБП с 1,3 до 2,7 мес. [17]. В настоящее время опубликованы результаты метаанализа [18] и систематического анализа [19], свидетельствующие о том, что при ДРЖ комбинация иринотекана с фторпиримидинами, по сравнению с монотерапией иринотеканом во второй линии лечения, увеличивает ВБП болезни, хотя и без увеличения ОБ.

Режим FOLFIRI при ДРЖ является одним из стандартов первой линии лечения [20], не уступающим по эффективности комбинации эпирубицина с цисплатином и постоянной инфузией 5-ФУ [21].

Эффективность и токсичность рамуцирумаба в комбинации FOLFIRI уже изучена в рандомизированном клиническом исследовании III фазы RAISE во 2-й линии лечения больных диссеминированным колоректальным раком. Добавление рамуцирумаба к режиму FOLFIRI привело к статистически достоверному увеличению как МВБП с 4,5 до 5,7 мес., так и МОВ пациентов с 11,7 до 13,3 мес. без усиления токсичности лечения [22].

Наличие нейротоксичности после химиотерапии 1-й линии, данные об эффективности комбинации FOLFIRI во 2-й линии лечения больных ДРЖ и хорошей переносимости режима FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом во 2-й линии лечения при диссеминированном раке толстой кишки послужили основанием для изучения эффективности и переносимости режима FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом в качестве терапии 2-й линии при ДРЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 39 больных ДРЖ, которые находились на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и Московской городской онкологической больнице №62 Департамента здравоохранения города Москвы с сентября 2015 г. по апрель 2019 г. У всех пациентов была диагностирована HER2-негативная аденокарцинома

желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП) и зарегистрировано прогрессирование болезни на фоне лекарственной терапии 1-й линии или в течение первых 4 месяцев после ее завершения. На момент начала терапии 2-й линии у всех больных была отмечена периферическая полинейропатия: 1-й степени – у 19 человек (48,7%), 2-й степени – у 20 больных (51,2%), которая у 3 пациентов (7,7%) была следствием сахарного диабета, в остальных случаях связана с предшествующей химиотерапией.

Схема лечения представляла собой комбинацию рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами в 2 вариантах: рамуцирумаб 8 мг/кг в 1-й день + FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м²) с повтором каждые 14 дней (n = 33, т. е. 76,9% больных) или рамуцирумаб по 8 мг/кг в 1-й и 8-й дни цикла + XELIRI (иринотекан 200 мг/м², 90 мин, в 1-й день + капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в сутки в 1–14-й дни) с повторяемостью каждый 21-й день (n = 6, т. е. 23,1% пациентов). Лечение продолжали до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществлялась по результатам эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки, по возможности – компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Эффект терапии оценивался согласно критериям RECIST v 1.1 каждые 3 курса у пациентов, получавших терапию в режиме «рамуцирумаб + FOLFIRI», и каждые 2 курса у больных в группе «рамуцирумаб + XELIRI».

Оценка непосредственной токсичности проводимого лечения осуществлялась по шкале токсичности CTC AE v.4.0 на каждом курсе.

Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

Характеристика больных представлена в *таблице 2*.

Следует отметить широкий возрастной диапазон включенных больных (от 26 до 73 лет), большинство (почти 77%) из которых в 1-й линии получало 3-компонентный режим химиотерапии, а также преобладание в характеристике пациентов лечебной группы таких неблагоприятных прогностических факторов, как ECOG = 2 у 12,8%, ECOG = 1 у 74%, наличие первичной опухоли у 66,7% больных, преобладание низкодифференцированного или перстневидноклеточного рака у 79,9%, обширное распространение опухолевого процесса у 59% больных, поражение брюшины в 82% случаев (в 59% – с наличием асцита, в остальных 23% случаев поражение брюшины было доказано при лапароскопии).

Основной части больных (76,9%) в 1-й линии лечения была проведена трехкомпонентная химиотерапия по схемам FLOT и mDCF. Трех из 39 пациентов в связи с тяжестью состояния была назначена монокимиотерапия: 2 – капецитабином и 1 – паклитакселом в еженедельном режиме, с симптоматическим эффектом.

ОЭ на фоне первой линии лечения был достигнут у 19 из 39 больных (48,8%), стабилизация болезни – у 15 (38,5%), МВБП составила 6,4 мес.

Всего 39 пациентам проведено 373 цикла терапии: 325 – по схеме FOLFIRI и 48 – по схеме XELIRI. Медиана количества циклов, проведенных одному больному, – 9 (от 2 до 22 циклов).

Причинами прекращения лечения явились: прогрессирование болезни – у 19 больных (48,7%), перфорация желудка – у 1 (2,6%), ТЭЛА – у 1 (2,6%), побочные эффекты 3-й степени тяжести – у 1 больного (2,6%), и 1 пациент (3,8%) отказался от лечения в связи со стойкой астенией 2-й степени тяжести. На момент обработки данных 16 пациентов (41,0%) продолжали получать лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценена у 38 (97,4%) из 39 пациентов, одному больному оценка эффекта еще не выполнена (*табл. 3*).

● **Таблица 2.** Рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI во 2-й линии лечения при дРЖ. Характеристика больных (n = 39)

● **Table 2.** Ramucirumab + FOLFIRI/XELIRI in the second-line chemotherapy for dGC. Characteristics of patients (n = 39)

Характеристика		Число больных
Возраст, лет	медиана	55
	среднее	53
	диапазон	26–73
Пол	мужчины	19 (48,7%)
	женщины	20 (51,3%)
ЕСО	0	5 (12,8%)
	1	29 (74,4%)
	2	5 (12,8%)
Первичная опухоль	есть	26 (66,7%)
	нет	13 (33,3%)
Локализация опухоли	КЭП	11 (28,2%)
	желудок	28 (71,8%)
Гистологический тип опухоли	высокодифференцированная	4 (10,3%)
	умеренно-дифференцированная	5 (12,8%)
	низкодифференцированная	8 (20,5%)
	перстневидноклеточный рак	22 (56,4%)
Число зон метастазирования	1–2	16 (41,0%)
	3 и более	23 (59,0%)
Зоны отдаленного метастазирования	асцит	23 (59,0%)
	лимфатические узлы	18 (46,2%)
	печень	11 (28,2%)
	брюшина	32 (82,1%)
	легкие	5 (12,8%)
	плеврит	8 (20,5%)
	яичники	7 (17,9%)
кости	2 (5,1%)	
Режим первой линии	монотерапия	3 (7,7%)
	2-компонентный	6 (15,4%)
	3-компонентный (FLOT, mDCF)	30 (76,9%)
Режим второй линии	FOLFIRI	33 (84,6%)
	XELIRI	6 (15,4%)
Медина времени наблюдения, мес.	7,36 (0,33–24,28)	

● **Таблица 3.** Эффективность 2-й линии лечения рамуцирумабом в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами при дРЖ

● **Table 3.** Efficacy of the second-line chemotherapy containing ramucirumab in combination with irinotecan and fluoropyrimidines in dGC

Параметр эффективности	Число больных
Полная регрессия	0
Частичная регрессия	7 (17,9%)
Стабилизация болезни	29 (74,4%)
Контроль роста опухоли	36 (92,3%)
Прогрессирование	2 (5,1%)
Не оценен	1 (2,6%)
Медиана длительности частичной регрессии: 8,7 (4,11–10,94) мес.	
Медиана длительности стабилизации болезни: 4,1 (1,84–11,99) мес.	
Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП): 7,6 мес. (95% ДИ 6,64–8,53)	
6-месячная ВБП	18 (52,6%)
1-годовалая ВБП	3 (7,9%)
Медиана общей выживаемости (МОВ): не достигнута	
6-месячная общая выживаемость	21 (55,3%)
1-годовалая общая выживаемость	11 (28,9%)
18-месячная общая выживаемость	3 (7,9%)
Больные в возрасте ≥ 65 лет, n = 10	
Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП): 7,5 мес. (95% ДИ 5,4–9,6)	
Медиана общей выживаемости: 9,2 мес. (95% ДИ 4,7–13,7)	

На момент анализа данных прогрессирование болезни было зарегистрировано у 23 (60,5%) больных, 12 человек (31,6%) получили 3-ю линию лечения.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Токсичность терапии оценена у 38 из 39 больных на 372 курсах и представлена в *таблице 4*.

Наиболее частой была обратимая гематологическая токсичность, преимущественно 1–2-й степени тяжести. Побочными эффектами 3-й степени тяжести являлись нейтропения, зарегистрированная у 7 больных (18,4%), и анемия – у 1 пациента (2,6%). Тромбоцитопения, зафиксированная у 8 больных (21,1%), не превышала 2-й степени. Фебрильной нейтропении не отмечено.

Негематологическая токсичность также была преимущественно неглубокой, в том числе диарея 1–2-й степени – у 18 больных (47,3%), тошнота 1–2-й степени – у 21 пациента (55,3%), рвота 1-й степени – в 6 случаях (15,8%), астения 1–2-й степени в 20 случаях (52,9%), гепатотоксичность 1–2-й степени зафиксирована у 13 пациентов (34,2%), стоматит 1-й степени – у 7 больных (18,4%), 2-й степени – у 1 (2,6%).

Специфическая для рамуцирумаба токсичность представляла собой следующее:

- 1) тромбозы мелких ветвей легочной артерии – 2 больных (описана ниже);

● **Таблица 4.** Токсичность комбинации рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами во 2-й линии лечения больных дРЖ

● **Table 4.** Toxicity of a combination of ramucirumab with irinotecan and fluoropyrimidines in the second-line chemotherapy in patients with dGC

Вид токсичности	Степень токсичности				
	0 Число больных (%)	I Число больных (%)	II Число больных (%)	III Число больных (%)	IV Число больных (%)
Гематологическая токсичность					
Лейкопения	29 (76,3)	7 (18,4)	2 (5,3)	0	0
Нейтропения	14 (36,4)	9 (23,7)	8 (21,1)	7 (18,4)	0
Анемия	26 (68,4)	8 (21,1)	3 (7,9)	1 (2,6)	0
Тромбоцитопения	30 (78,9)	6 (15,8)	2 (5,3)	0	0
Негематологическая токсичность					
Диарея	18 (46,2)	11 (28,9)	7 (18,4)	2 (5,3)	0
Тошнота	17 (44,7)	19 (50,0)	2 (5,3)	0	0
Рвота	32 (84,2)	6 (15,8)	0	0	0
Стоматит	30 (78,9)	7 (18,4)	1 (2,6)	0	0
Астения	18 (47,2)	12 (31,6)	8 (21,1)	0	0
Гепатотоксичность	25 (65,8)	10 (26,3)	3 (7,9)	0	0
Специфическая токсичность					
Артериальный тромбоз	0	0	0	0	0
Венозный тромбоз	28 (73,7)	4 (10,5)	4 (10,5)	2 (5,3)	0
Протеинурия	32 (84,2)	6 (15,8)	0	0	0
Кровотечение, кровоточивость	28 (73,7)	5 (13,2)	4 (10,5)	1 (2,6)	0
Гипертензия	23 (57,9)	8 (21,1)	7 (18,4)	1 (2,6)	0
Перфорация	36 (94,7)	0	0	2 (5,3)	0

- 2) артериальных тромбозов ни у одного больного зарегистрировано не было;
- 3) артериальная гипертензия: 1-й степени была отмечена у 8 больных (21,1%), 2-й степени – у 7 (18,4%) и в 1 случае (2,6%) 3-й степени. При развитии гипертензии 1–3-й степени после назначения адекватной антигипертензивной терапии удалось достичь стойкого целевого уровня артериального давления, терапия рамуцирумабом была продолжена без редукции дозы;
- 4) венозный тромбоз был диагностирован у 10 пациентов (26,3%): 1-й степени – у 4 больных (10,5%), 2-й степени – у 4 (10,5%), 3-й степени – у 2 больных (5,3%), у которых тромбоз глубоких вен нижних конечностей привел к тромбозам мелких ветвей легочной артерии. В одном случае ТЭЛА развилась во время 4-го цикла лечения, в связи с чем 2 последующих курса химиотерапии были проведены без рамуцирумаба на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. После нормализации коагулограммы терапия рамуцирумабом была возобновлена в редуцированной дозе (6 мг/кг) на фоне продолжения антикоагулянтной терапии. В последующем явлений гиперкоагуляции у данной пациентки отмечено не было. Во втором случае, на 2-м цикле терапии, после купирования явлений гиперкоагуляции химиотерапия была продолжена без рамуцирумаба;
- 5) протеинурия: 1-й степени была зарегистрирована у 6 больных (15,8%), во всех случаях была кратковременной и обратимой. Препятствием для продолжения лечения не являлась;
- 6) кровоточивость: 1-й степени – у 5 (13,2%), 2-й степени – у 4 (10,5%) и 3-й степени – у 1 (2,6%) больного. Кровотечение 3-й степени наблюдалось из рецидива опухоли в области пищеводно-кишечного анастомоза, возможной причиной кровотечения могла быть как токсичность рамуцирумаба, так и прогрессирование болезни;
- 7) у 2 больных (5,3%) на фоне нарастающего эффекта лечения произошла перфорация стенки желудка, своевременное хирургическое вмешательство позволило избежать летального исхода в обоих случаях. Одному из пациентов после ликвидации перфорации лечение было продолжено в прежнем режиме, второму пациенту после паллиативной гастрэктомии, выполненной в связи с перфорацией стенки желудка и осложнившейся демпинг-синдромом 3-й степени тяжести, противоопухолевая терапия была прекращена.

Летальных исходов во время лечения не зарегистрировано.

С учетом токсичности химиотерапии 1-й линии и состояния больного исходная редукция разовых доз препаратов до начала лечения в режиме FOLFIRI была выполнена 7 пациентам, в режиме XELIRI – 3.

Интенсивность дозы иринотекана колебалась в пределах 75–100%, в среднем 173 мг/м² 1 раз в 14 дней, что составило 94,1% от запланированного объема.

У 33 больных, получавших режим FOLFIRI, интенсивность дозы струйного 5-ФУ колебалась от 0 до 100%, в среднем равнялась 295 мг/м² 1 раз в 2 недели, что составило 73,8% от запланированной дозы. Интенсивность

дозы инфузионного 5-ФУ варьировала от 83,3 до 100%, в среднем – 2301 мг/м² 1 раз в 14 дней и является 95,8% от запланированного объема.

Из 6 больных, получивших лечение по схеме XELIRI, 3 (50,0%) пациентам проведено лечение с интенсивностью дозы капецитабина 100% и 3 (50,0%) – с дозой интенсивностью 75%, в среднем 1739,6 мг/м²/сут с 1-го по 14-й день, что соответствует 86,9% от запланированной.

Интенсивность дозы рамуцирумаба находилась в диапазоне от 50 до 100%: для больных в группе FOLFIRI от 77,7 до 100%, в среднем 7,8 мг/кг 1 раз в 2 недели, что эквивалентно 98,4% запланированной дозы, для пациентов из группы XELIRI – от 50 до 100%, в среднем 15,33 мг/кг за 21 день – 95,8% от планированного объема.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

С помощью однофакторного анализа по методу Кокса были отобраны признаки, которые потенциально могут оказывать влияние на ВБП больных дРЖ, получивших терапию рамуцирумабом в комбинации с иринотеканом и фторопиримидинами во 2-й линии.

При однофакторном анализе в качестве клинически значимых были выявлены такие факторы, как развитие гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом и возраст.

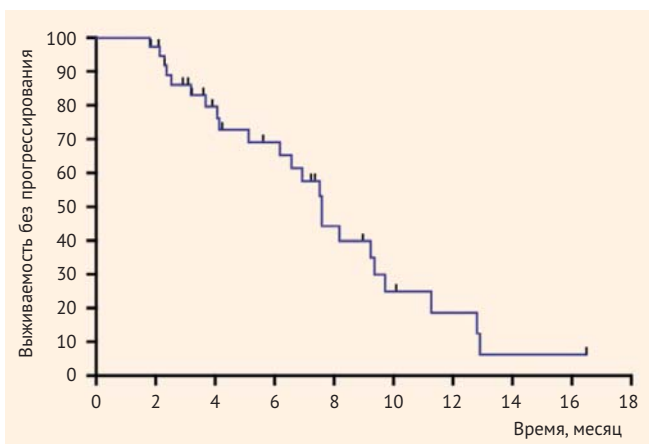
Согласно полученным результатам МВБП была статистически значимо выше у больных с артериальной гипертензией на фоне введения рамуцирумаба: 9,363 мес. [95% ДИ: 6,278–12,449 мес.] против 6,177 мес. [95% ДИ: 3,274–9,079 мес.] ($p = 0,018$; $OR = 3,191$; 95% ДИ: 1,711–8,699) – и у пациентов старше 45 лет: 8,181 мес. [95% ДИ: 6,576–9,786 мес.] против 3,680 [95% ДИ: 2,467–4,892 мес.] ($p = 0,029$; $OR = 0,352$; 95% ДИ: 0,138–0,897) (рис. 1–3).

Значения таких факторов, как пол, гистологическое строение, локализация первичной опухоли и ее наличие, режим 1-й линии химиотерапии и время до прогрессирования болезни на нем, а также число зон метастазирования и наличие диссеминации по брюшине, выявлено не было.

Учитывая малочисленность выборки, многофакторный анализ мы не проводили.

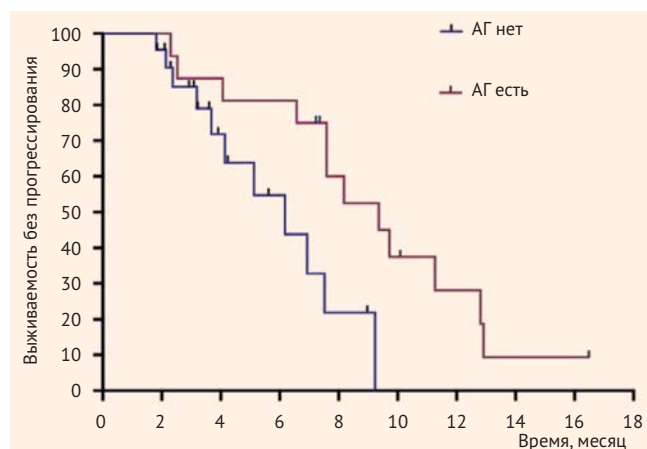
● **Рисунок 1.** Кривая ВБП

● **Figure 1.** PFS curve



● **Рисунок 2.** Кривые ВБП в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии на фоне лечения рамуцирумабом

● **Figure 2.** PFS curves depending on the presence or absence of arterial hypertension during treatment with ramucirumab



ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение лекарственной терапии 2-й линии при раннем прогрессировании дРЖ на фоне или сразу после завершения 1-й линии лечения является актуальной и сложной задачей. Спектр препаратов, эффективных при данной локализации злокачественной опухоли, достаточно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения. Однако у значительной части больных применение наиболее эффективной комбинации рамуцирумаба с паклитакселом ограничено нейротоксичностью, связанной с предшествующим лечением, и применением таксанов в составе первой линии лечения.

Одной из популярных комбинаций 2-й линии лечения является режим FOLFIRI, данные по эффективности которого представлены в *таблице 5*.

Добавление рамуцирумаба к режиму FOLFIRI в нашем исследовании позволило обеспечить МВБП (7,6 мес.), численно значительно превосходящую аналогичный параметр, полученный в исследованиях режима FOLFIRI (*табл. 6*) и равный МОВ, продемонстрированной авторами приведенных работ.

В 2019 г. Klempner SJ. и соавт. опубликован первый ретроспективный опыт применения рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI у 26 оцененных больных в рутинной практике 3 академических институтов США с 2014 по 2018 г. Объективный эффект был достигнут у 23% больных, МВБП составила 6 мес., МОВ – 13,4 мес., 6- и 12-месячная выживаемость – 90 и 41% соответственно [23].

Мы получили сходные данные: ОЭ = 17%, МВБП – 7,6 мес., хотя показатели 6- и 12-месячной выживаемости, составившие, соответственно, 55,3, 28,9%, уступают американским.

Наше исследование не является сравнительным, однако не прямое сопоставление основных характеристик пациен-

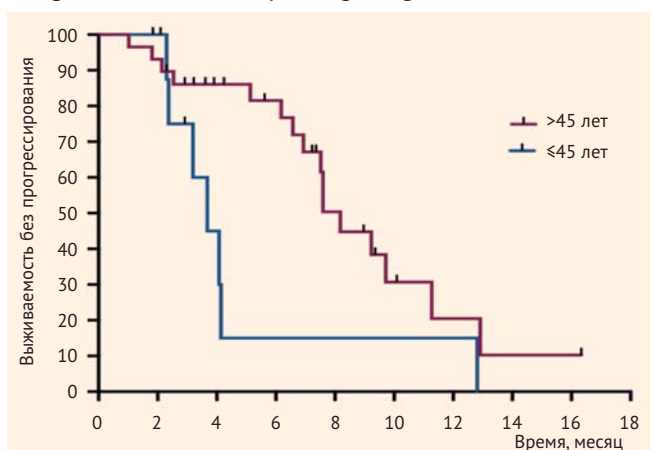
тов и полученных результатов с литературными данными, представленное в *таблице 7*, показывает, что контингент больных, включенных в наше исследование, характеризуется большей тяжестью общего состояния (ECOG ≥ 1 у 87,2% больных, в исследовании Klempner – у 54,8%, в исследовании RAINBOW – у 65%), более обширным распространением процесса (наличие 3 и более зон метастазирования у 59% больных, в исследовании RAINBOW – 37%), большей частотой поражения брюшины (82%, в исследовании Klempner SJ. – 45%, в исследовании RAINBOW – 49%) и наличием асцита (59%, в исследовании Klempner SJ. – 45%, в исследовании RAINBOW – 39%). Частота низкодифференцированного РЖ (77%) была такой же, как в ретроспективном анализе Klempner SJ. (76%), но больше, чем в исследовании RAINBOW (56%), однако наиболее агрессивный перстневидный клеточный рак в исследовании Klempner SJ. был только у 3/26 (11,5%) больных, в нашем – у 22/39 (56,4%). Первичная опухоль не была удалена у большей части больных во всех исследованиях. Характер химиотерапии 1-й линии в нашем исследовании отличался большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы (все с доцетакселом) получили 77% больных, в исследованиях Klempner и RAINBOW – 21 и 23% соответственно.

Такие клинические факторы, как ECOG ≥ 1 , поражение брюшины, наличие асцита, низкая дифференцировка опухоли, наличие первичной опухоли, были выделены как независимые факторы неблагоприятного прогноза продолжительности жизни больных при анализе данных REGARD + RAINBOW [24]. В итальянском исследовании RAMoss ECOG ≥ 1 и наличие перитонеальной диссеминации также явились неблагоприятными прогностическими факторами [25].

Таким образом, включенный в наше исследование контингент больных характеризовался крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на это, достигнутая МВБП (7,6 мес.) не уступает аналогичному параметру, полученному Klempner SJ. (6 мес.). МВБП, представленная в исследовании RAINBOW для комбинации рамуцирумаба с паклитакселом (4,4 мес.), явно меньше, чем при комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI, что свидетель-

● **Рисунок 3.** Кривые ВБП в зависимости от возраста

● **Figure 3.** PFS curves depending on age



● **Таблица 5.** Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на ВБП у пациентов, получивших химиотерапию по схеме «рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI» (n = 38)

● **Table 5.** Results of single-factor analysis to assess the impact of clinical factors on PFS in patients who received ramucirumab + FOLFIRI/XELIRI chemotherapy (n = 38)

Факторы		МВБП, мес.	n	ОР (95% ДИ)	p
Пол	женский	7,589	20	0,782 (0,333–1,836)	0,573
	мужской	7,589	18		
Возраст	≤45	3,680	10	0,352 (0,138–0,897)	0,029
	>45	8,181	28		
Локализация первичной опухоли	КЭП	5,125	10	0,639 (0,243–1,680)	0,364
	желудок	8,181	28		
Гистологическое строение	Неперстневидноклеточный	6,571	17	0,747 (0,321–1,742)	0,500
	перстневидноклеточный	7,589	21		
Время до прогрессирования на 1-й линии	>5,0 мес.	7,589	29	1,431 (0,531–3,856)	0,478
	≤5,0 мес.	6,177	9		
1-я линия химиотерапии	Моно или дуплет	6,177	9	0,631 (0,254–1,565)	0,320
	Триплет	8,181	29		
Число зон метастазирования	>2	6,571	23	0,422 (0,167–1,064)	0,068
	≤2	9,363	15		
Первичная опухоль	да	8,811	25	1,726 (0,726–4,268)	0,211
	нет	6,177	13		
Метастазы по брюшине	да	7,589	32	0,655 (0,211–2,034)	0,464
	нет	12,813	6		
Гипертензия	да	9,363	15	3,191 (1,171–8,699)	0,021
	нет	6,177	23		

стует о перспективности ее применения и изучения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI в сравнении со стандартной комбинацией рамуцирумаба с паклитакселом в рандомизированном исследовании.

Зарегистрированная в нашем исследовании токсичность комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI практически повторяет данные исследования RAISE (табл. 8). В работе Klempner S.J. (табл. 8) и число, и тяжесть отмеченной токсичности значительно меньше.

Частота и тяжесть специфических побочных эффектов, зафиксированных в нашем исследовании, в целом совпадают с представленными в литературе (табл. 9). Единственным побочным эффектом, частота которого превышала данные других исследований, была артериальная гипертензия: в нашем исследовании она была зарегистрирована у 42% больных (у 33% на комбинации рамуцирума-

ба с XELIRI, у 56,3% на комбинации рамуцирумаба с FOLFIRI, p = 0,395), в исследованиях RAINBOW и RAISE – у 25 и 27% соответственно. Однако при однофакторном анализе именно развитие артериальной гипертензии на фоне терапии рамуцирумабом явилось в нашем исследовании благоприятным фактором прогноза длительного контроля заболевания. Наши данные совпадают с данными небольшого исследования Roviello G. и соавт. [26], согласно которым наличие артериальной гипертензии является клиническим предиктором эффективности рамуцирумаба и коррелирует с увеличением как ВБП, так и ОВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты применения комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI свидетельствуют о ее

● **Таблица 6.** Эффективность режима FOLFIRI во 2-й линии лечения больных дРЖ по данным клинических исследований II фазы

● **Table 6.** Efficacy of FOLFIRI regimen in the second-line treatment of patients with dGC according to the phase 3 clinical studies

	Assersohn L., 2004 [10]	Kim S.I., 2005 [11]	Sym S.J., 2008 [12]	Mauger-Sacca M., 2013 [13]	Ramswamy A., 2018 [14]
n	38	57	97	70	91
ОЗ, %	29	Не указана	12,3	22,8	29,7
МВБП, мес.	3,7	2,5	2,2	3,8	3,98
МОВ, мес.	6,4	7,6	6,2	6,2	7,73

● **Таблица 7.** Основные характеристики больных и эффективность комбинаций рамуцирумаба с цитостатиками во 2-й линии лечения больных дРЖ

● **Table 7.** The main characteristics of patients and efficacy of combinations of ramtsirumab and cytostatics in the second-line treatment of patients with dGC

Характеристика	Исследование		
	Настоящее исследование	Klempner S.J., et al [23]	Wilke H., et al RAINBOW [8]
Режим	Рамуцирумаб + FOLFIRI	Рамуцирумаб + FOLFIRI	Рамуцирумаб + паклитаксел
Число больных	39	26	330
Присутствие первичной опухоли желудка, % больных	66,7	75,9	63
Низкодифференцированная аденокарцинома, % больных	76,9	75,9	56
Поражение ≥ 3 зон, % больных	59	Не указано	37
Поражение брюшины, % больных	82,1	44,8	49
Наличие асцита, % больных	59	44,8	39
Дуплет в 1-й линии, % больных	15,4	79,3	77
Триплет в 1-й линии, % больных	76,9	20,7	23
ECOG ≥ 1 , % больных	87,2	54,8	65
ОЭ, % больных	17,9	20,7	28
Прогрессирование болезни, % больных	5,1	17,2	13
Длительность ЧР, мес.	8,7	Не указано	4,4
МВБП, мес.	7,58	6	4,4
МОВ, мес.	Не достигнута	13,4	9,6
6-месячная выживаемость, % больных	55,3	90	72
12-месячная выживаемость, % больных	28,9	41	40

● **Таблица 8.** Токсичность комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI по данным некоторых исследований

● **Table 8.** Toxicity of FOLFIRI-ramucirumab combination according to some studies

Исследование	Рамуцирумаб + FOLFIRI (Klempner et al.) (n = 26)		Рамуцирумаб + FOLFIRI/XELIRI (n = 39)		RAISE: Рамуцирумаб + FOLFIRI (n = 536) [22]	
	Степень тяжести побочных эффектов (% больных)					
	любая	≥ 3	любая	≥ 3	любая	≥ 3
Анемия	7,0	0	31,6	2,6 (16)	17	2
Лейкопения			23,7	0	14	3
Нейтропения	13,8		63,2	18,4	58	38
Тромбоцитопения			31,1	0	28,7	3,7
Диарея	31	0	52,6	5,3	60	11
Тошнота			55,3	0	50	3
Рвота			15,8	0	30	4
Стоматит			21,0	0	31	4
Гепатотоксичность			34,2	0	13	6
Полинейропатия			0	0	11	1
Астения	69	6,9	52,7	0	58	12

удовлетворительной переносимости и высокой эффективности во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Такой побочный эффект, как артериальная гипертензия, может являться суррогатным предиктором эффективности лечения. Целесообразно

изучение эффективности данной комбинации в сравнении со стандартной комбинацией 2-й линии лечения «рамуцирумаб + паклитаксел» в рандомизированном исследовании.



Поступила/Received 20.05.2019

● **Таблица 9.** Специфическая токсичность рамцирумаб в комбинации с химиотерапией по данным различных авторов
 ● **Table 9.** Specific toxicity of ramcirumab in combination with chemotherapy according to different authors

Исследование	RAINBOW (n = 327)		RAISE (n = 536)		Рамцирумаб + FOLFIRI/XELIRI (n = 39)	
	Степень тяжести побочных эффектов (% больных)					
	любая	≥3	любая	≥3	любая	3-я ст.
Венозный тромбоз	5,5	3,3	9	4	26,3	5,3 (2 человека)
Протеинурия	17	1	18	4	15,8	0
Кровотечение/кровоточивость	42,2	4,2	44	3	26,3	2,6 (1 человек)
Гипертензия	25	15	27	12	42,1	2,6 (1 человек)
Гастроинтестинальная перфорация	1,2	1,2	3	3	5,3 (2 человека)	5,3 (2 человека)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;0:1-31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at cancerjournal.com.
- Fitzmaurice C., Dicker D., Pain A., Hamavid H., Moradi-Lakeh M., et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1:505–27. <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2015.0735>.
- Thuss-Patience P.C., 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., Wadsley J., Coxon F.Y., 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 J.H., Lee S.I., Lim do H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C., Hwang I.G., Lee S.C., Nam E., Shin D.B., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Kang W.K., Park S.H. Salvage chemotherapy for pre-treated 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.
- Hironak 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.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383:31–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
- 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 gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, 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).
- Cunningham D., Starling N., Rao S., et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36–46.
- Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Annals of Oncology*. 2008;19:1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
- Higuchi K., Tanabe S., Shimada K., Hosaka H., Sasaki E., Nakayama N., et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer*. 2014;50:1437–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.020>.
- Assersohn L., Brown G., Cunningham D., et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol*. 2004;15:64–9.
- Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H., et al. Salvage chemotherapy with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin for taxane- and cisplatin-refractory, metastatic gastric cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1850–4.
- Sym S.J., Ryu M.H., Lee J.L., et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol*. 2008 Apr;31(2):151–6. doi: 10.1097/JCO.0b013e31815878a2.
- Maugeri-Saccà M., Pizzuti L., Sergi D., et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Sep 17;32:67. doi: 10.1186/1756-9966-32-67.
- Ramaswamy A., Ostwal V., Gupta K., et al. Modified 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan as a feasible and efficacious second-line chemotherapeutic regimen in advanced gastric cancers. *South Asian J Cancer*. 2018 Oct-Dec;7(4):219–222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17.
- Lee K.W., Kim B.J., Kim M.-J., et al. A Multicenter Randomized Phase II Study of Docetaxel vs. Docetaxel Plus Cisplatin vs. Docetaxel Plus S-1 as Second-Line Chemotherapy in Metastatic Gastric Cancer Patients Who Had Progressed after Cisplatin Plus Either S-1 or Capecitabine. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):706–716.
- Cho Y.-H., Yoon S.-Y., Kim S.-N. Irinotecan Monotherapy Versus Irinotecan-Based Combination as Second-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res Treat*. 2017;49(1):255–262.
- Yang L., Jiang X., Yan H., et al. Irinotecan-containing doublet treatment versus irinotecan monotherapy as second line choice for advanced gastric cancer. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:43. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0772-4>.
- Dank M., Zaluski J., Barone C. et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008;19:1450–1457.
- Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T., et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3520–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>.
- Taberero J., Yoshino T., Cohn A.L., et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:499–508.
- Klempner S.J., Maron S.B., Chase K., et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist*. 2019;24:475–482.
- 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.
- Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0562-5>.
- Roviello G., Corona S.P., Multari A.G., et al. Association between ramucirumab-related hypertension and response to treatment in patients with metastatic gastric cancer. *Oncotarget*. 2018;9(32):22332–22339.