

**Рак** желудка (РЖ) занимает 2-е место по смертности от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется 988 тыс. новых случаев заболевания и 736 тыс. летальных исходов, вызванных РЖ. Основным методом лечения операбельного РЖ является гастрэктомия. Тем не менее после операции частота рецидивов остается очень высокой (40–80% при РЖ поздних стадий), что обуславливает целесообразность проведения адъювантной терапии. Исследование CLASSIC изучало эффективность капецитабина и оксалиплатина в адъювантной терапии пациентов, перенесших D2-гастрэктомию по поводу РЖ II–IIIВ стадии (Lancet 2012; 379: 315–321).

В соответствии с европейскими и американскими рекомендациями D2-гастрэктомия является стандартным методом лечения резектабельного РЖ. Адъювантная химиотерапия (ХТ) улучшает результаты лечения и входит в стандарты терапии резектабельного РЖ. В разных регионах мира предпочтение отдается разным методам адъювантной терапии. Так, в США рекомендуется адъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ), в Великобритании и других странах Европы – периоперационная ХТ, в Японии – адъювантная ХТ. Эти рекомендации основаны на результатах исследований US Intergroup-0116 и MAGIC, продемонстрировавших улучшение выживаемости в группах послеоперационной ХЛТ и периоперационной ХТ по сравнению с группами, в которых применялось только хирургическое вмешательство. В то же время польза от такого лечения наблюдалась только при условии ограниченной диссекции регионарных лимфоузлов, что подняло вопрос о необходимости послеоперационной ХЛТ или периоперационной ХТ у пациентов, перенесших D2-гастрэктомию.

#### Исследование CLASSIC

Рандомизированное контролируемое исследование III фазы CLASSIC проводилось в 37 клинических центрах Южной Кореи, Китая и Тайваня.

Критерии включения пациентов:

- возраст – 18 лет и старше;
- гистологически подтвержденная аденокарцинома желудка;
- стадии II (T2N1, T1N2, T3N0), IIIA (T3N1, T2N2, T4N0) или IIIB (T3N2) по классификации AJCC/UICC;
- без признаков метастатического поражения, перенесшие D2-гастрэктомию и достигшие R0-резекции;
- оценка по шкале Карновского 70% и выше;
- почечная функция (клиренс креатинина >50 мл/мин или креатинин сыворотки ≤1,5 раза ниже верхней границы нормы – ВГН);
- печеночная функция (общий билирубин в ≤1,5 раза ниже ВГН, АЛТ или АСТ в ≤2,5 раза ниже ВГН, щелочная фосфатаза в ≤2,5 раза ниже ВГН);
- гематологическая функция (абсолютное содержание нейтрофилов ≥1,5×10<sup>9</sup>/л или содержание тромбоцитов ≥100×10<sup>9</sup>/л).

Все пациенты перенесли потенциально излечивающую гастрэктомию в пределах 6 нед до рандомизации. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

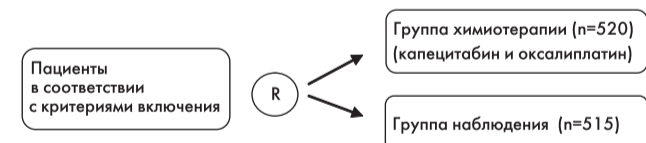


Рис. 1. Дизайн исследования CLASSIC

Пациенты группы ХТ получали циклы ХТ на протяжении 6 мес.

Дозировки и режим введения препаратов: капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально 2 р/сут с 1-го по 14-й день цикла, оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день цикла. В случае развития тяжелых или опасных для жизни побочных реакций допускалось снижение дозы или временное прекращение терапии.

Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

#### Эффективность

На момент промежуточного анализа рецидив, новый РЖ или летальный исход зарегистрированы у 106 (20%) пациентов группы ХТ и у 163 (32%) больных группы наблюдения. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значительно выше в группе ХТ по сравнению с группой наблюдения (p<0,0001). Трехлетняя ВБП составила 74% в группе ХТ и 59% в контрольной группе. Как видно из рисунка 2А, кривые ВБП начали расходиться уже в ближайшем периоде после завершения лечения.

## Адъювантная терапия капецитабином и оксалиплатином:

### Новые возможности лечения пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка

В группе ХТ умерли 65 (13%) пациентов, в контрольной группе – 85 (17%) больных. Трехлетняя общая выживаемость составила 83% в группе ХТ и 78% в контрольной группе (p=0,0493; рис. 2Б); тем не менее точно оценить медиану выживаемости на момент публикации не представлялось возможным.

Рецидивы или новый РЖ развились у 96 (18%) пациентов группы ХТ и у 155 (30%) больных контрольной группы. Локализация рецидива или нового РЖ включала брюшину (47 случаев в группе ХТ vs 56 случаев в контрольной группе), локорегионарные (21 vs 44) и отдаленные области (49 vs 78).

Подгрупповой анализ трехлетней ВБП показал стабильное преимущество адъювантной терапии капецитабином и оксалиплатином в разных подгруппах больных. Выживаемость была значительно выше в группе ХТ при любых стадиях заболевания (рис. 3, 4). В частности, трехлетняя ВБП при II стадии РЖ составила 85% в группе ХТ и 71% в контрольной группе, при IIIA стадии – 66 и 51% соответственно, при IIIB стадии – 61 и 33% соответственно.

Адъювантная терапия капецитабином и оксалиплатином значительно улучшала ВБП при статусе лимфоузлов (N) I и 2, но не при N0.

#### Безопасность

В таблице 2 представлены побочные реакции (ПР), наблюдавшиеся у более 10% пациентов. Наиболее частыми ПР всех степеней тяжести в группе ХТ были тошнота, нейтропения, сниженный аппетит, периферическая нейропатия, диарея и рвота. В свою очередь, самыми частыми ПР 3–4 степени в группе ХТ были нейтропения,

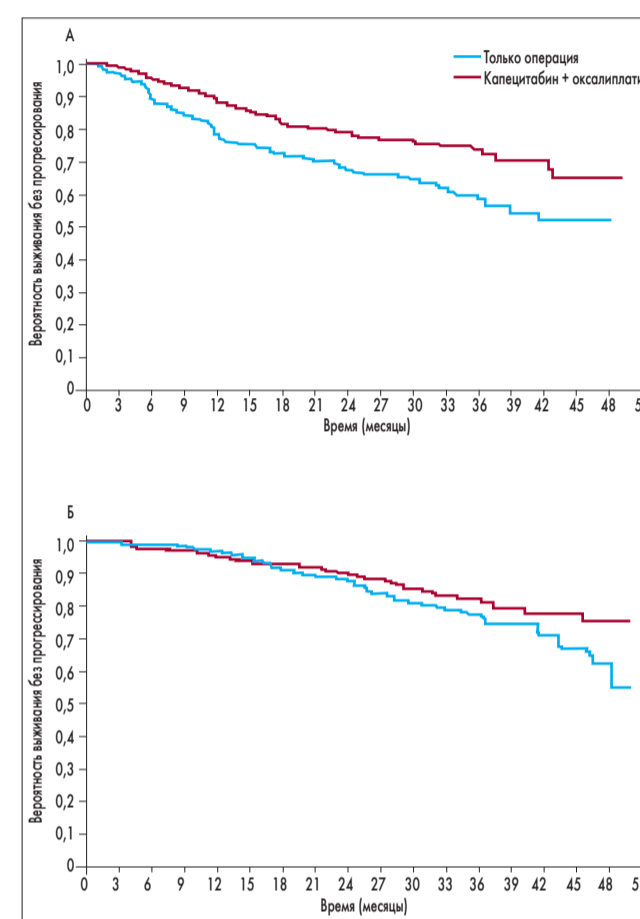


Рис. 2. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (А) и предварительные данные по общей выживаемости (Б)

тромбоцитопения, тошнота и рвота. Периферическая нейропатия 3–4 степени – кумулятивный токсический эффект оксалиплатина – наблюдалась у 12 (2%) пациентов. У 43 (9%) больных имели место тяжелые ПР, связанные с ХТ. Побочные реакции требовали модификации доз химиопрепаратов у 446 (90%) пациентов; наиболее

Таблица 2. Побочные реакции, наблюдавшиеся у ≥10% пациентов

Показатель	Только хирургическое вмешательство (n=478)		Капецитабин + оксалиплатин (n=496)	
	Всех степеней	3 или 4 степени	Всех степеней	3 или 4 степени
Пациенты с ≥1 побочной реакцией	253 (53%)	30 (6%)	490 (99%)	279 (56%)
Тошнота	20 (4%)	0 (0%)	326 (66%)	39 (8%)
Нейтропения	4 (<1%)	1 (<1%)	300 (60%)	107 (22%)
Сниженный аппетит	18 (4%)	1 (<1%)	294 (59%)	23 (5%)
Периферическая нейропатия	0 (0%)	0 (0%)	277 (56%)	12 (2%)
Диарея	52 (11%)	1 (<1%)	236 (48%)	9 (2%)
Рвота	16 (3%)	0 (0%)	191 (39%)	37 (7%)
Патологическая усталость	11 (2%)	0 (0%)	156 (31%)	23 (5%)
Тромбоцитопения	0 (0%)	0 (0%)	130 (26%)	40 (8%)
Ладонно-подшвенный синдром	0 (0%)	0 (0%)	93 (19%)	5 (1%)
Астения	5 (1%)	0 (0%)	87 (18%)	10 (2%)
Боль в животе	42 (9%)	2 (<1%)	85 (17%)	8 (2%)
Запор	17 (4%)	0 (0%)	63 (13%)	1 (<1%)
Головокружение	25 (5%)	0 (0%)	64 (13%)	3 (<1%)
Стоматит	0 (0%)	0 (0%)	59 (12%)	3 (<1%)
Снижение массы тела	13 (3%)	2 (<1%)	59 (12%)	1 (<1%)
Периферическая сенсорная нейропатия	0 (0%)	0 (0%)	50 (10%)	3 (<1%)

Примечание. Данные представлены как n (%)

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Только хирургическое вмешательство (n=515)	Капецитабин + оксалиплатин (n=520)
Возраст, лет	55,8 (11,6)	56,1 (11,1)
Мужчины	358 (70%)	373 (72%)
Функциональный статус по шкале Карновского (%)	90% (90–100)	90% (90–100)
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	1,62 (0,15)	1,62 (0,15)
Время после операции (мес)	1,14 (0,17)	1,14 (0,17)
Стадия AJCC/UICC		
IB	0 (0%)	1 (<1%)
II	261 (51%)	253 (49%)
IIIA	184 (36%)	193 (37%)
IIIB	69 (13%)	73 (14%)
IV	1 (<1%)	0 (0%)
Стадия опухоли		
T1	3 (1%)	8 (2%)
T2	282 (55%)	282 (54%)
T3	229 (44%)	227 (44%)
T4	1 (<1%)	3 (1%)
Локализация опухоли		
Антральный отдел	234 (45%)	237 (46%)
Тело	172 (33%)	166 (32%)
Тело и антральный отдел	29 (6%)	31 (6%)
Дно	40 (8%)	46 (9%)
Дно и тело	13 (3%)	10 (2%)
Гастроэзофагеальное соединение	9 (2%)	15 (3%)
Весь желудок	6 (1%)	6 (1%)
Другая	12 (2%)	9 (2%)
Лимфоузлы исследованы	43,6 (16,7)	45,0 (17,4)
Статус лимфоузлов		
N0	56 (11%)	47 (9%)
N1	308 (60%)	313 (60%)
N2	151 (29%)	160 (31%)

Примечание. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение), n (%) или медиана (межквартильный диапазон).

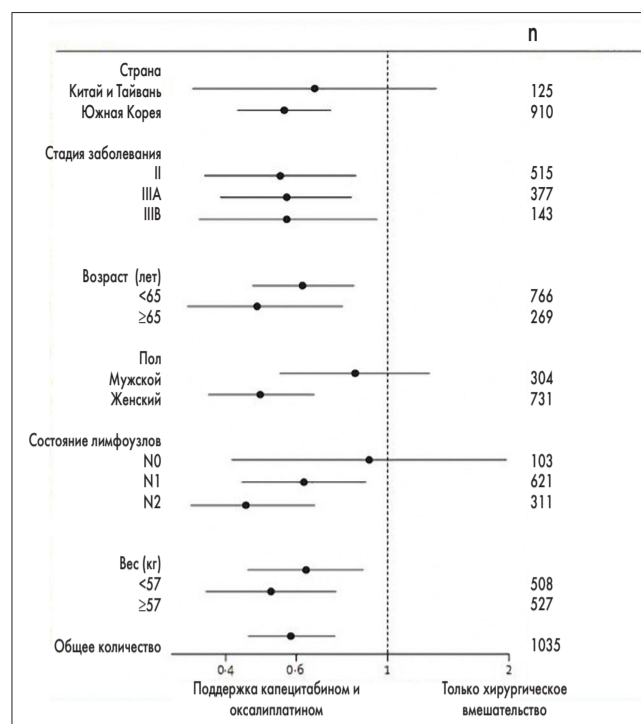


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания

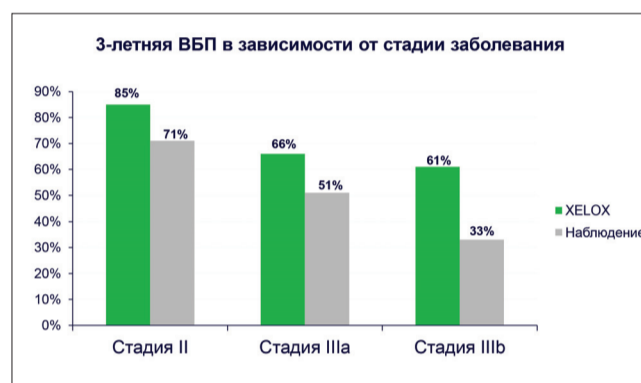


Рис. 4. Первичная конечная точка: выживаемость без прогрессирования

частыми причинами были нейтропения, тошнота, рвота, тромбоцитопения и сниженный аппетит. Прекращение терапии вследствие ПР в группе ХТ потребовалось у 50 (10%) пациентов, главным образом из-за нейтропении (n=17; 3%), тромбоцитопении (n=5; 1%) и рвоты (n=5; 1%).

#### Выводы

Таким образом, в исследовании CLASSIC было установлено, что 6-месячный курс адьювантной ХТ после D2-гастрэктомии значительно улучшает трехлетнюю ВВП по сравнению с хирургическим вмешательством как единственным методом лечения. ХТ снижала относительный риск рецидива заболевания, развития нового РЖ или смерти по сравнению с операцией без ХТ. Кроме того, анализ подгрупп показал, что адьювантная ХТ капецитабином и оксалиплатином обладает преимуществом при всех стадиях заболевания (II, IIIA и IIIB). Окончательные данные по общей выживаемости на момент публикации не были доступны, однако предварительные результаты свидетельствуют об улучшении этого показателя в группе ХТ. Чтобы достоверно установить пользу адьювантной ХТ в отношении общей выживаемости, авторы запланировали провести анализ результатов после медианы наблюдения 5 лет.

Следует отметить, до исследования CLASSIC единственным крупным рандомизированным клиническим испытанием адьювантной ХТ было исследование ACTS-GG, в котором оценивалась терапия в течение года пероральным фторпиримидином S-1 после потенциально излечивающей D2-гастрэктомии. Результаты CLASSIC согласуются с данными, полученными в ACTS-GG, и в целом эти исследования позволяют утверждать, что адьювантная ХТ после D2-гастрэктомии улучшает исходы у пациентов с резектабельным РЖ.

Учитывая тот факт, что гастрэктомия D2 является стандартным методом лечения как в Европе, так и в США, данные, полученные в исследовании CLASSIC, имеют большую практическую ценность.

Результаты исследования CLASSIC обосновывают применение адьювантной химиотерапии капецитабином и оксалиплатином в качестве новой стратегии лечения пациентов с резектабельным РЖ.



Комментирует главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Киевской городской государственной администрации по специальности «Онкология», заместитель главного врача Киевского городского клинического онкологического центра, кандидат медицинских наук Дмитрий Сергеевич Осинский:

— Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении рака желудка (РЖ), это заболевание остается серьезной проблемой для современной клинической онкологии. В Украине РЖ занимает 4-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и 7-е — у женщин; 2-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований, при этом около 61,3% больных не проживают более одного года с момента установления диагноза. Выявление РЖ на I-II стадии составляет всего 40%. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 20-30% в зависимости от региона, при этом в Японии удается достичь показателя 70%. Хорошо известно, что адьювантная химиотерапия улучшает показатели выживаемости больных и входит в стандарты лечения как в США (NCCN), так и в странах Евросоюза (Рекомендации ESMO). В 1990-х гг. в схемы адьювантной химиотерапии больных РЖ входили чаще всего такие препараты, как митоминин, фторурацил, метотрексат, адриаминин, тегафур и некоторые другие. В ряде статей, опубликованных в те годы, были представлены результаты метаанализов (J. Hermans, J. Bonenkamp, M.C. Boon et al., 1999), в которых указывалось лишь на незначительное влияние применяемых в те годы схем адьювантной химиотерапии больных РЖ с использованием перечисленных выше препаратов на профилактику возникновения рецидивов заболевания. Вместе с тем начали появляться публикации, в которых приводились позитивные результаты использования других схем или сочетаний химиопрепаратов. Так, В. Neri et al. (1996) пишут о 5-летней выживаемости у 25% больных, получавших после операции химиотерапию с применением комбинации фторурацила, лейковорина и эпирубицина, по сравнению с 13% в группе пациентов, получивших только хирургическое лечение. В ряде других исследований было показано, что адьювантная химиотерапия у больных РЖ с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (N<sub>2</sub>) в 2 раза улучшает показатели 5-летней выживаемости больных. Проведенный I. Fiorani и соавт. (Proc. ASCO 2000, abstr. 1017) метаанализ показал, что применение адьювантной химиотерапии у больных РЖ позволяет снизить риск смерти на 17% по сравнению с только хирургическим лечением.

Известно, что основной точкой приложения адьювантной химиотерапии является воздействие на микрометастазы, которые присутствуют в организме больного, несмотря на проведенную радикальную операцию. Неудачи хирургического лечения в виде позднего рецидива обусловлены, главным образом, феноменом, который описан как ранняя диссеминация опухолевых клеток, которая часто имеет место уже до операции, что обусловлено выходом опухолевых клеток из первичного очага, связанного с ангиогенезом опухоли, размерами, пролиферативным потенциалом, сосудистой инвазией. Опухолевые клетки после выхода из первичного очага остаются главным образом в костном мозге и сохраняют потенциал метастазирования. Это обусловлено хорошим кровоснабжением костного мозга, развитой сетью капилляров и синусов, наличием большого количества клеточных элементов, а особенности микроокружения являются оптимальными условиями для оседания опухолевых клеток в костном мозге и дальнейшего развития метастазов. Таким образом, применение адьювантной химиотерапии на сегодняшний день абсолютно обоснованно, вместе с тем продолжает оставаться открытым вопрос подбора оптимальных схем химиотерапии при лечении пациентов с РЖ.

В проведенном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы CLASSIC получены обнадеживающие результаты терапии РЖ с применением хорошо зарекомендовавшей себя при лечении больных колоректальным раком, схемы химиотерапии, которая включает капецитабин и оксалиплатин (XELOX) в адьювантном режиме. Сам по себе капецитабин не обладает цитостатической активностью, но в тканях опухоли при взаимодействии с ферментом тимидинфосфорилазой превращается в активный 5-фторурацил. Таким образом, оказывается избирательное цитостатическое действие только на клетки опухоли, в то время как влияние на здоровые ткани и органы минимально. Последовательное превращение капецитабина позволяет создавать высокие локальные терапевтические концентрации 5-фторурацила. Например, при приеме капецитабина у больных раком толстой кишки уровень 5-фторурацила в опухоли в 3,2 раза превышал таковой в здоровых тканях. Другой, включенный в схемы химиотерапии, препарат — оксалиплатин — характеризуется тем, что в комбинации с фторурацилом оказывает синергическое цитотоксическое действие. Наиболее интересные результаты, которые получены в исследовании, это увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости на 15%, снижение частоты развития рецидивов на 12%, особенно в отношении развития местных рецидивов и отдаленных метастазов. Особенно следует отметить положительные результаты в группе больных РЖ III стадии, которые получали химиотерапию. Так, 3-летняя безрецидивная выживаемость при IIIA стадии была всего на 15% выше, а при IIIB стадии этот показатель увеличился и составил уже 28% (при IIIB стадии — 61 и 33% соответственно). Несмотря на то что в настоящее время 3-летняя общая выживаемость составила 83% в группе химиотерапии и 78% в контрольной группе, также ожидается проведение анализа результатов 5-летней выживаемости, можно заключить, что данная схема химиотерапии, которая включает капецитабин и оксалиплатин, может рассматриваться как перспективная для применения у больных РЖ в III стадии в адьювантном режиме.

Комментирует старший научный сотрудник отдела механизмов противоопухолевой терапии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев), кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева:



— В исследовании CLASSIC изучалась эффективность капецитабина и оксалиплатина в адьювантной терапии пациентов, перенесших D2-гастрэктомию по поводу РЖ II-IIIВ стадии (Lancet, 2012).

Актуальность проблемы обусловлена высокой заболеваемостью РЖ и смертностью от данной патологии. В соответствии с европейскими и американскими рекомендациями D2-гастрэктомия является стандартным методом лечения резектабельного РЖ. Адьювантная химиотерапия улучшает результаты лечения II-IIIВ стадий РЖ и входит в стандарты терапии данной патологии.

В исследовании CLASSIC изучались эффективность и безопасность химиотерапевтического режима, включающего капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день цикла и оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день цикла (основная группа) по сравнению с группой контроля (пациенты подвергались наблюдению).

Получены следующие весьма интересные результаты, которые ценны с научной и практической точки зрения.

1. На момент промежуточного анализа трехлетняя выживаемость без прогрессирования была значительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля (p<0,0001) и составляла 74 и 59% соответственно. Адьювантная терапия капецитабином и оксалиплатином значительно улучшала выживаемость без прогрессирования при статусе лимфоузлов (N) 1 и 2 и не давала дополнительного преимущества при N0.
2. Трехлетняя общая выживаемость была значительно выше в основной группе (83%) в сравнении с группой контроля (78%; p=0,0493); оценить медиану выживаемости на момент публикации не представлялось возможным.
3. Доказан также высокий уровень безопасности комбинации «оксалиплатин + капецитабин». Наблюдения за больными продолжаются.

Материал, представленный в публикации, представляет значительный практический интерес и открывает новую опцию в адьювантной химиотерапии РЖ.