

Терапия рамуцирумабом при раке желудка поздних стадий: обсуждение клинических случаев

Р.В.Орлова¹, Л.Г.Жукова², И.П.Ганьшина², Д.Ю.Юкальчук³, Д.М.Пономаренко³, Н.П.Беляк⁴, О.О.Гордеева², С.П.Эрдниев⁴, А.А.Минасян⁵, А.А.Дашкова⁵, Э.Р.Сопия⁵, Е.А.Шолохова^{✉5}, А.Б.Гурочкин⁵

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер». 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56;

⁵Eli Lilly and Company. 123112, Россия, Москва, Пресненская наб., д. 10

✉Sholokhova_evgeniya@lilly.com

Обоснование. Рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире, причем у многих пациентов болезнь диагностируется уже на поздних стадиях. В большинстве случаев при поздних стадиях рака желудка в качестве 1-й линии лечения применяют химиотерапию, однако многим пациентам требуется проведение 2-й линии лечения. Рамуцирумаб (Цирамза®, Eli Lilly and Company, Индианаполис, США) недавно был зарегистрирован как препарат для 2-й линии лечения рака желудка Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США и в других странах мира.

Клинические случаи. В работе обсуждается серия из 5 клинических случаев рака желудка поздних стадий, включая постановку диагноза и проведенное лечение. Все пациенты получали внутривенно рамуцирумаб (8 мг/кг, 1 и 15-й дни) в комбинации с паклитакселом (80 или 100 мг/м², 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла) после регистрации прогрессирования заболевания в период или после 1-й линии химиотерапии. Приводится описание результатов лечения, в том числе нежелательные явления, связанные с лечением, и данные о качестве жизни. У всех пациентов отмечен клинический эффект или стабилизация заболевания.

Заключение. Представленная серия клинических случаев показывает, что рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом является эффективным методом лечения с хорошей переносимостью при раке желудка поздних стадий для пациентов, у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания после 1-й линии химиотерапии.

Ключевые слова: рак желудка, рамуцирумаб, паклитаксел, клинические случаи, рецептор типа 2 фактора роста эндотелия сосудов.

Для цитирования: Орлова Р.В., Жукова Л.Г., Ганьшина И.П. и др. Терапия рамуцирумабом при раке желудка поздних стадий: обсуждение клинических случаев. Современная Онкология. 2018; 20 (1): 35–41.

Case reports

Ramucirumab therapy in patients with advanced gastric cancer: discussion of a case series

R.V.Orlova¹, L.G.Zhukova², I.P.Ganshina², D.Yu.Yukalchuk³, D.M.Ponomarenko³, N.P.Beliak⁴, O.O.Gordeeva², S.P.Erdniev⁴, A.A.Minasyan⁵, A.A.Dashkova⁵, E.R.Sopiya⁵, E.A.Sholokhova^{✉5}, A.B.Gurochkin⁵

¹Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23;

³Irkutsk Regional Oncological Dispensary. 664035, Russian Federation, Irkutsk, ul. Frunze, d. 32;

⁴City Clinical Oncology Dispensary. 198255, Russian Federation, Saint Petersburg, Prospect Veteranov, d. 56;

⁵Eli Lilly and Company. 123112, Russian Federation, Moscow, Presnenskaya nab., d. 10

✉Sholokhova_evgeniya@lilly.com

Abstract

Background. Gastric cancer is the fifth most common malignancy worldwide with diagnosis often occurring at an advanced stage. For the majority of advanced gastric cancer patients, chemotherapy typically is used as first-line treatment, although many patients will also require second-line treatment. Ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA) recently has received worldwide and United States Food and Drug Administration approval for gastric cancer in the second-line setting.

Case reports. A series of five advanced gastric cancer cases is presented, outlining each patient's diagnosis and treatment. All patients were treated with intravenous ramucirumab (8 mg/kg on days 1 and 15) plus paclitaxel (80 or 100 mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle) after disease progression on or after first-line chemotherapy. Patient outcomes are described including an outline of treatment-related adverse events and quality of life. All patients were able to achieve a clinical response and stable disease.

Conclusion. Our case series demonstrates that ramucirumab, in conjunction with paclitaxel, is an effective and well-tolerated treatment option for advanced gastric cancer patients who have disease progression following first-line chemotherapy.

Key words: gastric cancer, ramucirumab, paclitaxel, case reports, vascular endothelial growth factor receptor-2.

For citation: Orlova R.V., Zhukova L.G., Ganshina I.P. et al. Ramucirumab therapy in patients with advanced gastric cancer: discussion of a case series. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (1): 35–41.

Введение

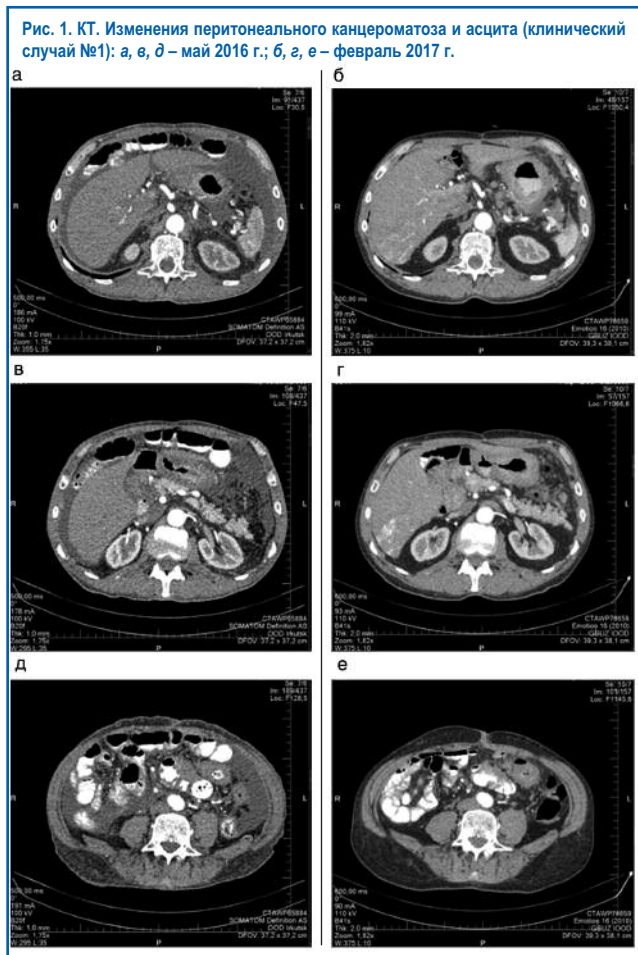
Рак желудка занимает 5-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в мире [1]. В России рак желудка представляет одну из наиболее часто диагностируемых форм рака с заболеваемостью 8% и смертностью 11%. Во всем мире в качестве признанных режимов 1-й линии химиотерапии (ХТ) считаются комбинации на основе производных платины и фторпиримидинов [2], однако выбор вариантов лечения при прогрессировании заболевания после 1-й линии остается небольшим.

Рамуцирумаб – человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулинов G1 к рецептору типа 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3], который является основным медиатором ангиогенеза, индуцированного VEGF [4]. Проведено два международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследования III фазы по оценке рамуцирумаба во 2-й линии лечения рака желудка в режиме монотерапии (REGARD) [5] и в комбинации с паклитакселом (RAINBOW) [6]. Оба исследования показали увеличение общей выживаемости у пациентов с поздними стадиями рака желудка, получавших рамуцирумаб, по сравнению с группой плацебо [5, 6]. Это преимущество наблюдалось при адекватном профиле безопасности. На основании проведенных исследований рамуцирумаб (Цирамза®, Eli Lilly and Company, Индианаполис, США) был зарегистрирован как препарат для 2-й линии лечения рака желудка Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США и других странах мира [7, 8].

В представленной серии клинических случаев приводятся описание хода лечения и его результаты у 5 российских пациентов, получавших рамуцирумаб во 2-й линии лечения рака желудка после регистрации прогрессирования заболевания в период или после 1-й линии ХТ в рамках Программы безвозмездной передачи препарата пациентам по жизненным показаниям. В эту программу за период с января 2016 г. был включен 281 пациент с диагнозом рака желудка поздних стадий. Программа безвозмездной передачи препарата пациентам по жизненным показаниям была закончена после регистрации рамуцирумаба в России 31 октября 2017 г.

Клинические случаи

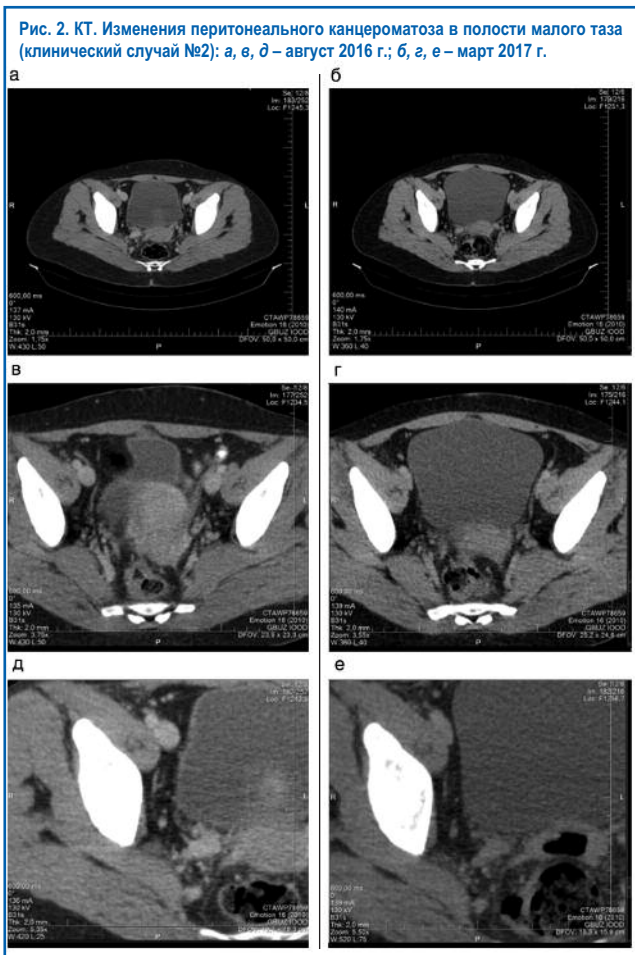
Случай 1. Пациент мужского пола, 63 года, обратился с жалобами на снижение массы тела на 10 кг за последние 6 мес. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и рентгенологического исследования желудка выявлена инфильтративная форма рака желудка, субтотальное поражение. Гистологически – низкодифференцированная аденокарцинома. В декабре 2014 г. выполнена операция: лапаротомия, биопсия брюшины. На операции выявлен канцероматоз брюшины, который подтвержден морфологически. При ИГХ-исследовании на парафиновых срезах обнаружена опухоль желудка с отрицательным статусом по HER2/neu 0. Выставлен диагноз: рак желудка, IV стадия, T3N1M1, канцероматоз брюшины. Соматически пациент был сохранен, статус по ECOG – 0, нет сопутствующей патологии. С января 2015 г. начата ХТ по схеме ELF (этопозид 120 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, лейковорин 25 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни, фторурацил 500 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни). На контрольном обследовании после 4-го цикла по ЭГДС отмечалось улучшение эндоскопической картины и морфологически подтвержден лечебный патоморфоз 3-й степени. Терапия продолжена в прежнем объеме. По компьютерной томографии (КТ) и ЭГДС после 8-го цикла наблюдалась стабилизация процесса. Учитывая отсутствие гематологической и негематологической токсичности, лечение было продолжено без коррекции доз. Проведено 18 циклов ХТ 1-й линии. На контрольном обследовании в феврале 2016 г. по мультиспиральной КТ органов брюшной полости диагностирован единичный метастаз в правой доле печени. В марте 2016 г. выполнена операция: химиоэмболизация печени смесью доксорубина 50 мг с разведением липиодолом 10 мл. Далее продолжена ХТ 1-й линии, всего проведено 22 цикла по схеме ELF. На контрольном обследовании по КТ и эзофаго-



гастроскопии констатировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в печени, легких и забрюшинных лимфоузлах, увеличение асцита. Состояние по ECOG – 1, лабораторные показатели без клинически значимых отклонений от нормы. С июня 2016 г. начата терапия 2-й линии по схеме рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни + паклитаксел 100 мг/м² внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Контрольное обследование проводилось каждые 2 мес. На контрольных обследованиях по мультиспиральной КТ после 2, 4 и 6-го месяцев терапии при оценке опухоли по критериям RECIST констатирована стабилизация процесса с небольшой положительной динамикой в виде уменьшения асцита. После 9 мес терапии рамуцирумабом и паклитакселом радиологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 1).

На данный момент терапия проводится на протяжении 10 мес. Пациент ведет активный образ жизни, масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG – 1. За время терапии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, не отмечено. Гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Планируется продолжить терапию рамуцирумабом и паклитакселом до прогрессирования с оценкой эффективности каждые 2 мес.

Случай 2. Пациентка женского пола, 33 года, мать 5 детей, обратилась в клинику с жалобами на боли в эпигастриальной области на фоне беременности 17–18 нед. При обследовании по ЭГДС выявлен рак тела желудка. Гистологически – низкодифференцированная аденокарцинома с перстневидными клетками. Пациентка вопреки рекомендациям онкологов принимает решение вынашивать беременность. При обследовании в июле 2015 г. на сроке беременности 33–34 нед по ультразвуковому исследованию брюшной полости и малого таза диагностированы метастаз в правый яичник, канцероматоз брюшины, асцит, гидроторакс справа. Роды на 34-й неделе беременности, ребенок живой. Состояние по шкале ECOG – 1. Неделью спустя начата 1-я линия



ХТ по схеме FOLFOX4 (лейковорин, фторурацил и оксалиплатин). Проведено 4 введения ХТ по схеме FOLFOX4, на контрольном обследовании – уменьшение асцита и гидроторакса справа. В октябре 2015 г. появились выраженные боли в правой подвздошной области, тошнота, рвота желчью. По экстренным показаниям по поводу перекрута ножки опухоли правого яичника выполнена операция: лапароскопическая двусторонняя сальпинго-оофорэктомия и оментэктомия. Гистологически подтвержден метастаз в правый яичник низкодифференцированной аденокарциномы рака желудка. После операции продолжена ХТ 1-й линии по схеме FOLFOX4, проведено 16 циклов. В апреле 2016 г. лечение закончено, достигнута частичная регрессия опухоли. Пациентка отпущена под динамическое наблюдение. На контрольном обследовании в августе 2016 г. по КТ брюшной полости констатируется прогрессирование заболевания в виде канцероматоза малого таза. С сентября 2016 г. начата терапия 2-й линии по схеме рамуцирумаб 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни + паклитаксел 100 мг/м² внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Контрольное обследование проводилось каждые 2 мес. После 7 мес терапии 2-й линии радиологически подтверждена частичная регрессия опухоли (рис. 2).

На данный момент пациентка получает терапию 2-й линии рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом на протяжении 7 мес. Масса тела стабильная, состояние по шкале ECOG – 0. Пациентка ведет активный образ жизни, воспитывает 6 детей. За время терапии рамуцирумабом и паклитакселом НЯ, связанных с лечением, не отмечено. Гематологической и негематологической токсичности не зафиксировано. Планируется продолжить терапию рамуцирумабом и паклитакселом до прогрессирования с оценкой эффективности каждые 2 мес.

Случай 3. Пациент мужского пола, 68 лет, был госпитализирован в январе 2015 г. с прогрессирующим снижением массы тела, составившим 10 кг, и дискомфортом в области живота за последние 4 мес. В анамнезе: ишемическая бо-

лезнь сердца, артериальная гипертензия 2-й степени, ожирение 2-й степени, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, варикозное расширение вен нижних конечностей и хроническая венозная недостаточность 1-й степени. По данным ЭГДС на передней стенке желудка в 6 см от кардии выявлена опухоль с экзофитным ростом, имеющая грубую поверхность, распространяющаяся на пилорический отдел. При биопсии опухоли диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома с биомаркерами: HER-2-отрицательным статусом и Ki-67 30%.

КТ грудной клетки, брюшной полости и таза показала наличие изолированных образований в левом легком – С5 (3 и 5 мм) и в правом легком – С4 (5 мм). Опухоль в теле желудка распространялась до пилорического отдела, обнаружено утолщение стенки желудка до 33 мм неправильной формы. Впереди желудка определялось экстрапаренхиматозное поражение. Множественные метастазы в лимфоузлы до 10 мм в воротах печени и парагастральной области, множественные образования в печени в С6 (44×43 мм) и С7 (57×54 мм). Утолщение ободочной кишки до 16 мм и более 20 мм в области правого изгиба. Предстательная железа гетерогенной структуры, 58×69 мм. Множественные лимфоузлы в паравезикальной жировой клетчатке и по ходу подвздошных сосудов до 11×9×8 мм. Диагностирован рак желудка IV стадии, T_xN_xM1.

В феврале 2015 г. по данным фиброколоноскопии выявлен полипоз ободочной кишки. Биопсия не подтвердила злокачественный характер образований. Перед началом противоопухолевой терапии пациенту выполнена эмболизация обоих подвздошных сосудов, снабжающих кровью предстательную железу. Биопсия выявила склероз ткани предстательной железы с элементами атрофии и простатит. Пациенту проведены 6 циклов ХТ по схеме FOLFOX (лейковорин, фторурацил и оксалиплатин), затем поддерживающая терапия капецитабином (1000 мг, 2 раза в сутки).

Пациент находился в стабильном состоянии до сентября 2016 г., когда было зарегистрировано прогрессирование заболевания. По данным КТ грудной клетки и брюшной полости обнаружена опухоль в желудке с признаками утолщения стенки до 19 мм. Новые образования в печени и рост существующих очагов (С8: 30×18 мм; С7: 23×21 мм), абдоминальная и ретроабдоминальная лимфаденопатия и асцит.

В октябре 2016 г. начата терапия 2-й линии паклитакселом 80 мг/м² внутривенно, 1, 8 и 15-й дни, в комбинации с рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни 28-дневного цикла.

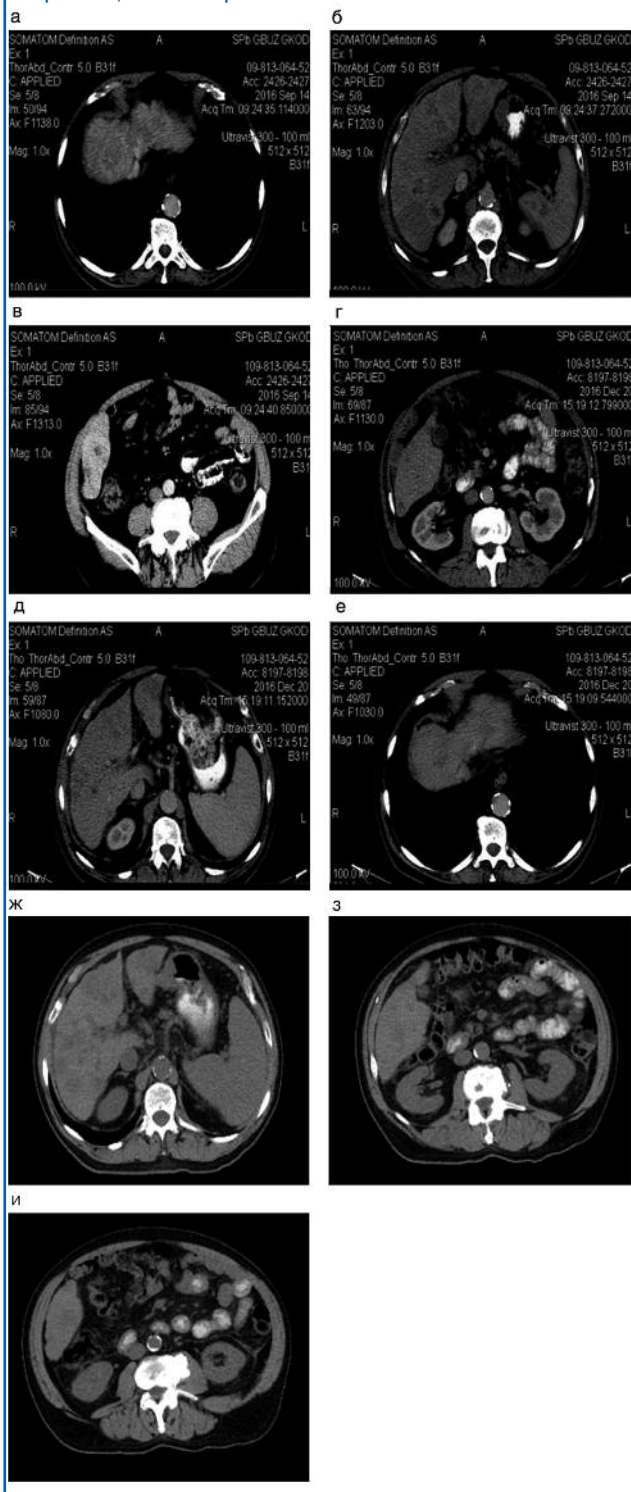
В период лечения было отмечено единственное НЯ – клинически незначимое носовое кровотечение 1-й степени.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости в декабре 2016 г. зарегистрирован частичный противоопухолевый ответ: уменьшение размера индикаторных очагов в печени на 30% (С8: 21×18 мм; С7: 16×13 мм). Опухоль в желудке с утолщением стенки до 19 мм и абдоминальная и ретроабдоминальная лимфаденопатия – без изменений.

По результатам ЭГДС в феврале 2017 г. установлено улучшение в эндоскопической картине в целом: инфильтрация опухоли с изолированным экзофитным ростом 5 см вдоль средней трети тела желудка. В отношении НЯ отмечены утомляемость, периодический дискомфорт в области живота после еды, периодический стоматит, онемение кожи и носовое кровотечение. Осложнения основного заболевания включали анемию 1-й степени, гепатомегалию, боль 1-й степени, утомляемость 1–2-й степени и синдром опухолевой интоксикации. Несмотря на указанные осложнения, пациент ведет активный образ жизни (общее состояние по шкале ECOG – 1), продолжая руководить университетской кафедрой и вести преподавательскую работу. Контрольные КТ в июле и сентябре 2017 г. показали стабилизацию заболевания и частичную регрессию как наилучший ответ (рис. 3).

Случай 4. Пациентка женского пола, 46 лет, обратилась к врачу с жалобами на дискомфорт в области живота с июня 2015 г. По данным ЭГДС в августе 2015 г. выявлено наличие объемного образования в желудке. В октябре 2015 г. пациентке выполнена диагностическая лапароскопия с биопсией перитонеального метастаза, которая показала низкодиффе-

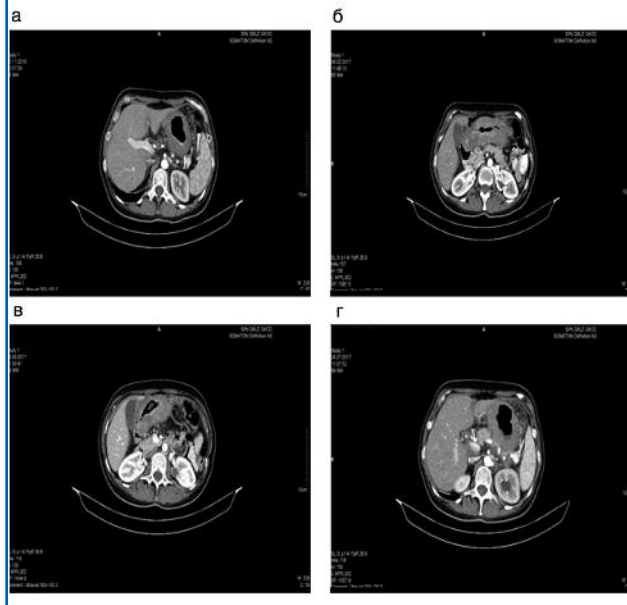
Рис. 3. КТ. Опухолевое образование в желудке и частичная регрессия очагов в печени, а также уменьшение абдоминальной и ретроабдоминальной лимфаденопатии (клинический случай №3). Опухолевое образование в желудке с утолщением стенки до 19 мм. Наблюдается частичный ответ в виде уменьшения числа и размера печеночных метастазов: а–в – сентябрь 2016 г.; г–е – декабрь 2016 г.; ж–и – сентябрь 2017 г.



ренцированную перстневидноклеточную аденокарциному желудка T3NXM1: опухолевые биомаркеры: HER-2 – отрицательный статус, BRCA, EGFR, PD-L1 отсутствуют, мутация KRAS (G12S), промежуточный статус VEGF. Начата ХТ по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 200 мг/м², фторурацил 2600 мг/м²). В период с сентября 2015 г. по май 2016 г. пациентка получила 11 циклов.

В июне 2016 г. пациентка была госпитализирована с жалобами на дискомфорт в области живота. По данным КТ грудной клетки, брюшной полости и таза выявлено про-

Рис. 4. КТ. Стабилизация заболевания (клинический случай №4). Визуализируются опухоль в теле желудка с регионарной лимфаденопатией и канцероматозом, а также свободная жидкость в дугласовом пространстве. Более поздние томограммы демонстрируют стабилизацию заболевания: а – ноябрь 2016 г.; б – февраль 2017 г.; в – июнь 2017 г.; г – июль 2017 г.



грессирование заболевания с увеличением основной опухоли. Осложнения заболевания включали анемию 1-й степени, астению 2-й степени, дисфагию 1-й степени и боль 1-й степени. Начата терапия 2-й линии рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни, в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Пациентка получила 17 циклов терапии 2-й линии.

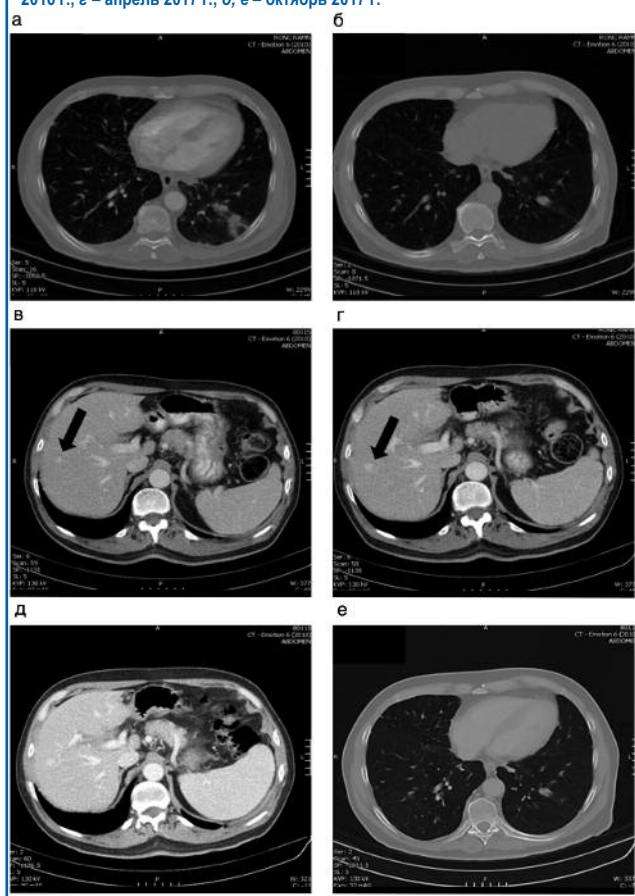
За период с сентября 2016 г. по июнь 2017 г. проведено несколько КТ-обследований грудной клетки, брюшной полости и таза (рис. 4). Установлена стабилизация заболевания по оценке опухоли в теле желудка, регионарной лимфаденопатии и канцероматозу. В период лечения было зарегистрировано единственное НЯ – клинически незначимое носовое кровотечение 1-й степени. В настоящее время пациентка ведет активный образ жизни (общее состояние по шкале ECOG – 1) и получает амбулаторное лечение. Планируется продолжить лечение рамуцирумабом и паклитакселом до прогрессирования заболевания с регулярными обследованиями для оценки эффекта.

Случай 5. Пациент мужского пола, 68 лет, в марте 2016 г. начал предъявлять жалобы на боли в грудной клетке слева и кашель. По данным КТ органов грудной клетки выявлены множественные очаговые образования в ткани обоих легких, увеличенные измененные лимфоузлы средостения. По данным гистологического исследования очагов в легких – недифференцированный рак без органной принадлежности.

При дообследовании по данным ЭГДС в области большой кривизны обнаружен подслизистый инфильтрат размером до 3 см с изъязвлением. При гистологическом исследовании – недифференцированный рак с перстневидноклеточными элементами, гиперэкспрессии HER-2 не обнаружено. По результатам КТ органов брюшной полости были обнаружены очаги в печени (единичные до 0,8 см), селезенке (до 0,7 см), левой почке, костях (в грудных, поясничных позвонках, крестце, ребрах). Установлен клинический диагноз: рак желудка TXN3M1 (IV стадия), метастазы в легких, лимфоузлах средостения, печени, селезенке, левой почке, костях.

В июле – августе 2016 г. проведено 2 цикла ХТ 1-й линии по схеме PF (цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + продленная 5-суточная инфузия фторурацила 800 мг/м² в сутки, 28-дневный цикл), начата терапия бисфосфонатами. По результатам контрольного обследования – прогрессирование процесса за счет нарастания размеров очагов в легких, появления лимфогематогенного метастазирования в легких, плеврита, увеличения очагов в печени.

Рис. 5. КТ. Лимфогенное метастазирование в легкие и метастазы в печени (клинический случай №5): а – август 2016 г.; б – апрель 2017 г.; в – ноябрь 2016 г.; г – апрель 2017 г.; д, е – октябрь 2017 г.



С сентября 2016 г. пациенту проводится терапия 2-й линии рамуцирумабом 8 мг/кг внутривенно, 1 и 15-й дни, в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² внутривенно, 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла. Проведено 10 циклов терапии. На этом фоне достигнуты частичная регрессия очагов в легких, значимое уменьшение явлений лимфогематогенного метастазирования в легких; по остальным очагам (печень, левая почка, селезенка, кости) достигнут контроль над заболеванием – стабилизация процесса. Следует отметить, что клинический ответ был достигнут уже через 8 нед терапии. Переносимость лечения была приемлемая, клинически значимой токсичности, потребовавшей бы модификации режима лечения, не отмечено. Спустя 6 нед терапии отмечено развитие носового кровотечения 1-й степени, интенсивность которого не усиливается. С января 2017 г. отмечено появление сенсорной периферической полинейропатии, с апреля 2017 г. – онихолизис 1-й степени. Общая продолжительность терапии 2-й линии – 10 мес без клинически значимой токсичности. Последующие обследования в июле и октябре 2017 г. подтвердили стабилизацию заболевания (рис. 5).

Обсуждение

При раке желудка поздних стадий ХТ, как правило, проводятся в 1-й линии лечения, однако многим пациентам требуется 2-я линия терапии. К сожалению, выбор режимов для пациентов с прогрессированием заболевания после 1-й линии лечения ограничен. В статье представлено 5 клинических случаев рака желудка поздних стадий: 3 – у мужчин 63, 68 лет и 2 – у женщин 33 и 46 лет. Пациенты получали

рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом после регистрации прогрессирования заболевания в период или после 1-й линии ХТ.

Применение рамуцирумаба ассоциируется с рядом НЯ, в том числе гематологической токсичностью, отмеченных в клинических исследованиях III фазы [5, 6, 9]. В представленных клинических случаях чаще всего регистрировали носовое кровотечение 1-й степени тяжести. Также отмечались утомляемость и анемия 1-й степени. Клинически незначимые явления легко купировались и, что важно отметить, не влияли на ход лечения, поэтому пациенты могли продолжать терапию рамуцирумабом в течение длительного времени, что позволило добиться максимальной клинической пользы. Таким образом, применение рамуцирумаба и паклитаксела во 2-й линии лечения не приводило к снижению качества жизни пациентов. В период лечения пациенты могли вести активный образ жизни, получая рамуцирумаб и паклитаксел безопасно в амбулаторных условиях. У всех пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания. В 1, 2 и 3-м случаях получен частичный противоопухолевый ответ на 2-й линии терапии рамуцирумабом. Важно отметить, что у 4 и 5-го пациентов стабилизация заболевания сохранялась почти год. У 5-го пациента клинический ответ был зарегистрирован через 8 нед 2-й линии терапии, при том что в его случае заболевание было рефрактерным к терапии 1-й линии. Особый интерес вызывает клинический случай №2, так как рак желудка у беременных встречается редко и его трудно диагностировать, поскольку симптомы рака желудка можно интерпретировать как явления, обусловленные беременностью [10]. Проведенный в недавнее время экспериментальный анализ соотношения экспозиция/ответ указывает на положительную корреляцию между эффективностью и экспозицией рамуцирумаба с управляемой токсичностью при экспозиции выше 8 мг/кг [11]. В настоящее время в рамках международного рандомизированного исследования III фазы проходит изучение альтернативного режима рамуцирумаба (8 мг/кг внутривенно, 1 и 8-й дни 21-дневного цикла). В этом исследовании оценивают комбинацию капецитабина и дисульфата с рамуцирумабом или без такового в 1-й линии терапии метастатической аденокарциномы желудка (RAINFALL, NCT02314117) [12].

Для антиангиогенных препаратов, в том числе рамуцирумаба, до настоящего времени не идентифицировано валидированных биомаркеров. Их изучение, возможно, будет иметь большое значение для лечения пациентов. Следует продолжить изучение дозовых режимов рамуцирумаба и исследования по выявлению соответствующих биомаркеров у пациентов, страдающих раком желудка поздних стадий.

Благодарности

Исследование проведено при финансовой поддержке Eli Lilly and Company. Выражаем благодарность пациентам и персоналу в каждом медучреждении. Поддержку в осуществлении проекта оказывала Эстер Гонзалес (Esther Gonzalez) из Eli Lilly and Company. Помощь в написании статьи оказала Лиза Коссенс (Lisa Cossens), в редакторской работе помогла Кэси Поланко (Casie Polanco) из INC Research/inVentiv Health Clinical при финансовой поддержке Eli Lilly and Company.

Конфликт интересов

Несколько авторов публикации являются сотрудниками фармацевтической компании-производителя обсуждаемого препарата. Компания-производитель предоставила данный препарат медицинским учреждениям, указанным в статье.

Литература/References

1. Ervik M, Lam F, Ferlay J et al. *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today* 2016. <http://gco.iarc.fr/today>
2. Wagner AD, Grotbe W, Haerting J et al. *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data*. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2903–9.

3. Sprattlin JL, Coben RB, Eadens M et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 780–7.
4. Tian S, Quan H, Xie C et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2011; 102 (7): 1374–80.
5. 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 (9911): 31–9.
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; 15 (11): 1224–35.
7. *Cyramza [product guide]*: Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2016. http://www.cyramzabcp.com/img/pdf/CYRAMZA_Product_Guide.pdf
8. European Medicines Agency. *Cyramza, summary of product characteristics*. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf
9. Hammvik OP, Choueiri TK, Turchin A et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015; 121 (2): 311–9.
10. Pacheco S, Norero E, Canales C et al. The Rare and Challenging Presentation of Gastric Cancer during Pregnancy: A Report of Three Cases. *J Gastric Cancer* 2016; 16 (4): 271–6.
11. Tabernero T, Ohtsu A, Muro K et al. Exposure-Response Analyses of Ramucirumab from Two Randomized, Phase III Trials of Second-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mol Cancer Ther* 2017; 16 (10): 2215–22.
12. Fuchs CS, Tabernero T, I-Batran SE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin plus a fluoropyrimidine with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (RAINFALL, NCT02314117). *J Clin Oncol* 2016; 33 (4 Suppl): TPS178.

Сведения об авторах

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, и.о. зав. отд-нием химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: zhukova.lyudmila@rambler.ru

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Юкальчук Денис Юрьевич – канд. мед. наук, врач высшей категории ГБУЗ ИООД

Пономаренко Дмитрий Михайлович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ИООД, врач высшей категории

Беляк Наталья Петровна – канд. мед. наук, врач-онколог 11-го химиотерапевтического отд-ния СПб ГБУЗ ГКОД

Гордеева Ольга Олеговна – аспирант отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Эрдниев Санал Петрович – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием СПб ГБУЗ ГКОД

Минасян Ани Араевна – науч. советник по клин. исследованиям Eli Lilly and Company

Дашкова Анастасия Альбертовна – канд. мед. наук, мед. конс. по онкологии Eli Lilly and Company

Сопия Элисо Ревазовна – канд. мед. наук, ст. мед. конс. по онкологии Eli Lilly and Company

Шолохова Евгения Александровна – ст. мед. советник по онкологии Eli Lilly and Company

Гурочкин Алексей Борисович – канд. мед. наук, мед. дир., Россия, Израиль, СНГ Eli Lilly and Company