

Н.С. БЕСОВА, к.м.н., Т.А. ТИТОВА, Е.В. ТРУСИЛОВА, к.м.н., В.А. ГОРБУНОВА, д.м.н., профессор, А.А. ТРЯКИН, д.м.н., О.О. ГОРДЕЕВА, А.А. РУМЯНЦЕВ, Р.Ю. НАСЫРОВА, к.м.н., Л.Г. ЖУКОВА, д.м.н., А.В. СНЕГОВОЙ, д.м.н., Е.В. АРТАМОНОВА, д.м.н., Л.В. МАНЗЮК, д.м.н., А.А. ФЕДЕНКО, д.м.н.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

# РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАМУЦИРУМАБА В МОНОРЕЖИМЕ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ПАКЛИТАКСЕЛОМ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИСSEМИНИРОВАННОЙ HER2-НЕГАТИВНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА ИЛИ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

## ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

**Введение.** Разработка эффективной лекарственной терапии второй линии при диссеминированном раке желудка является актуальной проблемой онкологии. 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 в монорежиме или в комбинации с паклитакселом.

**Материалы и методы.** С июня 2016 г. по 15.01.2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение рамуцирумабом было проведено 37 больным: в монорежиме – 11 больным, в комбинации с еженедельным введением паклитаксела – 26.

**Результаты.** 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 4,0 мес., МОВ – 10,6 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной.

**Заключение.** Эффективность и переносимость рамуцирумаба в монорежиме или комбинации с химиотерапией в реальной клинической практике соответствует результатам рандомизированных исследований.

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

N.S. BESOVA, T.A. TITOVA, E.V. TRUSILOVA, V.A. GORBUNOVA, A.A. TRYAKIN, O.O. GORDEEVA, A.A. RUMYANTSEV, R.Yu. NASYROVA, L.G. ZHUKOVA, A.V. SNEGOVOY, E.V. ARTAMONOVA, L.V. MANZYUK, A.A. FEDENKO

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia  
RESULTS OF THE USE OF RAMUCIRUMAB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL OR RAMUCIRUMAB MONOTHERAPY AS THE SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH DISSEMINATED HER2-NEGATIVE GASTRIC OR CARDIOESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA: EXPERIENCE OF N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

**Background.** Working out of the second line chemotherapy of advanced gastric adenocarcinoma is 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 that has progressed on or after prior fluoropyrimidine- or platinum containing chemotherapy based on data of REGARD and RAINBOW trials.

**Materials and Methods:** From June 2016 to 15Jan 2018 37 pts with advanced GC were treated with ramucirumabin the second line treatment as single agent (11 pts) or in combination with paclitaxel (26 pts) in N.N.Blokhin National medical research center of oncology.

**Results:**median PFS (MPFS) and median OS (MOS) was 1,8 and 7,6 mons for monotherapy group. For combination group MPFS was 4,0mons, MOS -10,6 mons. Ramucirumab had an acceptable safety profile

**Conclusions:**our data are similar to the data of international randomized trials.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. В большинстве случаев данная форма рака выявляется на поздних стадиях (III стадия – 23,6%; IV стадия – 40,3% [1]), 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% [1].

***Удовлетворительное общее состояние пациентов на момент развития резистентности опухоли к химиотерапии первой линии позволяет назначить им дальнейшее лечение***

Результаты лечения больных диссеминированным РЖ остаются неудовлетворительными. Основным методом лечения является комбинированная лекарственная терапия, позволяющая увеличить медиану продолжительности жизни больных до 7–11 месяцев. Современные двух- и трехкомпонентные режимы химиотерапии позволяют в течение длительного времени контролировать симптомы опухоли, обеспечивая больным высокое качество жизни даже при прогрессировании болезни.

Удовлетворительное общее состояние пациентов на момент развития резистентности опухоли к химиотерапии первой линии позволяет назначить им дальнейшее лечение. Число больных, которым назначают вторую линию лечения, варьирует в широком диапазоне. Если в исследовании REAL-2 доля пациентов, получивших вторую линию лечения, составила 14% [3], то в исследовании SPIRITS – 75% [4], в повседневной практике эта цифра колеблется около 45% [5].

Разработка эффективной лекарственной терапии второй линии является актуальной проблемой онкологии.

В качестве второй линии лечения назначают препараты, не входившие в первую линию лечения. Стандартом является монотерапия иринотеканом [6], доцетакселом [7] или паклитакселом (в режиме еженедельного введения), обладающими равной эффективностью [8, 9], а также рамуцирумаб, ингибирующий рецепторы к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGFR-2), – единственный препарат таргетной терапии с доказанной эффективностью во 2-й линии лечения как в монотерапии (исследование REGARD [10]), так и в комбинации с паклитакселом (исследование RAIBOW [11]).

Мы уже публиковали предварительные результаты применения рамуцирумаба в лечебной практике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [12].

В данной статье мы приводим окончательные результаты анализа выживаемости больных диссеминированным РЖ, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в монотерапии или в комбинации с паклитакселом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с июня 2016 г. по 15.01.2018 г. проведено лечение рамуцирумабом во 2-й линии лечения 37 больным диссеминированным РЖ: в монорежиме – 11, в комбинации с паклитакселом – 26. Подавляющему числу больных препарат был назначен при регистрации прогрессирования болезни на фоне химиотерапии 1-й линии или в первые 4 месяца после ее окончания. Статус HER2-опухоли во всех случаях был отрицательным.

В ходе окончательного анализа по сравнению с предварительным изменился состав группы больных, получивших рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом: был исключен 1 пациент в связи с выявлением HER2-позитивного статуса опухоли и включена 1 новая пациентка.

В монотерапии рамуцирумаб вводили внутривенно в виде 1-часовой инфузии в дозе 8 мг/кг в 1 и 15 дни каждые 28 дней, в комбинации с паклитакселом рамуцирумаб вводили так же, как и в монорежиме + паклитаксел по 80 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-е дни каждые 28 дней.

Оценка токсичности лечения осуществлялась на каждом цикле в соответствии с международными стандартами [13], оценка эффективности – каждые 2 цикла согласно критериям RECIST v.1.1 [14].

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала ХТ 2-й линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше.

Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала ХТ 2-й линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

***Стандартом является монотерапия иринотеканом, доцетакселом или паклитакселом (в режиме еженедельного введения), обладающими равной эффективностью, а также рамуцирумаб, ингибирующий рецепторы к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGFR-2), – единственный препарат таргетной терапии с доказанной эффективностью во 2-й линии лечения как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом***

В настоящем анализе представлена токсичность рамуцирумаба в монотерапии и в комбинации с паклитакселом, а также оценка ВБП и ОВ больных, которым было запланировано лечение рамуцирумабом или рамуцирумабом с паклитакселом и получивших хотя бы одно введение в качестве второй линии лечения диссеминированного РЖ.

В *таблице 1* представлены некоторые исходные клинические характеристики больных.

Все больные, которым был назначен рамуцирумаб, в первой линии лечения получали комбинированную химиотерапию, причем треть пациентов – трехкомпо-

нентные режимы (фторпиримидины + производные платины + иринотекан или доцетаксел), у 16% больных общесоматический статус по шкале ECOG был оценен как 2 и более, при этом основной массой этих пациентов был назначен рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом.

Обращает на себя внимание тот факт, что из двух лечебных групп группа больных, которым была назначена комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, в целом

**Таблица 1. Характеристика больных диссеминированным РЖ, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения**

Характеристики		Рамуцирумаб монорежим (n = 11)	Рамуцирумаб + паклитаксел (n = 26)
Возраст: медиана (min-max), лет		50 (34-66)	54 (28-75)
Пол	мужской	7 (63,6%)	19 (73,1%)
	женский	4 (36,4%)	7 (26,9%)
ECOG	0-1	10 (90,9%)	21 (80,8%)
	2		5 (19,2%)
	3	1 (9,1%)	
Локализация первичной опухоли	желудок	7 (63,6%)	14 (53,8%)
	кардиоэзофагеальный переход	4 (36,4%)	12 (46,2%)
Наличие первичной опухоли	есть	4 (36,4%)	16 (61,5%)
	нет	7 (63,6%)	10 (38,4%)
Степень дифференцировки опухоли	высокая и умеренная	3 (27,3%)	6 (23%)
	низкая	5 (45,5%)	8 (30,8%)
	перстневидноклеточный	3 (27,3%)	12 (46,2%)
Число зон поражения	0-2	8 (72,7%)	13 (50%)
	3 и более	3 (27,3%)	13 (50%)
Метастазы по брюшине	есть	4 (36,4%)	18 (69,2%)
	нет	7 (63,6%)	8 (30,8%)
Характеристика режима 1-й линии	монотерапия	0	6 (23%)
	2-компонентные режимы	8 (72,7%)	8 (30,8%)
	3-компонентные режимы	3(27,3%)	12(46,2%)
Время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии	< 6 мес.	2 (18,2%)	14 (53,8%)
	≥ 6 мес.	9 (81,8%)	12 (46,2%)
Медиана наблюдения за больными, мес. (min-max)		7,5 (0,79-20,24)	10,5 (1,18-16,46)

**Таблица 2. Специфичная токсичность рамуцирумаба в монотерапии и в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения больных диссеминированным РЖ**

Вид токсичности	Рамуцирумаб n = 11; n (%)		Паклитаксел + рамуцирумаб n = 26; n (%)	
	Степень тяжести		Степень тяжести	
	Любая	≥3	Любая	≥3
Артериальная гипертензия	4 (36,4)	0	17 (65,3)	2 (7,7)
Кровотечение, кровоточивость	1 (9,1)	0	9 (34,6)	4 (15,4)
Артериальный тромбоз	0	0	0	0
Венозный тромбоз	0	0	8 (30,8)	2 (7,7)
Протеинурия	2 (18,2)	0	9 (34,6)	0
Инфузионные реакции	0	0	4 (15,4)	0
Летальный исход	0	0	2 (7,7)	2 (7,7)

характеризовалась менее благоприятным прогнозом, более агрессивным течением и распространенностью опухолевого процесса: наличие первичной опухоли было отмечено в 61,5% случаев, локализация первичной опухоли в области кардиоэзофагеального перехода – у 46,2% больных, аденокарцинома низкой степени дифференцировки или перстневидно-клеточный рак – у 77%, время до прогрессирования болезни от начала 1-й линии химиотерапии менее 6 мес. – у 53,8%, метастатическое поражение брюшины – у 69,2%, опухолевое поражение 3 и более зон – у 50% пациентов.

Таким образом, анализируемая популяция больных не подвергалась специальному отбору на лечение, а представляла собой обычный контингент пациентов практического здравоохранения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка переносимости лечения

Побочные эффекты, характерные для антиангиогенных препаратов, проанализированы отдельно и представлены в *таблице 2*.

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

По сравнению с монотерапией рамуцирумабом комбинация рамуцирумаба с паклитакселом сопровождалась более широким спектром, более высокой частотой и тяжестью побочных эффектов.

Два пациента умерли после первого введения препаратов: у 1-го больного была констатирована внезапная смерть от неизвестной причины после 1-го введения паклитаксела с рамуцирумабом, у второго – тромбоэмболия легочной артерии после 1-го введения паклитаксела

**Таблица 3. Гематологическая и негематологическая токсичность лечения**

Вид токсичности	Рамуцирумаб n = 11(%)		Паклитаксел + рамуцирумаб n = 26 (%)	
	Степень тяжести		Степень тяжести	
	Любая	≥3	Любая	≥3
Анемия	0	0	8 (30,7)	1 (3,8)
Нейтропения	0	0	18 (69,2)	7(26,9)
Диарея	0	0	4 (15,4)	0
Повышенная утомляемость	4 (36,4)	0	17 (65,4)	0
Тошнота	0	0	10 (38,4)	0
Рвота	0	0	1 (3,8)	0
Одышка	0	0	3 (11,5)	0
Нейротоксичность	4(36,4)	0	17 (65,4)	0

без введения рамуцирумаба, при аутопсии был обнаружен тромб в стволе легочной артерии, первичного источника тромбоэмболии не было выявлено.

Наиболее частым побочным эффектом комбинации была артериальная гипертензия.

Выраженная гипертензия была отмечена только у 2 (7,7%) пациентов на фоне лечения рамуцирумабом с паклитакселом, однако после коррекции артериального давления лечение было продолжено. Артериальная гипертензия во всех случаях поддавалась коррекции и ни в одном случае не явилась причиной прекращения лечения.

Кровотечения различной степени тяжести были вторым по частоте побочным эффектом лечения, проявлялись по большей части кровоточивостью слизистой оболочки носа. Желудочно-кишечное кровотечение 3-й степени тяжести было зафиксировано на фоне терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом у 4 (15,4%) больных, у 1 из которых (7,7% от общего числа больных) лечение было прекращено, остальным пациентам было продолжено введение рамуцирумаба в редуцированной дозе.

Венозные тромбозы были зарегистрированы у 8/26 (31%) больных при лечении рамуцирумабом с паклитакселом, в связи с чем дальнейшее лечение проводилось на фоне антикоагулянтной терапии, причем кровотечение на фоне антикоагулянтной терапии не было отмечено ни у одного больного.

Артериальных тромбозов мы не зафиксировали.

Протеинурия была отмечена у 2 больных на фоне монотерапии и у 9 – при лечении рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом, во всех случаях – 1-й или 2-й степени тяжести, что не препятствовало продолжению лечения.

Из неспецифических видов токсичности в процессе лечения нами не было отмечено случаев тромбоцитопении, фебрильной нейтропении или инфекционных ослож-

нений лечения, болей в животе, кожной токсичности. Токсичность лечения, зафиксированная у больных, представлена в *таблице 3*.

При лечении рамуцирумабом в монорежиме гематологической или негематологической токсичности мы не наблюдали. Только у 4 (36,4%) пациентов была отмечена повышенная утомляемость 1–2-й степени, случаи нейротоксичности были следствием предшествующей химиотерапии.

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом характеризовалась более широким спектром побочных эффектов. Однако побочные эффекты ≥ 3-й степени тяжести наблюдались редко: анемия – у 1 (3,8%) больного, нейтропения – у 7 (26,9%).

### Оценка эффективности лечения

#### Рамуцирумаб в монорежиме

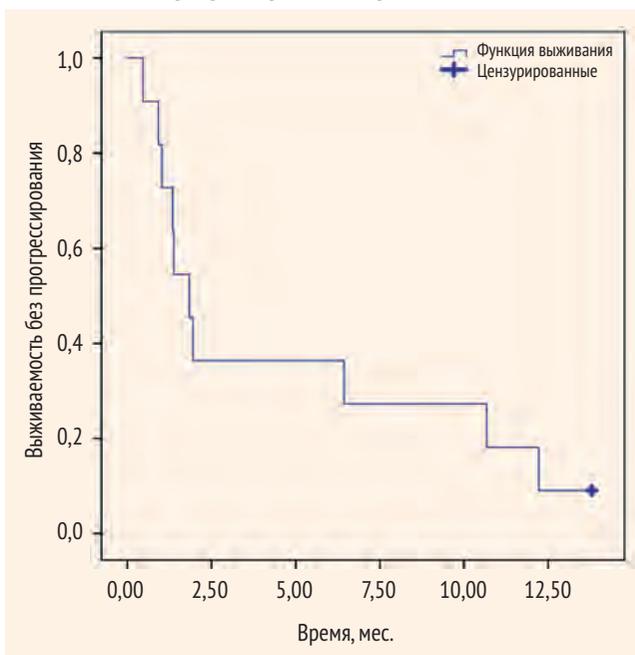
Монотерапия рамуцирумабом во 2-й линии лечения была проведена 11 больным.

Непосредственный эффект терапии был оценен у пациентов, получивших хотя бы один 28-дневный цикл лечения, у 3 из 11 больных (27,3%) была достигнута стабилизация болезни, у остальных 8 было отмечено прогрессирование процесса. Прекращения лечения из-за токсичности мы не наблюдали. Медиана продолжительности лечения составила 2,5 мес., число курсов, проведенных одному больному, колебалось от 1 до 12, составив в среднем 3,27.

После окончания лечения рамуцирумабом последующая химиотерапия была назначена 5 (45%) пациентам.

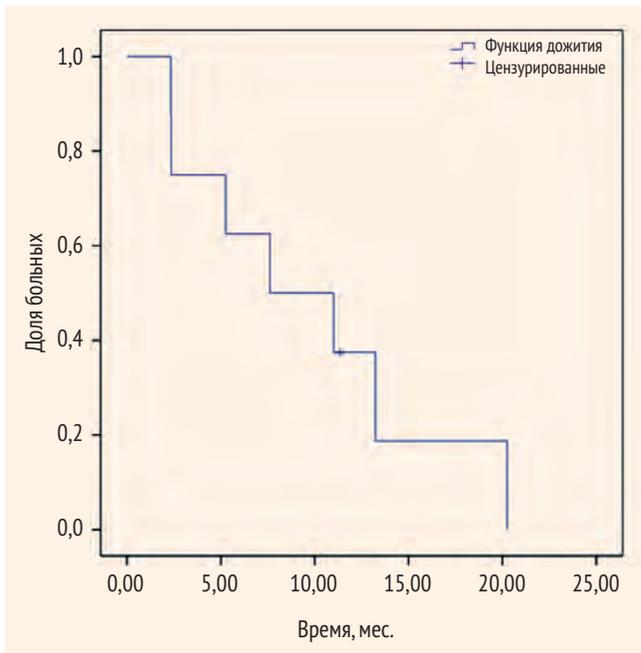
На *рисунке 1* представлена ВБП всех 11 больных, медиана составила 1,8 ± 0,3 мес. [95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,5 мес.].

**Рисунок 1. Рамуцирумаб в монорежиме. Выживаемость больных без прогрессирования процесса**



**Рисунок 2. Рамуцирумаб в монорежиме.**

**Общая выживаемость больных**



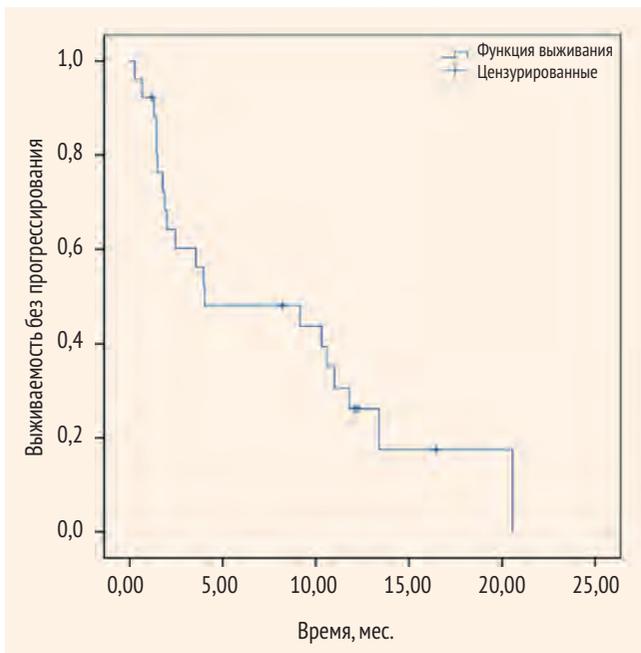
На момент анализа умерло 9 (81,8%) из 11 пациентов. Двое больных живы, им назначена химиотерапия 3-й линии. ОВ больных представлена на рисунке 2. Медиана ОВ составила  $7,6 \pm 1,8$  мес. [95% ДИ 4,2–11,1].

**Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом**

Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения была назначена 26 больным.

**Рисунок 3. Рамуцирумаб + паклитаксел.**

**Выживаемость больных без прогрессирования болезни**



Непосредственный эффект лечения был оценен у 24 больных, получивших хотя бы один 28-дневный цикл, два пациента (7,7%) выбыли из оценки эффекта в связи со смертью после одного введения препаратов. Объективный эффект (ОЭ) в виде частичной регрессии опухоли был зарегистрирован у 9 больных (34,6%) при медиане продолжительности ремиссии 8,3 мес. [95% ДИ 1,8–12, 3], стабилизация болезни – у 7 (26,9%). Таким образом, контроль болезни был достигнут у 61,5% пациентов. Прогрессирование болезни было зарегистрировано у 8 человек (30,7%). Медиана длительности лечения составила 6,7 мес. [95% ДИ 0,3–20,6], среднее число курсов лечения, проведенных одному больному, вошедшему в оценку эффекта, – 4,7 (от 1 до 12). Одному больному, эффект лечения у которого был оценен, лечение было прекращено из-за токсичности (кровотечение).

В оценку выживаемости включено 26 пациентов. К моменту проведения анализа 17 (60,7%) из 26 пациентов умерли (1 – от неизвестной причины, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 14 – от прогрессирования болезни, 1 – от осложнений сахарного диабета), 9 больных живы, из них 6 продолжают лечение рамуцирумабом с паклитакселом. Медиана ВБП составила  $4,0 \pm 4,5$  мес. [95% ДИ 0–12,8] (рис. 3), медиана ОВ –  $10,6 \pm 3,1$  мес. [95% ДИ 4,6–16,6] (рис. 4).

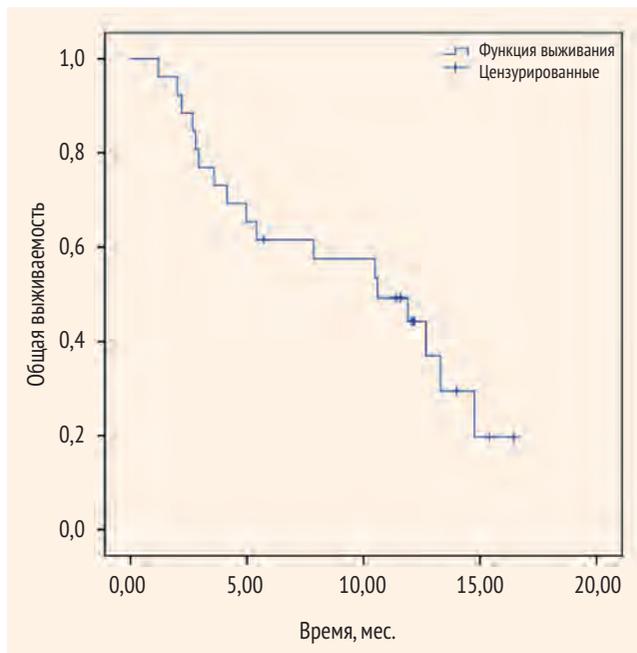
Медиана ВБП больных, у которых был достигнут ОЭ, составила 11,1 мес. [95% ДИ 2,1–19,9] при МОВ 13,1 мес. [95% ДИ 3,2–23,4].

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Представленный нами опыт применения рамуцирумаба в клинической практике свидетельствует о хорошей

**Рисунок 4. Рамуцирумаб + паклитаксел.**

**Общая выживаемость больных**



переносимости препарата, специфические побочные эффекты которого в целом соответствуют доложенным в клинических исследованиях (табл. 4).

По сравнению с данными исследования REGARD спектр отмеченных нами специфических побочных эффектов рамуцирумаба в монорежиме гораздо уже (табл. 4): артериальная гипертензия, кровотечения, протеинурия, при этом тяжелых (3-й или 4-й степени тяжести) побочных эффектов не было зафиксировано ни в одном случае. Обращает на себя внимание более высокая, чем в исследовании REGARD, частота регистрации артериальной гипертензии 1–2-й степени тяжести (у 36,4% больных по сравнению с 16%) и протеинурии 1–2-й степени (у 18,2% больных по сравнению с 3% соответственно). Однако в численном выражении это единичные больные, лечение которым было продолжено на фоне адекватной корректирующей терапии.

Таким образом, согласно полученным данным, рамуцирумаб в монорежиме хорошо переносится больными, безопасен и может быть рекомендован для амбулаторного лечения, а также для комбинированной химиотерапии.

Как показывают результаты нашего анализа и данные международных исследований, комбинация рамуцирумаба с паклитакселом сопровождается увеличением числа побочных эффектов, их частоты и тяжести. С одной стороны, нельзя не учитывать существенный вклад паклитаксела с его необходимой кортикостероидной премедикацией в токсический спектр комбинации. Но с другой стороны, возможен и синергизм токсичности препаратов. Так, по данным исследования RAINBOW, добавление рамуцирумаба к паклитакселу привело к существенному увеличению ряда побочных эффектов 3-й и более степени тяжести по сравнению с монотерапией паклитакселом:

нейтропении (с 18% до 41% при сравнимой частоте случаев фебрильной нейтропении: 2,4% и 3,1%), лейкопении (с 6,7% до 18%), артериальной гипертензии (с 2% до 14%) и усталости (с 5% до 12%). Однако это не увеличило ни частоту прекращения лечения из-за токсичности комбинации, ни частоту летальных исходов, связанных с лечением.

Несмотря на то что по сравнению с исследованием RAINBOW мы чаще регистрировали у больных артериальную гипертензию, кровотечение, протеинурию, венозные тромбозы, инфузионные реакции, 3–4-я степень тяжести этих побочных реакций, за исключением кровотечений и венозных тромбозов, в процентных соотношениях были сопоставимыми. Более высокая частота кровотечений  $\geq$  3-й степени тяжести, возможно, связана с обширным местным распространением и изъязвлением опухоли, наличием желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе.

Кроме того, необходимо отметить и разницу в контингенте больных.

Включение больных в международные клинические исследования требует строгого соответствия всем критериям включения и полного отсутствия критериев исключения. 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, не отягощенных сопутствующими заболеваниями.

В рутинной практике для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии. Мы работали с обычным контингентом больных, зачастую пренебрегающих своим здоровьем и

**Таблица 4. Специфические побочные эффекты (ПЭ) рамуцирумаба по данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и международных исследований**

Побочный эффект	Степень ПЭ	Рамуцирумаб n = 11	Исследование REGARD (n = 236)	Рамуцирумаб + Паклитаксол n = 26	Исследование RAINBOW (n = 327)
Артериальная гипертензия	любая	36,4%	16%	65,3%	25%
	$\geq 3$	0	8%	7,7%	14%
Кровотечение	любая	9,1%	13%	34,6%	42,2%
	$\geq 3$	0	3%	15,4%	4,2%
Протеинурия	любая	18,2%	3%	34,6%	15%
	$\geq 3$	0	<1%	0	1%
Венозные тромбозы	любая	0	5,5%	30,8%	5,5%
	$\geq 3$	0	2,5%	7,7%	3,3%
Инфузионные реакции	любая	0	0,4%	15,4%	5,8%
	$\geq 3$	0	0,4%	0	0,6%
Гастроинтестинальные перфорации	любая	0	0,8%	0	1,2%
	$\geq 3$	0	0,8%	0	1,2%

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

	Рамудирумаб в монорежиме		Рамудирумаб + паклитаксел	
	НМИЦ	REGARD	НМИЦ	RAINBOW
МВБП, мес.	1,8	2,1	4,0	4,4
МОВ, мес.	7,6	5,2	10,6	9,6

избегающих «лишнего» приема таблеток. Поэтому подбирать, например, адекватную антигипертензивную терапию и убеждать в необходимости регулярного приема препаратов часто приходилось уже в ходе лечения.

Несмотря на это и на огромную численную разницу лечебных групп, полученные нами 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 рамудирумабом несколько меньше, чем в исследовании REGARD, медианы общей продолжительности жизни сопоставимы. При лечении рамудирумабом в комбинации с паклитакселом полученные нами показатели выживаемости больных не уступают данным исследования RAINBOW.

Тот факт, что достижение объективного эффекта на фоне терапии 2-й линии рамудирумабом с паклитакселом сопровождается явным увеличением параметров выживаемости: МВБ – 11,1 мес. и МОВ 13,1 мес., свидетельствует о необходимости поиска новых эффективных комбинаций 2-й линии, что может привести к повышению общей эффективности лечения и увеличению продолжительности жизни больных. С этой целью, помимо стандартных, мы применяли рамудирумаб в комбинации с различными режимами химиотерапии, наиболее часто – с режимом FOLFIRI. По предварительным данным, при назначении 14 больных рамудирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI МВБП составила 7,9 мес., МОВ еще не достигнута.

Таким образом, анализ результатов применения рамудирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике подтверждает данные международных исследований. Залогом успешного лечения являются тщательная оценка факторов риска и противопоказаний к рамудирумабу, адекватный контроль сопутствующих заболеваний, постоянный мониторинг за больными в процессе лечения. Перспективно дальнейшее изучение эффективности и переносимости рамудирумаба в комбинации с другими режимами химиотерапии.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, 2017 г. /The state of cancer care in Russia, 2016. Edited by Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology (MNOI) - Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» Ministry of Health of Russia, Moscow, 2017.
2. Злокачественные заболевания в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. МНИОИП.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Москва, 2017. /Malignant diseases in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology (MNOI) - Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» Ministry of Health of Russia, Moscow, 2017.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358: 36–46.
4. Koizumi W, Narahara H, Hara 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.
5. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni 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.
6. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. 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].
7. Ford H, Marshall A, Wadsley J, 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: 24352238. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7].
8. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. 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].
9. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, 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].
10. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, 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: 31–39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5].
11. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1224–1235. [PMID:25240821 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6].
12. Бесова Н.С., Титова Т.А., Горбунова В.А. и соавт. Применение рамудирумаба в лечении больных диссеминированной аденокарциномой желудка в реальной клинической практике: предварительный анализ опыта ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Медицинский совет*, 2017, 14: 30–38./ Besova NS, Titova TA, Gorbunova VA, et al. The use of ramucirumab for the treatment of patients with disseminated gastric adenocarcinoma in real clinical practice: a preliminary analysis of the experience of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of Russia. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 14: 30–38.
13. 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)].
14. 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.