

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.277.3.03:616.33-006.04

Горбунова В.А.¹, Бесова Н.С.¹, Бычков М.Б.¹, Орлов С.В.², Когония Л.М.³, Возный Э.К.⁴, Владимирова Л.Ю.⁵, Сакаева Д.Д.⁶, Шолохова Е.А.⁷, Минасян А.А.⁷, Гурочкин А.Б.⁷, Ченг Р.⁸, Орландо М.⁹

ТЕРАПИЯ РАМУЦИРУМАБОМ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ ПОЗДНИХ СТАДИЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия;

⁴ Городская клиническая больница № 57, 105077, г. Москва, Россия;

⁵ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия;

⁶ ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, 450054, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия;

⁷ Лилли Фарма, 123112, г. Москва, Россия;

⁸ Компания Лилли, 100, г. Тайпей, Тайвань;

⁹ Компания Лилли, 1430, г. Буэнос-Айрес, Аргентина

Цель. Рак желудка занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от рака в мире. Чаще всего болезнь диагностируют на местнораспространенной или метастатической стадии. Ангиогенез – важная мишень в лечении солидных опухолей, и применение антиангиогенных препаратов представляется перспективным подходом в противоопухолевой терапии. В данном обзоре обобщены современные данные литературы по лечению рака желудка и пищевода-желудочного соединения рамуцирумабом – антиангиогенным препаратом, действие которого специфически направлено на рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2). **Материал и методы.** В мае 2016 г. проведен систематический поиск данных в PubMed и материалах соответствующих конгрессов, в том числе Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и Европейского противоракового конгресса. Исследования, включенные в обзор, проводили с целью проспективной оценки эффективности и безопасности рамуцирумаба при раке желудка и пищевода-желудочного соединения поздних стадий.

Результаты. Найдена 91 публикация, в том числе 5 публикаций и 6 тезисов докладов на конгрессах, отвечающих предварительно определенным критериям включения. В обзор включены исследования по применению рамуцирумаба при раке желудка, опубликованные за последние 5 лет.

Выводы. Применение рамуцирумаба в режиме монотерапии или в комбинации с паклитакселом во 2-й линии лечения приводит к статистически значимому увеличению выживаемости при раке желудка поздних стадий. Рамуцирумаб хорошо переносится пациентами и имеет приемлемый профиль токсичности. Кроме того, сохраняется качество жизни, увеличивается время до усиления симптомов и ухудшения общего состояния пациентов. Необходимо продолжить исследования для выявления потенциальных предиктивных биомаркеров эффективности рамуцирумаба.

Ключевые слова: ангиогенез; рак желудка; рак пищевода-желудочного соединения; рамуцирумаб; рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов.

Для цитирования: Горбунова В.А., Бесова Н.С., Бычков М.Б., Орлов С.В., Когония Л.М., Возный Э.К., Владимирова Л.Ю., Сакаева Д.Д., Шолохова Е.А., Минасян А.А., Гурочкин А.Б., Ченг Р., Орландо М. Терапия рамуцирумабом при аденокарциноме желудка и пищевода-желудочного соединения поздних стадий: систематический обзор. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (3): 116–121. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-116-121>

Для корреспонденции: Шолохова Евгения Александровна, старший медицинский советник по онкологии. E-mail: sholokhova_evgeniya@lilly.com.

Gorbounova V.A.¹, Besova N.S.¹, Bychkov M.B.¹, Orlov S.V.², Kogoniya L.M.³, Vozny E.K.⁴, Vladimirova L.U.⁵, Sakayeva D.D.⁶, Sholokhova E.A.⁷, Minasyan A.A.⁷, Gurochkin A.B.⁷, Cheng R.⁸, Orlando M.⁹

RAMUCIRUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation;

² I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 197022, Russian Federation;

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation;

⁴ Municipal Clinical Hospital No 57, Moscow, 105077, Russian Federation;

⁵ Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation;

⁶ Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, 450054, Russian Federation;

⁷ Lilly Pharma Ltd., Moscow, 123112, Russian Federation;

⁸ Eli Lilly & Company, Taipei City, 100, Taiwan;

⁹ Eli Lilly & Company, Buenos Aires, 1430, Argentina

Objective. Gastric cancer is the fifth most common malignancy and the third leading cause of the cancer mortality worldwide. It is most often diagnosed at a locally advanced or metastatic stage. Angiogenesis has become an important target in the treatment of solid tumors, and antiangiogenic agents are a promising approach to cancer therapy. In this review, we summarize the current literature on the treatment of gastric and gastroesophageal cancer with ramucirumab, an antiangiogenic agent specifically targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2).

Material and methods. We conducted a systematic search in May 2016 of PubMed and relevant congress proceedings including the American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology, and the European Cancer Congress. Included studies were aimed to prospectively evaluate the efficacy and safety of ramucirumab in advanced gastric or gastroesophageal cancer.

Results. Our search yielded 91 publications including 5 manuscripts and 6 congress abstracts meeting the predefined inclusion criteria. Included studies reported outcomes were related to ramucirumab in gastric cancer, published within the past 5 years.

Conclusion. Second-line treatment with ramucirumab, either as monotherapy or in combination with paclitaxel, significantly improves the survival of patients with advanced gastric cancer. Ramucirumab is well tolerated and has an acceptable safety profile. Furthermore, the patient quality of life is maintained with delayed both symptom worsening and deterioration of the functional status. Studies are required to identify potential predictive biomarkers of ramucirumab efficacy.

Keywords: angiogenesis; gastric cancer; gastroesophageal cancer; ramucirumab; vascular endothelial growth factor receptor-2.

For citation: Gorbounova V.A., Besova N.S., Bychkov M.B., Orlov S.V., Kogoniya L.M., Vozny E.K., Vladimirova L.U., Sakaeva D.D., Sholokhova E.A., Minasyan A.A., Gurochkin A.B., Cheng R., Orlando M. Ramucirumab therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (3): 116–121. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-116-121>

For correspondence: Evgeniya A. Sholokhova, MD, Senior Medical Adviser on Oncology. E-mail: sholokhova_evgeniya@lilly.com.

Conflict of interest Evgeniya Sholokhova, Ani Minasyan, Rebecca Cheng, Mauro Orlando and Alexey Gurochkin are employees of the Eli Lilly & Company. All other authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. This review was prepared with the sponsorship of the Eli Lilly & Company. The assistance in the composing of the medical review was provided by Lisa Cossens and Andrew Sakko, editorial assistance was provided by Sahaja Banda and Angela Lorio from inVentiv Health Clinical. The financing of this assistance was carried out by Eli Lilly & Company.

Received 05 December 2016

Accepted 26 January 2017

Рак желудка занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от рака в мире [1]. В России в 2014 г. диагностировано 37 812 новых случаев рака желудка, что составляет 8,2% всех злокачественных заболеваний у мужчин и 5,4% – у женщин. В большинстве случаев данную форму рака выявляют на поздних стадиях (III и IV стадия – 26,6 и 39,3% соответственно), что обуславливает высокую смертность от этого заболевания в России (11,5% случаев в структуре смертности от рака для мужчин и 9,9% для женщин) [2, 3].

Наиболее распространенными режимами 1-й линии химиотерапии служат комбинации на основе производных платины и фторпиримидинов [4]; при этом возможности лечения пациентов при прогрессировании заболевания после 1-й линии терапии крайне ограничены. Как показали рандомизированные исследования, отдельные режимы химиотерапии 2-й линии приводили к статистически значимому увеличению общей выживаемости (ОВ) по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [5, 6], однако медиана выживаемости все еще не превышает 6 мес.

Ангиогенез – важная мишень в лечении многих солидных опухолей. Сигнальная активность и ангиогенез, опосредованные фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептором-2 VEGF (VEGFR-2), играют важную роль в патогенезе рака желудка. У пациентов, страдающих раком желудка, уровни циркулирующего VEGF ассоциируются с повышенной агрессивностью опухоли и снижением выживаемости [7]. Как показали доклинические исследования, бло-

кирование VEGF или VEGFR-2 или их сигнальных путей приводит к подавлению роста опухоли [8]. Эти данные подтверждают важность ангиогенеза как сигнального пути и необходимость разработки антиангиогенных препаратов для лечения рака желудка.

Рамуцирумаб представляет собой рекомбинантное человеческое нейтрализующее моноклональное антитело класса G иммуноглобулинов (IgG) подкласса 1 (IgG1), специфичное для VEGFR-2, которое блокирует связывание с лигандами и активацию рецептор-опосредованного сигнального пути в клетках эндотелия [9]. Рамуцирумаб показал клиническое преимущество при разных формах рака, в том числе немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [10, 11], раке желудка [12, 13] и метастатическом колоректальном раке [14]. В данном обзоре проведен систематический анализ литературы по оценке эффективности и безопасности рамуцирумаба в лечении аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного соединения (ПЖС) поздних стадий.

Материал и методы

Источники и поиск данных. Планирование, составление и подготовка публикации данного обзора соответствуют рекомендациям руководства «Предпочтительные элементы процесса подготовки систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)» [15]. Для поиска в PubMed была разработана общая стратегия. Термины получены при помощи стратегии поиска в PubMed и применялись для поиска в базах данных тезисов докладов, представленных на следующих

конgressах: Ежегодная конференция Американского общества клинической онкологии (ASCO), Симпозиум по опухолям желудочно-кишечного тракта ASCO, конgressы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Всемирный конgress по опухолям желудочно-кишечного тракта ESMO и Европейский онкологический конgress (ECC). Поиск имел ограничения по языку (английский) и дате публикации: статьи в PubMed за последние 5 лет, с 26 мая 2011 г. по 26 мая 2016 г., тезисы докладов на конgressах – за последние 2 года, с 26 мая 2014 г. по 26 мая 2016 г., исключение составляли тезисы ECC, публикация которых ограничивалась конgressом в 2015 г. Поиск проведен в мае 2016 г.

Отбор исследований. Для составления обзора были выбраны два автора (Евгения Шолохова и Ребекка Ченг), которые провели анализ каждой потенциально релевантной публикации, полученной в результате поиска по базам данных по названию и резюме и независимого отбора статей для полного обзора. При отборе использовали следующие критерии включения: рандомизированные клинические исследования; клинические исследования I, II и III фаз; исследования у пациентов с аденокарциномой желудка и ПЖС поздних стадий; исследования рамуцирумаба. Также применяли следующие критерии исключения: метаанализы, систематические обзоры, нерандомизированные клинические исследования, ретроспективные и проспективные наблюдательные исследования, описательные обзоры, письма, редакционные статьи, комментарии, описания случаев из практики, анализы серий наблюдений, исследования не у человека, доклинические исследования, исследования у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, исследования при колоректальном раке, исследования других антиангиогенных препаратов, кроме рамуцирумаба, исследования при раке желудка ранних стадий.

Результаты

В результате поиска литературы получены 91 публикация из PubMed и 29 тезисов докладов из баз данных конgressов, из них 11 предварительно отвечали определенным критериям включения в обзор.

Исследование REGARD. Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (REGARD) III фазы проведено с целью сравнительной оценки рамуцирумаба, 8 мг/кг каждые 2 нед внутривенно (в/в), и плацебо во 2-й линии лечения у 355 пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС поздних стадий [12]. Основным критерием оценки стала ОВ. Второстепенные критерии включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективного эффекта (ЧОЭ) и длительность ремиссии (ДлР). Медиана ОВ составила 5,2 мес в группе рамуцирумаба и 3,8 мес в группе плацебо (относительный риск (ОР) 0,776; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,603–0,998; $p = 0,047$), медиана ВБП – 2,1 мес в группе рамуцирумаба и 1,3 мес в группе плацебо (ОР 0,483; 95% ДИ 0,376–0,62; $p < 0,001$), ЧОЭ составила 3% в группе рамуцирумаба и столько же в группе плацебо ($p = 0,76$). Выявлено статистически значимое различие по показателю частоты случаев контроля заболевания между группами рамуцирумаба и плацебо (49 и 23% соответственно). ДлР составила 4,2 мес на фоне рамуцирумаба и 2,9 мес на фоне плацебо ($p = 0,036$). Исследование RE-

GARD впервые продемонстрировало увеличение выживаемости в результате применения биологического препарата в режиме монотерапии у пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС поздних стадий во 2-й линии лечения. Увеличение выживаемости в группе, получавшей рамуцирумаб, было сходным у пациентов азиатского региона и больных из Америки, Европы и Австралии, однако число пациентов из Азии было небольшим [12].

Артериальную гипертензию любой степени отмечали чаще в группе рамуцирумаба, чем в группе плацебо (16 и 8% соответственно); однако другие нежелательные явления любой степени наблюдали практически с одинаковой частотой в двух лечебных группах (94 и 88% соответственно). В целом рамуцирумаб показал хорошую переносимость, и в группе рамуцирумаба период времени до ухудшения общего состояния пациентов был статистически значимо более продолжительным, чем в группе плацебо [12].

Позднее было проведено исследование, в котором проанализирована потенциальная корреляция между биомаркерами в ткани опухоли и сыворотке с ОВ и ВБП у пациентов, участвовавших в исследовании REGARD [16]. Несмотря на относительно небольшой размер выборки в подгруппах, установлено, что у получавших рамуцирумаб ОВ и ВБП были более продолжительными, чем у пациентов, получавших плацебо, независимо от статуса рецептора-2 человеческого эпидермального фактора роста (HER2); медиана ОВ у пациентов с HER2-положительными опухолями составила 5,1 мес ($n = 16$; 95% ДИ 1,3–9,6) в группе рамуцирумаба по сравнению с 2,8 мес ($n = 5$; 95% ДИ 1,3–6,7) в группе плацебо. У пациентов с HER2-отрицательными опухолями медиана ОВ составила 6,6 мес ($n = 80$; 95% ДИ 5,5–8,5) в группе рамуцирумаба по сравнению с 4,5 мес ($n = 46$; 95% ДИ 2,5–6,4) в группе плацебо. Аналогично высокие уровни экспрессии VEGFR2 в кровеносных сосудах опухоли не являлись предиктивным маркером эффективности рамуцирумаба по показателям медианы ОВ (6,6 мес ($n = 49$; 95% ДИ 5–9,3) в группе рамуцирумаба и 2,3 мес ($n = 23$; 95% ДИ 1,5–4,8) в группе плацебо) и медианы ВБП (2,8 мес ($n = 49$; 95% ДИ 1,5–4,1) в группе рамуцирумаба и 1,3 мес ($n = 23$; 95% ДИ 1,1–1,3) в группе плацебо). Небольшое число образцов сыворотки в данной когорте пациентов ограничивало интерпретацию результатов анализа потенциальных циркулирующих биомаркеров, в том числе таких, как факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-C, VEGF-D) и рецепторы (растворимый VEGFR-1 и растворимый VEGFR-3) [16].

Исследование RAINBOW. Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (RAINBOW) III фазы проведено с целью сравнительной оценки рамуцирумаба, 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни в комбинации с паклитакселом 80 мг/м² в/в, в 1-й, 8-й и 15-й дни 28-дневного цикла и плацебо в комбинации с паклитакселом во 2-й линии у 665 пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС поздних стадий [13].

Основным критерием оценки была ОВ. Второстепенные критерии включали ВБП, ЧОЭ и ДлР. Медиана ОВ в исследовании RAINBOW составила 9,6 мес в группе рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом и 7,4 мес в группе плацебо в комбинации с паклитакселом (ОР 0,807; 95% ДИ 0,678–0,962; $p = 0,017$), медиана ВБП – 4,4 мес в группе рамуцирумаба в ком-

бинации с паклитакселом и 2,9 мес в группе плацебо в комбинации с паклитакселом (ОР 0,635; 95% ДИ 0,536–0,752; $p < 0,0001$); ЧОЭ составила 28 и 16% в группе рамудирумаба в комбинации с паклитакселом и в группе плацебо в комбинации с паклитакселом соответственно ($p = 0,0001$). Это крупнейшее исследование 2-й линии лечения рака желудка впервые показало увеличение выживаемости в результате применения антитела к VEGFR-2 в комбинации с химиотерапией [13].

Нежелательные явления ≥ 3 -й степени, зарегистрированные более чем у 5% пациентов в группе рамудирумаба в комбинации с паклитакселом по сравнению с группой плацебо в комбинации с паклитакселом, включали нейтропению (41 и 19%), лейкопению (17 и 7%), артериальную гипертензию (14 и 2%), утомляемость (12 и 5%), анемию (9 и 10%) и боль в животе (6 и 3%). Важно, что эти нежелательные явления не привели к повышению частоты случаев отмены лечения или числа летальных исходов у пациентов, получавших рамудирумаб в комбинации с паклитакселом, по сравнению с группой плацебо в комбинации с паклитакселом [13].

Анализ в возрастных подгруппах показал отсутствие различий в эффективности рамудирумаба у пациентов моложе 65 лет и пациентов в возрасте 65 лет и старше [17]. В подгруппе более молодых пациентов (моложе 65 лет) медиана ОВ составила 9,3 мес в группе рамудирумаба в комбинации с паклитакселом ($n = 204$) и 7,1 мес в группе плацебо в комбинации с паклитакселом ($n = 212$) (ОР 0,753; 95% ДИ 0,604–0,939); в подгруппе пациентов 65 лет и старше медиана ОВ составила 10,7 мес ($n = 126$) и 8,7 мес ($n = 123$) соответственно (ОР 0,861; 95% ДИ 0,636–1,165). У пациентов моложе 65 лет медиана ВБП составила 4,3 мес в группе рамудирумаба в комбинации с паклитакселом ($n = 204$) и 2,8 мес в группе плацебо в комбинации с паклитакселом ($n = 212$) (ОР 0,572; 95% ДИ 0,460–0,711); у пациентов в возрасте 65 лет и старше медиана ВБП составила 4,6 мес ($n = 126$) и 2,9 мес ($n = 123$) соответственно (ОР 0,673; 95% ДИ 0,506–0,894). Взаимодействие «лечение–возраст» по показателям ОВ и ВБП не достигало уровня статистической значимости. Профили токсичности в двух группах были сходными, но у пациентов в возрасте 65 лет и старше относительно чаще отмечали нейтропению и лейкопению III степени и выше [17].

Анализ в подгруппе 223 пациентов из Восточной Азии показал увеличение медианы ОВ (12,1 и 10,5 мес; ОР 0,986; 95% ДИ 0,727–1,337), ВБП (5,5 и 2,8 мес; ОР 0,628; 95% ДИ 0,473–0,834; $p = 0,001$) и ЧОЭ (34 и 20%) в группе рамудирумаба в комбинации с паклитакселом по сравнению с группой плацебо в комбинации с паклитакселом. Профиль токсичности в этой подгруппе был приемлемым [18]. Дополнительный анализ в подгруппах 140 японских и 398 западных пациентов продемонстрировал увеличение ВБП (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,73 в японской популяции и ОР 0,63; 95% ДИ 0,51–0,79 в западной популяции) и ЧОЭ (41,2 и 19,4% в японской популяции и 26,8 против 13% в западной популяции) на фоне рамудирумаба в комбинации с паклитакселом [19]. Профили безопасности в двух указанных популяциях были сходными [19].

Также в группе, получавшей рамудирумаб в комбинации с паклитакселом, поддерживалось качество жизни (QoL) пациентов. QoL определяли по результатам заполнения пациентами опросника Европейской

организации по исследованию и лечению рака, QoL (EORTC QLQ-30) и опросника для оценки состояния здоровья по 5 измерениям Euro-QoL (EQ-5D) [20]. Из 15 шкал для оценки QoL в 14 ОР был менее 1, что указывает на одинаковый или более продолжительный период времени до ухудшения QoL в группе, получавшей рамудирумаб в комбинации с паклитакселом. Оценки по опроснику EQ-5D были сопоставимыми между лечебными группами и снижались после отмены лечения [20].

Другие исследования. Проведено рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование II фазы по сравнительной оценке рамудирумаба и плацебо в комбинации с FOLFOX6 (фолиевая кислота, фторурацил, оксалиплатин) в 1-й линии терапии с участием 168 пациентов с аденокарциномой пищевода или желудка/ПЖС поздних стадий [21]. Основным критерием оценки служила ВБП: при статистической мощности 80% ОР должен был составить 0,71 (односторонний $\alpha = 0,15$). Второстепенные критерии включали ЧОЭ и ОВ, также в рамках исследования проведен экспериментальный анализ соотношения экспозиции и эффективности рамудирумаба. В исследовании не удалось доказать преимущество рамудирумаба по основному критерию ВБП (6,4 и 6,7 мес; ОР 0,98; 95% ДИ 0,69–1,37) и второстепенному критерию ОВ (11,7 и 11,5 мес; ОР 1,08; 95% ДИ 0,73–1,58) в ИТТ-популяции (популяция всех рандомизированных пациентов). ЧОЭ в двух группах была сходной (45,2 и 46,4%). Однако экспериментальный анализ показал потенциальное преимущество рамудирумаба при раке желудка/ПЖС в отношении ВБП (ОР 0,53). На интерпретацию результатов данного исследования II фазы, т. е. вывод об отсутствии преимущества рамудирумаба, могли повлиять несколько факторов, в том числе относительно небольшой размер выборки и более высокая частота отмены лечения в группе рамудирумаба [21].

Анализ соотношения «экспозиция–эффективность» рамудирумаба у пациентов в исследованиях REGARD и RAINBOW показал, что рамудирумаб проявляет фармакологическую эффективность в режиме 8 мг/кг каждые 2 нед [22]. Фармакокинетический анализ образцов в исследуемой популяции пациентов указывает, что более высокая экспозиция рамудирумаба ассоциируется с более продолжительными ОВ и ВБП, более благоприятным ОР и повышением токсичности [22]. В исследовании REGARD пациентов разделяли на две подгруппы с высокой и низкой $C_{min,1}$ (минимальная концентрация после первой дозы рамудирумаба) по медиане $C_{min,1}$ (31,705 мг/мл) и сравнивали их с пациентами из группы плацебо. Медиана ОВ составила 5,8 мес (ОР 0,89; 95% ДИ 0,5–1,6) в подгруппе с низкой $C_{min,1}$ ($n = 36$) и 11 мес (ОР 0,36; 95% ДИ 0,19–0,71) в подгруппе с высокой $C_{min,1}$ ($n = 36$) против 6,2 мес в группе плацебо ($n = 35$; пациенты в группе плацебо, получившие ≥ 4 циклов). В исследовании RAINBOW больных разделяли на подгруппы по квартилям $C_{min,1}$ (Q1–4). ОВ изменялась от 6,5 мес в 1-м квартиле ($< 22,8$ мкг/мл; $n = 80$) (ОР 1,04; 95% ДИ 0,78–1,37) до 12,9 мес (ОР 0,53; 95% ДИ 0,4–0,71) в 4-м квартиле ($\geq 35,5$ мкг/мл; $n = 81$) против 7,4 мес в группе плацебо в комбинации с паклитакселом ($n = 335$) [22]. Продолжаются исследования по оценке режимов применения рамудирумаба.

В настоящее время продолжается проведение глобального исследования III фазы (RAINFALL NCT 02314117). Пациенты, отвечающие критериям участия,

проходят рандомизацию по группам для получения рамуцирумаба в более высокой дозе (8 мг/кг в 1-й и 8-й дни, на основании моделирования популяционной фармакокинетики) или плацебо в комбинации с цисплатином/капецитабином каждый 21-дневный цикл до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или соответствия другим критериям отмены лечения [23]. Основным критерием служит ВБП, главным второстепенным критерием – ОВ. Другие второстепенные критерии включают время от рандомизации до 2-го прогрессирования заболевания после начала дополнительного системного противоопухолевого лечения или летального исхода от любой причины (ВБП2), ЧОЭ, безопасность и QoL [23].

Обсуждение

Ангиогенез играет ключевую роль в развитии и прогрессировании аденокарциномы желудка и ПЖС; как показали доклинические исследования, подавление ангиогенных сигнальных путей может стать важным терапевтическим подходом. Критическим моментом в процессе ангиогенеза служит взаимодействие между представителями семейства проангиогенных цитокинов VEGF и их рецепторами. Однако лишь небольшое число клинических исследований антиангиогенных препаратов показало статистически значимое увеличение выживаемости в результате их применения у пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС. Причины этого пока неясны, но могут включать гетерогенность заболевания, отсутствие генов-драйверов, влияние микроокружения опухоли и сложное взаимодействие между опухолью и окружающими ее сосудистой сетью/стромой, а также отсутствие предиктивных биомаркеров.

VEGFR-2 считают основным рецептором ангиогенеза. Рамуцирумаб с высокой аффинностью специфически связывается с VEGFR-2, блокируя, таким образом связывание всех лигандов VEGF с этой терапевтически валидированной мишенью [9, 24]. Регистрационные исследования III фазы REGARD и RAINBOW подтвердили эту модель, показав увеличение ОВ у пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС, получавших рамуцирумаб в режиме монотерапии или в комбинации с паклитакселем [12, 13]. У больных, получавших рамуцирумаб в комбинации с паклитакселем, также отмечали статистически значимое увеличение ВБП, повышение ЧОЭ и случаев контроля заболевания по сравнению с группой, получавшей плацебо в комбинации с паклитакселем.

Установлено, что у пациентов из азиатских и западных регионов существуют географические различия в частоте заболеваемости, клинико-патологических особенностях и предпочтениях в лечении [25, 27]. Общее увеличение выживаемости в исследованиях REGARD и RAINBOW у пациентов из Восточной Азии и других регионов было сходным [13, 18]. Из этого следует, что различия в заболеваемости и смертности между восточноазиатскими пациентами и больными из других регионов вряд ли обусловлены различиями в биологических особенностях опухоли [18].

Рамуцирумаб показал приемлемый профиль безопасности. В исследовании REGARD нежелательные явления отмечали в двух лечебных группах с одинаковой частотой, исключение составляла артериальная гипертензия, которую чаще регистрировали в группе рамуцирумаба (16 и 8% соответственно) [12]. В исследовании RAINBOW нежелательные явления III и IV степени наблюдали у 47 и 22% пациентов в группе

рамуцирумаба и у 39 и 8% пациентов в группе плацебо соответственно. В группе рамуцирумаба в комбинации с паклитакселем по сравнению с группой плацебо в комбинации с паклитакселем чаще отмечали нейтропению (41 и 19%), лейкопению (17 и 7%) и артериальную гипертензию (14 и 2%) [13]. Важно, что повышенная частота нежелательных явлений III и IV степени в группе рамуцирумаба в комбинации с паклитакселем не приводила к увеличению частоты отмены лечения или числу летальных исходов, связанных с лечением [13].

Рак желудка/ПЖС поздних стадий считается неизлечимым заболеванием, поэтому лечение проводят лишь с целью увеличения продолжительности жизни, но при этом и сохранения QoL пациента. Результаты оценки QoL в исследованиях REGARD и RAINBOW показали, что применение рамуцирумаба замедляет ухудшение состояния, поддерживая QoL [20]. Сохранение функционального статуса служит ключевым фактором, позволяющим пациенту продолжить лечение и получить больше клинической пользы.

Демонстрация эффективности специфического ингибирования VEGFR-2 в исследованиях III фазы представляет важную веху в развитии антиангиогенной терапии при раке желудка. Она послужила основанием для регистрации рамуцирумаба на глобальном уровне как препарата для лечения пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС и прогрессированием заболевания после химиотерапии на основе фторпиримидинов и/или производных платины. Показанный в последнее время успех рамуцирумаба делает актуальным исследование других антиангиогенных препаратов, в том числе ингибитора VEGFR-2 апатиниба [28]. Проводят исследования мультитаргетных ингибиторов тирозинкиназы рецепторов акситиниба (NCT00842244) и пазопаниба (NCT01130805). Продолжается исследование RAINFALL III фазы по оценке рамуцирумаба в комбинации с капецитабином и цисплатином в 1-й линии лечения рака желудка [23]. Пока не удалось выявить предиктивные биомаркеры для антиангиогенных препаратов в лечении аденокарциномы желудка и ПЖС. Азиатской группой исследования рака разработана уточненная молекулярная классификация рака желудка. На основании экспрессии генов выделено 4 молекулярных подтипа рака желудка, различающиеся по характеру молекулярных изменений, прогрессированию заболевания и прогнозу [29]. Исследование в независимых когортах подтвердило обоснованность выделения этих подтипов. Ожидают, что новая классификация поможет определить будущие направления молекулярного скрининга и терапевтических разработок при раке желудка.

Заключение

Опубликованные результаты исследований позволяют сделать вывод, что рамуцирумаб представляет собой важную терапевтическую возможность для пациентов с аденокарциномой желудка или ПЖС поздних стадий и прогрессированием заболевания после 1-й линии химиотерапии. Эти исследования также подтвердили роль сигнальных путей VEGFR-2 как терапевтической мишени и необходимость дальнейшей разработки антиангиогенных препаратов для лечения рака желудка. Определение предиктивных биомаркеров – важная задача будущих исследований, решение которой позволит индивидуализировать лечебные подходы при раке желудка.

Конфликт интересов. Евгения Шолохова, Ани Минасян, Ребекка Ченг, Мауро Орландо и Алексей Гурочкин являются сотрудниками компании Лилли. Все остальные авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Данный обзор подготовлен при спонсорской поддержке компании Лилли. Помощь в составлении обзора в медицинской части оказали Лиза Коссенс (Lisa Cossens) и Эндрю Сакко (Andrew Sakko), редакторскую помощь – Сахайя Банда (Sahaja Banda) и Анджела Лорио (Angela Lorio) из inVentiv Health Clinical; финансирование этой помощи проведено компанией Лилли.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>; accessed on 20/09/2016.
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. *Cancer Statistics in Russia and CIS in 2012*. Moscow: Russian Cancer Research Center Publishing Group; 2014. (in Russian)/Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: Издательская группа РОНЦ; 2014.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (Eds.). *Cancer in Russia in 2014 (the Incidence and the Mortality)*. Moscow: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute; 2016. (in Russian)/Каприн А.Д., Стаинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016.
4. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J., Kleber G., Grothey A., Fleig W.E. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (18): 2903–9.
5. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C. 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 (13): 1513–8.
6. Thuss-Patience P.C., Kretschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K. 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 (15): 2306–14.
7. Kim S.E., Shim K.N., Jung S.A., Yoo K., Lee J.H. The clinicopathological significance of tissue levels of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in gastric cancer. *Gut Liver.* 2009; 3 (2): 88–94.
8. Tian S., Quan H., Xie C., Guo H., Lü F., Xu Y. et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2011; 102 (7): 1374–80.
9. Sprattlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Gore L., Camidge D.R., Diab S. et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (5): 780–7.
10. Doebele R.C., Spigel D., Tehfe M., Thomas S., Reck M., Verma S. et al. Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2015; 121 (6): 883–92.
11. Garon E.B., Ciuleanu T.E., Arrieta O., Prabhaskar K., Syrigos K.N., Goksel T. et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 384 (9944): 665–73.
12. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383 (9911): 31–9.
13. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (11): 1224–35.
14. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (5): 499–508.
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J. Clin. Epidemiol.* 2009; 62 (10): 1006–12.
16. Fuchs C.S., Tabernero J., Tomasek J., Chau I., Melichar B., Safran H. et al. Candidate biomarker analyses in gastric or gastro-oesophageal junction carcinoma: REGARD trial of single-agent ramucirumab (RAM) vs. placebo (PL). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. 4029.
17. Muro K., Bodoky G., Cesas A., Chao Y., Clingan P., Hironaka S. et al. RAINBOW: A global, phase 3, double-blind study of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PL) plus PTX in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy – An age-group analysis. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl. 3): Abstr. 11.
18. Muro K., Oh S.C., Shimada Y., Lee K.W., Yen C.J., Chao Y. et al. Subgroup analysis of East Asians in RAINBOW: A phase 3 trial of ramucirumab plus paclitaxel for advanced gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31 (3): 581–9.
19. Shitara K., Muro K., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Komatsu Y. et al. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016; 19 (3): 927–38.
20. Al-Batran S.E., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S. et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (4): 673–9.
21. Yoon H.H., Bendell J.C., Braith F.S., Firdaus I., Philip P.A., Cohn A.L. et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: randomized, double-blind, multicenter phase II trial. *Ann. Oncol.* 2016; 27(12): 2196–203.
22. Tabernero J., Ohtsu A., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G. et al. Exposure-response (E-R) relationship of ramucirumab (RAM) from two global, randomized, double-blind, phase 3 studies of patients (Pts) with advanced second-line gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl. 3): Abstr. 121.
23. Fuchs C.S., Tabernero J., Al-Batran S.E., Chau I., Ilson D.H., Van Cutsem E. 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.* 2015; 33 (Suppl.): Abstr. TPS4131.
24. Lu D., Jimenez X., Zhang H., Bohlen P., Witte L., Zhu Z. Selection of high affinity human neutralizing antibodies to VEGFR2 from a large antibody phage display library for antiangiogenesis therapy. *Int. J. Cancer.* 2002; 97 (3): 393–9.
25. Hsu C., Shen Y.C., Cheng C.C., Cheng A.L., Hu F.C., Yeh K.H. Geographic difference in safety and efficacy of systemic chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal carcinoma: a meta-analysis and meta-regression. *Gastric Cancer.* 2012; 15 (3): 265–80.
26. Kim J., Sun C.L., Mailey B., Prendergast C., Artinyan A., Bhatia S. et al. Race and ethnicity correlate with survival in patients with gastric adenocarcinoma. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (1): 152–60.
27. Gill S., Shah A., Le N., Cook E.F., Yoshida E.M. Asian ethnicity-related differences in gastric cancer presentation and outcome among patients treated at a canadian cancer center. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (11): 2070–6.
28. Li J., Qin S., Xu J., Xiong J., Wu C., Bai Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (13): 1448–54.
29. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S. et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nature Med.* 2015; 21 (5): 449–56.

Поступила 05.12.16
Принята к печати 26.01.17