



Областной
онкологический
диспансер,
Иркутск

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом во второй линии терапии метастатического рака желудка: окончательные результаты исследования

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Т.Н. Юкальчук, Е.А. Рыбкина, С.С. Сидорова, Е.В. Середкин, Г.Н. Тепикина

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии.

Материал и методы. Пациенты получали рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно один раз в две недели в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. Терапия в данном режиме продолжалась до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Результаты. Согласно окончательным результатам исследования, объективный ответ на терапию в виде частичной регрессии достигнут у семи пациентов, еще у 12 отмечалась стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 месяца. В настоящее время у четырех пациентов сохраняется контроль над заболеванием, они продолжают получать терапию. Медиана общей выживаемости достигла 12,5 месяца.

Восемь пациентов живы, они перешагнули 24-месячный рубеж. Спектр нежелательных явлений незначительный. В большинстве случаев имела место гематологическая и негематологическая токсичность 1–2-й степени, серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

Заключение. Комбинация рамуцирумаба и паклитаксела характеризуется высокой эффективностью, приемлемым профилем токсичности и потенциально ассоциируется с высокой общей выживаемостью у пациентов с метастатическим раком желудка, прогрессирующим на фоне первой линии терапии.

Ключевые слова: метастатический рак желудка, таргетная терапия, рамуцирумаб, паклитаксел

Введение

Рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований у мужчин (7,8%) и шестое – у женщин (4,8%), но в структуре смертности прочно удерживает вторую позицию (10,3%). У большинства пациентов (69,6%) на момент постановки диагноза обнаруживается поздняя стадия заболевания (III или IV), когда возможности лечения существенно ограничены. У 45% больных с локальной формой рака желудка, выявленной при первичной диагностике, в течение пяти лет диагностируются метастазы. У 85% пациентов регионарная форма прогрессирует и переходит в метастатическую [1, 2].

В отсутствие противоопухолевого лечения продолжительность жизни больных диссеминированным раком желудка колеблется от трех до пяти месяцев.

Целесообразность и эффективность лекарственной терапии при диссеминированном раке желудка, подтвержденные в рандомизированных исследованиях II–III фаз, сегодня не вызывают сомнения. По сравнению с оптимальным симптоматическим лечением химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных.



Перечень противоопухолевых препаратов, эффективных при раке желудка, включает фторпиримидины для перорального и парентерального использования, производные платины, таксаны, антрациклины, ингибиторы топоизомеразы I, а также препараты таргетной терапии. Эффективность каждого препарата в монорежиме не превышает 30%. Увеличение эффективности лекарственной терапии связано с использованием комбинированных, достаточно токсичных режимов (DCXF, TOFL, FOLFORINOX и др.). Химиотерапия первой линии диссеминированного рака желудка носит паллиативный характер. Эффект отмечается у 35–40% больных с медианой общей выживаемости от восьми до десяти месяцев [3].

К настоящему моменту накоплены данные о молекулярно-генетических изменениях при раке желудка (экспрессия PDGF-альфа, HER2, TGF-бета, EGFR, c-met и др.), что позволяет рассчитывать на эффективность таргетной терапии.

HER2 – рецептор EGF гиперэкспрессирован у 13–22% больных раком желудка, чаще при кишечном типе рака. При HER2-позитивном раке желудка общая эффективность химиотерапии увеличивается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости – до 13,8 месяца (в контрольной группе – 11,3 месяца). Иная ситуация при раке желудка с HER2-негативным статусом (78–87%). Например, в исследовании AVAGAST добавление бевацизумаба к химиотерапии способствовало увеличению частоты объективного ответа и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не влияло на медиану общей выживаемости.

Сегодня не существует зарегистрированных режимов второй линии. Актуальной остается проблема разработки новых таргетных системных препаратов для повышения эффективности лечения на поздних стадиях заболевания [4].

Пациентам со статусом 0–2 по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов), неотягощенным тяжелыми сопутствующими заболеваниями, рекомендована химиотерапия второй линии. Сравнение таксанов и иринотекана во второй линии химиотерапии показало их сопоставимую эффективность.

Рамуцирумаб – первый биологический препарат, который применяли в режиме монотерапии. В исследовании REGARD на фоне использования рамуцирумаба увеличивалась медиана выживаемости у пациентов с поздними стадиями аденокарциномы желудка и прогрессированием заболевания после первой линии химиотерапии [5]. Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, статистически значимо увеличивающая общую выживаемость по сравнению с режимом плацебо в комбинации с паклитакселом (исследование RAINBOW), может быть использована в качестве нового стандартного режима второй линии лечения при раке желудка поздних стадий [6].

Материал и методы

Набор пациентов в исследование, проведенное на базе Областного онкологического диспансера г. Иркутска, осуществлялся с 1 июня 2016 г. до 31 октября 2017 г. в рамках Всероссийской программы безвозмездной передачи препарата рамуцирумаб для оказания помощи больным раком желудка поздних стадий с прогрессированием заболевания на фоне или после предшествующей химиотерапии на основе производных платины и/или фторпиримидинов по жизненным показаниям.

Главными критериями включения в исследование стали возраст старше 18 лет, гистологически подтвержденный метастатический рак желудка, прогрессирование заболевания после первой линии химиотерапии, состояние на момент исследования по ECOG 0–1, лабораторные показатели без клинически значимых

отклонений от нормы. В исследование не включались пациенты с плоскоклеточным раком желудка, циррозом печени, желудочно-кишечной перфорацией, свищами, артериальной тромбоэмболией в течение последних шести месяцев, любым значительным желудочно-кишечным кровотечением, значительной венозной тромбоэмболией на протяжении последних трех месяцев перед рандомизацией, плохо контролируемой артериальной гипертензией, метастатическим поражением центральной нервной системы.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Индивидуальные планы лечения были подготовлены на общем мультидисциплинарном консилиуме диспансера и одобрены Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Больные получали лечение по следующей схеме: рамуцирумаб 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут один раз в две недели в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. Лечение проводилось на фоне профилактической противорвотной и десенсибилизирующей терапии, инфузионной поддержки. Каждые две недели исследователи оценивали эффективность по результатам компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости и малого таза, эзофагогастроуденоскопии с биопсией, а также по определению лечебного патоморфоза. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Объективный ответ оценивали на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием по критериям RECIST v.1.1 и данных эзофагогастроскопии с биопсией (фото в формате DICOM, определение лечебного патоморфоза в биопсийном материале). При анализе токсичности использовали критерии CTC AE v. 4. Определялись ВБП

Онкология



(время от регистрации до документального подтверждения прогрессирования) и общая выживаемость (время от регистрации до даты смерти от любой причины). Функцию выживаемости описывали методом Каплана – Майера.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и опухолей

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Возраст:	
■ 0–29 лет	1 (4)
■ 30–59 лет	18 (78)
■ 60 лет и старше	4 (18)
Пол:	
■ мужской	12 (52)
■ женский	11 (48)
Статус ECOG	
■ 0	7 (30)
■ 1	16 (70)
■ 2	0 (0)
Очаги:	
■ измеряемые	12 (52)
■ неизмеряемые	11 (48)
Время до прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии:	
■ < 6 месяцев	17 (74)
■ ≥ 6 месяцев	6 (26)
Гистологический вариант:	
■ аденокарцинома	23 (100)
■ G1	2 (9)
■ G2	9 (39)
■ G3	12 (52)
■ G4	0 (0)
Число органов метастазирования:	
■ 0–2	20 (87)
■ ≥ 3	3 (13)
Наличие асцита:	
■ есть	10 (43)
■ нет	13 (57)
Локализация отдаленных метастазов:	
■ брюшина	17 (74)
■ легкие	4 (17)
■ печень	5 (22)
■ забрюшинные лимфоузлы	4 (17)
■ яичники	1 (4)
■ мягкие ткани	2 (9)
■ дугласово пространство	1 (4)
■ центральная нервная система	0 (0)
Статус HER2/neu:	
■ положительный	1 (4)
■ отрицательный	22 (96)
Гастрэктомия в анамнезе	10 (43)
Гастрэктомия не выполнялась	13 (57)

Примечание. Данные приведены в абсолютных величинах (%), если не указано иное.

Результаты

В исследование с 1 июня 2016 г. по 31 октября 2017 г. было включено 23 пациента в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст – 45 лет), из них 11 (48%) женщин и 12 (52%) мужчин. Проспективный анализ промежуточных результатов применения рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии подтвердил эффективность и безопасность данной лечебной опции в наблюдаемой популяции. Четыре пациента прекратили лечение из-за ухудшения общего состояния. На первом контрольном обследовании по критериям RECIST констатировано прогрессирование заболевания. Пациенты умерли спустя 1–3 недели после обследования. У 19 больных на контрольном обследовании после двух месяцев терапии зафиксирована стабилизация заболевания. Они продолжили лечение.

У всех пациентов при гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома (G1 – 9%, G2 – 39%, G3 – 52%). Измеряемые очаги по критериям RECIST v.1.1 зарегистрированы у 12 (52%) больных. У 11 (48%) пациентов выявлены только неизмеряемые очаги. Время до прогрессирования заболевания на фоне первой линии терапии у 17 (74%) пациентов составило менее шести месяцев, у шести (26%) – более полугода. Наличие мутации HER2/neu имело место у одного пациента. Общее состояние всех больных (100%) расценивалось как удовлетворительное – ECOG 0–1. У 20 (87%) пациентов число органов метастазирования не превышало двух. У большинства пациентов (74%) диагностированы перитонеальные метастазы. Асцит выявлен в десяти (43%) случаях. В анамнезе гастрэктомии перенесли десять (43%) больных, 13 (57%) пациентов не были оперированы (табл. 1).

Пациенты получили от трех до 54 введений рамуцирумаба и от пяти до 81 введения паклитаксе-

ла (6–108 недель лечения, в среднем 57 недель). Пять введений рамуцирумаба с последующим контрольным обследованием получили все участники исследования. Четыре (17%) пациента продолжают получать терапию в прежнем объеме без коррекции доз препаратов с соблюдением режима введения. Результаты компьютерной томографии и эзофагогастродуоденоскопии показали в четырех случаях прогрессирование опухоли после 3–5 введений рамуцирумаба (6–10 недель терапии). 19 пациентов продолжили терапию рамуцирумабом 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 60 минут один раз в две недели в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. По данным мультиспиральной компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST v.1.1 и эзофагогастродуоденоскопии, объективный ответ на терапию получен у 19 пациентов. Частичная регрессия достигнута у семи (30%) больных, еще у 12 (52%) – стабилизация. У четырех (18%) пациентов при первом контрольном обследовании после 6–10 недель терапии зарегистрировано прогрессирование заболевания. ВБП у четырех (18%) больных составила 24 месяца. Случаев полной регрессии опухоли не зафиксировано. Частичная регрессия опухоли заключалась в выраженном улучшении эндоскопической картины первичной опухоли по результатам эзофагогастродуоденоскопии и определению патоморфоза опухоли 4-й степени в биопсийном материале (рис. 1). Динамика в отношении перитонеальных метастазов отсутствовала.

Медиана ВБП составила 9,5 месяца. Шестимесячная ВБП зарегистрирована у 14 (61%) пациентов, 12-месячная – у восьми (35%) (рис. 2). Медиана общей выживаемости составила 12,5 месяца. Общая выживаемость у 14 (61%) пациентов достигла шести месяцев, у 12 (52%) – 12 месяцев (рис. 3). На данный момент че-

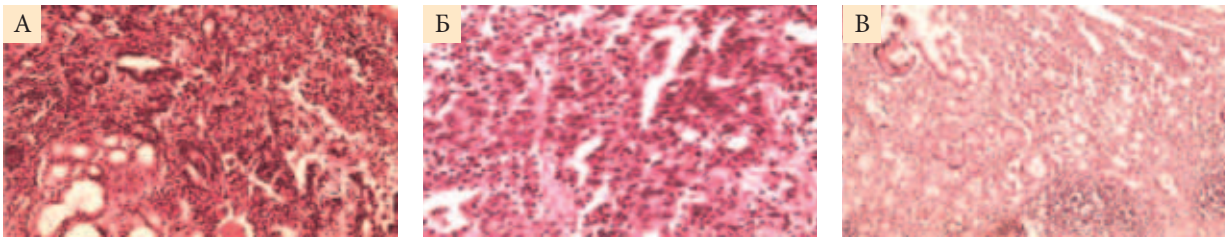


Рис. 1. Гистологические препараты опухоли желудка у пациента (А – до лечения рамуцирумабом и паклитакселом, 20-кратное увеличение, Б – до лечения, 40-кратное увеличение, В – после 20 недель лечения)

тыре (18%) пациента продолжают получать терапию, сохраняя контроль над опухолью. Продолжительность терапии превысила 24 месяца.

Четыре пациента умерли в течение 12 недель от начала терапии вследствие прогрессирования основного заболевания. Случаев гематологической и негематологической токсичности, приведших к отмене терапии, не отмечалось. Чаще имела место гематологическая токсичность. Нейтропения 1–2-й степени, обусловленная применением паклитаксела, зафиксирована у 23 (100%) пациентов. У шести (26%) больных наблюдалось развитие артериальной гипертензии, у восьми (35%) возникли носовые кровотечения, у четырех (18%) – протеинурия. Полный спектр токсичности представлен в табл. 2.

Обсуждение

Показатели ВБП и общей выживаемости значительно превысили показатели, которые обычно имеют место при проведении второй линии стандартной терапии метастатического рака желудка. Несмотря на использование разных комбинаций, объективные ответы не превысили 20–25%, а медиана продолжительности жизни – пяти-шести месяцев (от начала второй линии химиотерапии) [7]. Аналогичные результаты получены при использовании паклитаксела в монорежиме или в комбинациях с другими препаратами [8–13]. Ежедневное применение паклитаксела (60–80 мг/м²) характеризовалось меньшей токсичностью (нейтропения 3–4-й степени в 16–32%

случаев) при одинаковом количестве объективных ответов (8–27%) по сравнению со стандартным трехнедельным режимом в серии японских исследований [9, 10]. На фоне применения паклитаксела в комбинациях с цисплатином отмечалась высокая частота нейтропии 3–4-й степени (до 34%) и периферической нейропатии 2–3-й степени (до 38%) [12, 13]. По сравнению с терапией других нозологий терапия рака желудка несколько отставала в плане внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Тем не менее сегодня рак желудка является одним из «полигонов», на которых испытывают новые варианты персонализированного лечения. В последнее время появляется все больше обнадеживающих результатов лечения этой агрессивной и рефрактерной к стандартной химиотерапии опухоли [14]. Отрицательные результаты исследования с использованием бевацизумаба не перечеркнули дальнейший интерес к изучению антиангиогенной терапии при раке желудка. Следующим препаратом этой серии стал рамуцирумаб – антагонист фактора роста эндотелия сосудов, связывающий рецептор VEGFR-2 и блокирующий лиганды рецептора VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. По сравнению с плацебо на фоне монотерапии рамуцирумабом статистически значимо улучшались показатели общей выживаемости (исследование REGARD). Рамуцирумаб статистически значимо увеличивал общую выживаемость у пациентов с аденокарциномой желудка или желу-

дочно-пищеводного соединения поздних стадий и прогрессирующим заболеванием после первой линии химиотерапии. При использовании препарата в два раза снижался риск прогрессирования заболевания, а также риск смерти от любой причины. Преимущество рамуцирумаба по показателю выживаемости сохранялось практически во всех подгруппах пациентов. Влияние на показатели общей

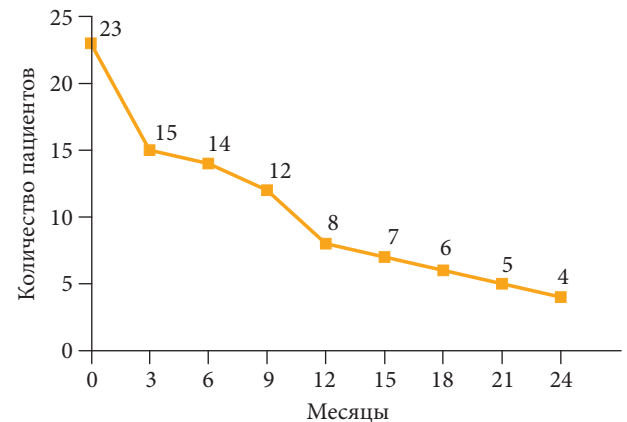


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

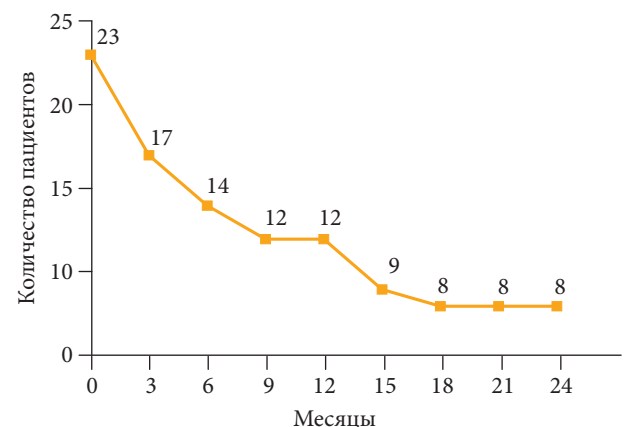


Рис. 3. Общая выживаемость



выживаемости было несколько ниже у женщин, однако расчетные значения ВВП у них были в пользу рамуцирумаба. После анализа влияния потенциальных расхождений в исходных характеристиках между лечебными группами преимущество рамуцирумаба в отношении общей выживаемости и ВВП после кор-

ректировки по другим прогностическим факторам оставалось без изменения. В данной популяции пациентов переносимость рамуцирумаба была хорошей. При этом частота большинства нежелательных явлений была одинаковой в группах рамуцирумаба и плацебо. Гипертензия – нежелательное явление, ассоциируемое с большинством антиангиогенных препаратов, чаще отмечалось в группе рамуцирумаба. Гипертензия 3-й степени наблюдалась у единичных пациентов, получавших рамуцирумаб. Данные о качестве жизни, согласно оценке пациентов, были скудными. Тем не менее эффект рамуцирумаба не уступал таковому плацебо. Более того, время до ухудшения оценки общего состояния было статистически значимо более продолжительным у пациентов, получавших рамуцирумаб [5]. Впоследствии положительными оказались результаты исследования фазы III по добавлению рамуцирумаба к паклитакселу во второй линии терапии рака желудка. Все это послужило основанием для регистрации в 2014 г. препарата для лечения больных метастатическим раком желудка [4, 15].

Рамуцирумаб в комбинации с еженедельным паклитакселом в отличие от других таргетных препаратов с антиангиогенным действием достоверно увеличивал частоту объективных ответов. В клиническом исследовании RAINBOW III фазы эффективность и безопасность рамуцирумаба и паклитаксела сравнивали с таковыми паклитаксела и плацебо. Добавление к терапии паклитакселом рамуцирумаба позволило добиться увеличения показателя средней выживаемости до 9,6 месяца. У пациентов, принимавших паклитаксел и плацебо, средняя выживаемость составила 7,4 месяца. Кроме того, на фоне терапии рамуцирумабом и паклитакселом снизился риск прогрессирования заболевания или смерти на 37% по сравнению с использованием паклитаксела

и плацебо, ВВП увеличилась на 52% [6]. В настоящее время планируется исследование фазы III RAINFALL по применению рамуцирумаба в первой линии терапии рака желудка.

При выборе и проведении второй линии терапии метастатического рака желудка следует учитывать, что заболевание на этой стадии неизлечимо. Именно поэтому основными задачами лечения являются увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных (облегчение симптомов заболевания, профилактика и лечение осложнений терапии), сбалансированность терапевтического эффекта (в том числе выживаемости) и качества жизни.

Полученные нами данные о переносимости комбинированной терапии рамуцирумабом и паклитакселом демонстрируют хороший профиль безопасности и согласуются с данными исследования RAINBOW [6]. Данное исследование планируется продолжить. Это позволит получить более полные и подробные результаты применения рамуцирумаба и паклитаксела у больных неоперабельным распространенным раком желудка во второй линии терапии.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что рамуцирумаб может стать важной составляющей лечения при аденокарциноме желудка или желудочно-пищеводного соединения поздних стадий у пациентов с прогрессированием заболевания после химиотерапии первой линии. По механизму действия и профилю токсичности рамуцирумаб существенно отличается от стандартных режимов химиотерапии при аденокарциноме пищевода и желудка. Полученные результаты подтверждают роль сигнальной активности VEGFR-2 как важной терапевтической мишени при аденокарциноме желудка или желудочно-пищеводного соединения поздних стадий [16]. ☺

Таблица 2. Оценка токсичности

Показатель	Степень			
	1-2	3	4	5
<i>Негематологические нежелательные явления</i>				
Усталость	13 (57%)	4 (17%)	0	0
Нейропатия	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Снижение аппетита	8 (35%)	1 (4%)	0	0
Боль в животе	6 (26%)	2 (9%)	0	0
Тошнота	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Алопеция	8 (35%)	1 (4%)	0	0
Диарея	6 (26%)	2 (9%)	0	0
Носовое кровотечение	8 (35%)	1 (4%)	0	0
Рвота	6 (26%)	0	0	0
Периферический отек	6 (26%)	0	0	0
Запор	6 (26%)	0	0	0
Стоматит	4 (17%)	0	0	0
Пирексия	4 (17%)	0	0	0
Снижение массы тела	2 (9%)	0	0	0
Одышка	2 (9%)	0	0	0
Сыпь	4 (17%)	0	0	0
Кашель	4 (17%)	0	0	0
Боль в спине	2 (9%)	0	0	0
Гипоальбуминемия	2 (9%)	0	0	0
Миалгия	2 (9%)	0	0	0
Головная боль	4 (17%)	0	0	0
<i>Гематологические нежелательные явления</i>				
Нейтропения	23 (100%)	13 (57%)	0	0
Анемия	6 (26%)	4 (17%)	0	0
Лейкопения	23 (100%)	13 (57%)	0	0
Тромбоцитопения	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Кровотечение или кровоточивость	8 (35%)	2 (9%)	0	0
Протеинурия	4 (18%)	1 (4%)	0	0
Поражение печени или печеночная недостаточность	1 (4%)	0	0	0
Артериальная гипертензия	6 (26%)	4 (18%)	0	0
Желудочно-кишечное кровотечение	0	0	0	0
Инфузионные реакции	2 (9%)	0	0	0
Почечная недостаточность	0	0	0	0
Застойная сердечная недостаточность	0	0	0	0
Венозная тромбоэмболия	0	0	0	0
Артериальная тромбоэмболия	0	0	0	0
Желудочно-кишечная перфорация	1 (4%)	0	0	0

НАЦЕЛЕН НА РЕЗУЛЬТАТ

УСТАНОВЛЕН НОВЫЙ СТАНДАРТ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА^{1,2,3,4,5} ИССЛЕДОВАНИЕ RAINBOW: ЦИРАМЗА® + ПАКЛИТАКСЕЛ⁶

Статистически значимое увеличение общей выживаемости в группе **ЦИРАМЗА® + паклитаксел** по сравнению с группой плацебо + паклитаксел⁶

9,6 МЕСЯЦА
МЕДИАНА ОВ
ЦИРАМЗА® +
ПАКЛИТАКСЕЛ
(95% ДИ: 8,5–10,8)

30%
УВЕЛИЧЕНИЕ
МЕДИАНЫ ОВ

VS

7,4 МЕСЯЦА
МЕДИАНА ОВ
ПЛАЦЕБО +
ПАКЛИТАКСЕЛ
(95% ДИ: 6,3–8,4)

ОР 0,807
(95% ДИ: 0,678–0,962);
P=0,017

ЦИРАМЗА® – первый таргетный препарат, доказавший эффективность во второй линии терапии рака желудка поздних стадий и зарегистрированный на территории РФ.^{6,7}

ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков

1. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Gastric Cancer V.3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
2. Referenced with permission from The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers V.3.2015. © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2015. All rights reserved. Accessed February 1, 2016. To view the most recent and complete version of the guidelines, go online to <http://www.nccn.org>. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.
3. European Society for Medical Oncology. ESMO pocket guidelines: Upper gastrointestinal cancer 2015. Resource distributed at: European Cancer Congress 2015, 25-29 September 2015; Vienna, Austria.
4. Smyth EC, Verhey M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27 (suppl16):v38-v49.
5. Бесова Н.С., Быхов М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К., Тер-Овanesов М.Д., Трояни А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка (RUSSCO). Москва 2017.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. for the RAINBOW Study Group. Ramucicrumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-1235.
7. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения 13 марта 2018 г.
Более подробная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ЦИРАМЗА®.

Торговое название препарата: ЦИРАМЗА®. Международное непатентованное название (МНН): рамуцирумаб. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-004518-311017 **Показания к применению** • Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода в составе комбинированной терапии с паклитакселом или в качестве монотерапии у пациентов с прогрессирующим заболеванием после предшествующего проведения химиотерапии на основе препаратов платины и фторпиримидина. • Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) в составе комбинированной терапии с доцетакселом у пациентов с прогрессирующим заболеванием при проведении или после предшествующей терапии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидином. **Противопоказания** • Гиперчувствительность к активному или любому из вспомогательных компонентов препарата. • Пациенты с НМРЛ при наличии инвазии опухоли крупных кровеносных сосудов или распада опухоли. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Беременность. • Период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы** Для внутривенных инфузий. **Рак желудка или аденокарцинома гастроэзофагеального перехода. Комбинированная терапия с паклитакселом.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла в виде внутривенной инфузии в течение около 60 мин до проведения инфузии паклитаксела. Рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла. **Применение препарата Цирамза® в качестве монотерапии.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® при проведении монотерапии составляет 8 мг/кг, каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут, максимальная скорость инфузии 25 мг/мин. **Местнораспространенный или метастатический НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла перед инфузией доцетаксела. Доцетаксел в дозе 75 мг/м² необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут в 1-й день 21-дневного цикла. **Метастатический колоректальный рак.** Рекомендуемая доза препарата Цирамза® составляет 8 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут каждые две недели перед проведением комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRI. Терапию препаратом Цирамза® следует продолжать до появления признаков прогрессирующего заболевания или развития непереносимой токсичности. **Специальные указания** При возникновении серьезного артериального тромбоэмболического осложнения терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении желудочно-кишечной перфорации терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. При возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. У пациентов с предрасположенностью к кровотечениям, а также у пациентов, одновременно получающих лечение антикоагулянтами или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, необходимо контролировать клинический анализ крови и параметры свертываемости. При возникновении инфузионных реакций 3 или 4 степени тяжести терапию препаратом Цирамза® следует незамедлительно и полностью прекратить. При возникновении тяжелой артериальной гипотензии терапию рамуцирумабом следует временно приостановить до нормализации состояния с помощью антигипертензивной терапии. При развитии клинически значимой артериальной гипертонии, которая не поддается контролю при помощи антигипертензивных лекарственных средств, терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. В случае возникновения у пациента осложнений, связанных с заживлением ран, терапию рамуцирумабом следует прекратить до полного заживления ран. За 4 недели перед плановым хирургическим вмешательством терапию рамуцирумабом следует временно приостановить. Решение о возобновлении терапии рамуцирумабом после хирургического вмешательства следует принимать на основании клинического заключения о достаточном заживлении ран. Рамуцирумаб следует с осторожностью назначать пациентам с циррозом печени тяжелой степени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью), циррозом с печеночной энцефалопатией, клинически значимым ацидозом вследствие цирроза и гепаторенальным синдромом. В случае образования фистулы терапию рамуцирумабом следует прекратить. Если уровень белка в моче составляет ≥ 2 , следует провести анализ суточной мочи. Если уровень белка в моче составляет ≥ 2 /24 часа, терапию препаратом Цирамза® следует временно прекратить. После снижения уровня белка в моче до < 2 /24 часа терапию следует возобновить с уменьшением дозы. В случае повторного повышения уровня белка до ≥ 2 /24 часа рекомендуется повторное снижение дозы. Если уровень белка в моче составляет ≥ 3 /24 часа либо в случае развития нефротического синдрома, терапию препаратом Цирамза® следует полностью прекратить. В случае развития стоматита следует незамедлительно начать симптоматическое лечение. Терапию препаратом Цирамза® следует прекратить на неопределенный срок в случае развития тяжелых артериальных тромбоэмболических осложнений, желудочно-кишечных перфораций, кровотечения 3 или 4 степени тяжести согласно критериям NCI CTCAE, спонтанного образования фистул. **Побочное действие** Побочные эффекты, связанные с монотерапией препаратом Цирамза®, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:** часто – гипокальциемия, гипонатриемия. **Нарушения со стороны нервной системы:** часто – головная боль. **Нарушения со стороны сосудов:** очень часто – артериальная гипертония. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто – боль в животе, диарея. Наиболее распространенные нежелательные реакции, отмеченные у 1% и >5% пациентов, включали: нейтропению, артериальное тромбоэмболическое осложнение, непроходимость кишечника, носовое кровотечение и сыпь. Наиболее распространенные нежелательные реакции (включая реакции ≥ 3 степени), связанные с проведением антиангиогенной терапией, наблюдаемые у пациентов, получающих лечение препаратом Цирамза® при проведении различных клинических исследований: желудочно-кишечные перфорации, инфузионные реакции и нейтропения. **Форма выпуска** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл (100 мг/10 мл) или 50 мл (500 мг/50 мл) препарата в бесцветном стеклянном флаконе типа I. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C или не более 4 часов при комнатной температуре (ниже 30 °С). Не замораживать и не встряхивать! Хранить в местах, недоступных для детей, в оригинальной упаковке для защиты от света. Срок хранения приготовленного раствора не должен превышать 24 часов при температуре от 2 до 8 °С. **Срок годности** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.



Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018.
2. Данные организационно-методического отделения Областного онкологического диспансера. Иркутск, 2017 // www.iood.ru.
3. Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Горбунова В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. М., 2014.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Лекарственная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 31. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 16–23.
5. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. 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. Vol. 383. № 9911. P. 31–39.
6. Wilke H., Muro K., van Cutsem E. et al. 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. Vol. 15. № 11. P. 1224–1235.
7. Тюляндин С.А., Нариманов М.Н., Заркуа В.Т. Химиотерапия резистентного диссеминированного рака желудка: литературный обзор возможностей лечения // Лечащий врач. 2013. № 9. С. 92–97.
8. Hironaka S., Zenda S., Boku N. et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer // Gastric Cancer. 2006. Vol. 9. № 1. P. 14–18.
9. Koderu Y., Ito S., Mochizuki Y. et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer (CCOG0302 study) // Anticancer Res. 2007. Vol. 27. № 4. P. 2667–2671.
10. Arai W., Hosoya Y., Hyodo M. et al. Doxifluridine combined with weekly paclitaxel for second-line treatment in patients with gastric cancer resistant to TS-1 // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12. № 2. P. 146–149.
11. Stathopoulos G.P., Rigatos S.K., Fountzilas G. et al. Paclitaxel and carboplatin in pretreated advanced gastric cancer: a phase II study // Oncol. Rep. 2002. Vol. 9. № 1. P. 89–92.
12. Shin S.J., Chun S.H., Kim K.O. et al. The efficacy of paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent gastric cancer: a multicenter phase II study // Korean J. Intern. Med. 2005. Vol. 20. № 2. P. 135–140.
13. Lee K.W., Kim J.H., Yun T. et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin as a second-line therapy after 5-fluorouracil/platinum chemotherapy in gastric cancer // J. Korean Med. Sci. 2007. Suppl. 22. P. S115–121.
14. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Серебрянская Т.С. и др. Таргетные препараты в терапии рака желудка // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 10. Онкология, гематология и радиология. № 1. С. 54–62.
15. Chanine G. Gastric cancer in the era of targeted therapy. ICACT, 2015.
16. Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Юкальчук Т.Н. и др. Опыт применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселем во второй линии терапии метастатического рака желудка // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 20. Онкология, гематология и радиология. № 2. С. 10–16.

Ramucirumab Combined with Paclitaxel in the Second Line Therapy of Metastatic Gastric Cancer: Final Results of a Research

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, T.N. Yukalchuk, Ye.A. Rybkina, S.S. Sidorova, Ye.V. Seredkin, G.N. Tepikina
District Oncologic Dispensary, Irkutsk

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

Study objective – to examine efficacy and safety of ramucirumab and paclitaxel in patients with unresectable advanced gastric cancer in the second line therapy.

Material and methods. Patients were administered with 8 mg/kg ramucirumab via intravenous route, once a week, in combination with 80 mg/m² paclitaxel via intravenous route on day 1, 8 and 15 of the 28-day protocol. Such therapy was continued until disease progression or drug intolerance.

Results. According to the final results of the research, the objective response to therapy in the form of partial regression was achieved in seven patients, for another 12 patients the stabilization was observed. The median progression-free survival was 9.5 months. Currently, four patients remain in control of the tumor process, they continue to receive therapy. The median overall survival reached 12.5 months. Eight patients are alive, they've overstepped the 24-month mark. The spectrum of adverse events is insignificant. In most cases, hematological and non-hematological toxicity of the 1st-2nd degree was observed; serious adverse events were not recorded.

Conclusions. A combination of ramucirumab and paclitaxel is characterized with high efficacy, acceptable toxicity profile and potentially associated with high total survival of patients with metastatic gastric cancer exhibiting progression during the first line therapy.

Key words: metastatic gastric cancer, targeted therapy, ramucirumab, paclitaxel