

И.С. Стилиди¹, С.Н. Неред¹, А.Е. Калинин¹, О.М. Россомахина², А.А. Барчук³

Эффективность адьювантной химиотерапии в режиме XELOX у больных раком желудка в России (ретроспективное исследование)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,

²Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганск,

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Введение. На сегодняшний день остается неясной эффективность режимов адьювантной химиотерапии, разработанных в странах юго-восточной Азии, у больных раком желудка в европейской популяции. С 2013 года адьювантная терапия широко используется в ведущих онкологических учреждениях России. Целью нашего исследования стала ретроспективная оценка влияния химиотерапии в режиме XELOX после радикальной операции на общую выживаемость (ОВ).

Методы. Для анализа использованы ретроспективные данные больных неосложненным раком желудка со стадией $pT \geq 3$ и/или $pN+$ и $M0$, радикально оперированных с 2007 по 2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Помимо характеристик лечения в однофакторный и многофакторный анализ с целью оценки общей выживаемости были включены демографические характеристики больных, стадия и тип опухоли.

Результаты. Из 286 больных, включенных в анализ, 106 (37%) получили хотя бы один цикл адьювантной химиотерапии. В однофакторном анализе 5-летняя ОВ в группах адьювантной терапии и только хирургического лечения была сопоставима и составила 64% [95% ДИ, 52-80] и 56% [95% ДИ, 48-64; $p=0,21$] соответственно. Однако, при стратификации больных в зависимости от поражения регионарных лимфоузлов выявлены значимые различия: при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах ($pN+$) 5-летняя ОВ при проведении химиотерапии составила 69% [95% ДИ, 57-85] и 47% [95% ДИ, 39-58] при выполнении только оперативного лечения ($p=0,01$). При отсутствии метастазов ($pN0$) 5-летняя ОВ — 46% [95% ДИ, 21-100] и 78% [95% ДИ, 66-92], соответственно ($p=0,04$).

Выводы. Адьювантная химиотерапия в режиме Xelox оправдана в лечении больных раком желудка российской популяции при

поражении регионарных лимфоузлов. В тоже время необходимы дальнейшие исследования по изучению роли адьювантной химиотерапии у пациентов без метастазов в регионарных лимфоузлах.

Ключевые слова. Рак желудка, резекция желудка, гастрэктомия, адьювантная химиотерапия, XELOX

Введение

Результаты лечения больных раком желудка в странах Азии и неазиатских странах существенно отличаются. По данным P.A. Davis et al. при постадийном сравнении 5-летней общей выживаемости (ОВ) у больных раком желудка в США и Японии показатель отличался на 30–40% [1]. При анализе выживаемости больных раком желудка в США и Корею, в зависимости от стадии заболевания, поражения регионарных лимфоузлов, локализации опухоли в желудке и от прогноза, рассчитанного по международным номограммам, разница 5-летней ОВ составила в среднем 10% [2]. У пациентов азиатской и неазиатской популяции, проживающих и пролеченных в клиниках США, 5-летняя ОВ различалась на 12% [3]. Причинами таких различий могут быть: генетические факторы, географические особенности условий проживания, программы скрининга рака желудка, миграция стадии, разная частота опухолей проксимального отдела, тела и антрального отдела желудка, диффузного и кишечного типов раков желудка по классификации Lauren, разные подходы к комбинированному лечению рака желудка (периоперационная и послеоперационная химиотерапия, разные режимы лечения) и разный объем выполняемой лимфодиссекции (D2 vs D1, D0). Разные результаты лечения пациентов европейской и азиатской популяции диктуют необходимость выбора разной стратегии лечения больных раком желудка [1-3].

В европейских и азиатских странах подходы к комбинированному лечению больных опера-

бельным раком желудка различаются. Согласно результатам исследований, MAGIC и FFCO 9703, комбинация операции с периоперационной химиотерапией в сравнении с только хирургическим лечением достоверно улучшает 5-летнюю ОВ, а наиболее эффективным режимом периоперационной химиотерапии на сегодняшний день является режим FLOT [4-6]. На основе результатов исследований CLASSIC и ACTS-GC, в Азии общепринятой стратегией является проведение адьювантной терапии по схеме XELOX или монотерапии препаратом S1 [7-9]. Разные подходы в лечении больных раком желудка в этих этнических группах являются поводом для многочисленных дискуссий.

На сегодняшний день остается неясной эффективность режимов химиотерапии, разработанных в странах юго-восточной Азии, у больных европейской популяции. В связи с этим целью нашего исследования стала ретроспективная оценка эффективности адьювантной химиотерапии в режиме XELOX у больных операбельным раком желудка в России. Гипотеза исследования была следующая: проведение адьювантной химиотерапии по схеме XELOX (6-8 курсов) увеличивает показатели общей выживаемости у радикально (R0) оперированных больных раком желудка в российской популяции.

Цель исследования: оценить эффективность адьювантной химиотерапии по схеме Xelox у радикально оперированных больных раком желудка в российской популяции.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли больные раком желудка, оперированные в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2007 по 2017 гг. и удовлетворяющие критериям включения больных в исследование. В группу исследования включены пациенты, пролеченные в период с 2013 по 2017 годы, которым на первом этапе были выполнены операции, а в последующем проводились курсы химиотерапии по схеме XELOX. Проведение первого курса лечения было рекомендовано начинать в срок до 5 недель после операции при удовлетворительном состоянии больного. Использование режима XELOX подразумевало внутривенное введение оксалиплатина в дозе 130 мг/м² в 1 день курса и капецитабина 2000 мг/м² per os с 1 по 14 день каждые 3 недели, всего 6-8 курсов химиотерапии. В группу только хирургического лечения вошли больные, лечение которых проводилось в период с 2007 по 2012 гг., когда стандартным подходом было выполнение только хирургического вмешательства. Следует отметить, что с 2007 по 2017 гг., план обследования пациентов, методика хирургических вмешательств и частота послеоперационных осложнений существенно не изменились.

Оцениваемые показатели

Первичная конечная точка: общая выживаемость — время от операции до смерти пациента от любой причины или последней даты контакта с больным.

Вторичные конечные точки:

- частота химиотерапевтических осложнений;
- частота выполнения полного плана лечения (завершенность лечения).

Критерии включения больных в анализ:

- Возраст старше 18 лет.
- ECOG 0-2 (до начала химиотерапии).
- Аденокарцинома желудка и кардиоэзофагеального перехода II-III типа по Siewert.
- Неосложненное течение опухолевого процесса.
- Объем лимфодиссекции D2.
- R0pT≥3 и/или pN+ и M0 (TNM6 изд.).

Критерии исключения больных из анализа:

- Серьезные сопутствующие соматические заболевания, которые могли бы воспрепятствовать проведению химиотерапии (сердечная недостаточность II-IV стадии по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, плохо контролируемая аритмия, тромбоз, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения после операции, периферическая полинейропатия, почечная недостаточность выше 2 степени, цирроз печени класс В и выше, гепатиты В или С в активной стадии, ВИЧ).
- Первично-множественные злокачественные опухоли, кроме рака шейки матки in situ.
- Предшествующая химиотерапия, лучевая терапия по поводу рака желудка.
- Послеоперационные осложнения IV, V степени (Clavien-Dindo) — например, перитонит, инфаркт, инсульт.
- Проведение послеоперационной лучевой или химиотерапии с использованием других схем химиотерапии (не XELOX).
- Отсутствие данных о проведенном лечении.

Статистический анализ

Для сравнения основных характеристик групп использовались параметрические и непараметрические критерии. Для оценки нежелательных явлений была использована классификация токсичности CTCAE 4.0 и AJCC-TMN шестого пересмотра, классификация Lauren. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана-Мейера. В анализе использовались следующие переменные: возраст, пол, локализация опухоли, индексы T и N, стадия опухолевого процесса, вид операции, схема лечения, тип опухоли в соответствии с классификацией Lauren и наличие перстеневидноклеточных элементов в опухоли. В однофакторном анализе выживаемость сравнивалась с использованием log-rank теста. Для многофакторного анализа была применена регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. В качестве пограничной в статистических тестах была выбрана двусторонняя ошибка первого рода ($\alpha = 0,05$). В качестве дополнительного анализа с целью сравнения выживаемости был использован метод подбора контрольной группы по индексу соответствия (propensity score matching), балансировка групп проводилась с помощью поиска «ближайшего соседа» в соотношении 1:1. Также была проведена регрессионная модель Кокса на данных, сформированных методом подбора контрольной группы по индексу соответствия.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием систем статистической обработки IBM SPSS 23 и R 3.5.1.

Результаты

Ретроспективно были отобраны и анализированы данные о 396 пациентах российской по-

Таблица 1. Характеристика больных, включённых в исследование (n=286)

	Всего n=286	Адьювантная химиотерапия (n=106)	Операция (n=180)	p
Пол Мужчины Женщины	64% (183) 36% (103)	66% (70) 34% (36)	63% (113) 37% (67)	0.61
Возраст <59 ≥59	47% (135) 53% (151)	55% (58) 45% (48)	43% (77) 57% (103)	0.07
Локализация опухоли желудок поражение всех отделов желудка кардиоэзофаг. переход	91% (259) 3% (9) 6% (18)	83% (88) 4% (4) 13% (14)	95% (171) 3% (5) 2% (4)	0.001
Индекс Т Т1-2 Т3-4	24% (68) 76%(218)	32% (34) 68%(72)	19% (34) 81% (146)	0.01
Индекс N N0 N+	23% (66) 77%(220)	15% (16) 85% (90)	28% (50) 72% (130)	0.01
Стадия I II III IV	1% (4) 37% (107) 51% (144) 11% (31)	3% (3) 34% (36) 52% (55) 11% (12)	1% (1) 39% (71) 49% (89) 11% (19)	0.37
Операция гастрэктомия резекция желудка	77% (219) 23% (67)	77% (82) 23% (24)	76% (137) 24% (43)	0.89
Тип по Lauren кишечный диффузный смешанный	27% (78) 59% (167) 14% (41)	28% (30) 58% (61) 14% (15)	27% (48) 59% (106) 14% (26)	0.96
Элементы перстневидно-клеточного рака в опухоли	28% (80)	26% (28)	29% (52)	0.65

пуляции. Информацию о проведении химиотерапии после операции у 110 больных получить не удалось, в связи с чем, данные об этих пациентах были исключены из последующего анализа. В группу исследования вошли 106 больных, в группу контроля — 180 пациентов. Основные клинико-морфологические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст больных составил 59 лет (диапазон от 26 до 83 лет). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, стадии опухолевого процесса, типу опухоли по классификации Lauren, частоте выявления перстневидноклеточных элементов в опухоли и типу выполненной операции. В то же время группы адьювантной химиотерапии и только хирургического лечения отличались по следующим факторам: локализация опухоли в желудке (83% vs 95%; p=0,001), поражение всех отделов желудка (4% vs 3%; p=0,001), расположении опухоли в кардиоэзофагеальном переходе (II-III тип по Siewert) (13% vs 2%; p=0,001), индекс Т1-2 (32% vs 19%; p=0,01); Т3-4 (68% vs 81%; p=0,01), индекс N0 (15% vs 28%; p=0,01), N+ (85% vs 72%; p=0,01). Поражение регионарных лимфоузлов было отмечено в 77% случаях (n=220), в группе адьювантной химиотерапии — в 85% (n=90) и только хирургического лечения — в 72% (n=130) (p=0,01) (табл.1).

Пациенты начинали курсы химиотерапии в среднем через 5,2 недель после операции, весь

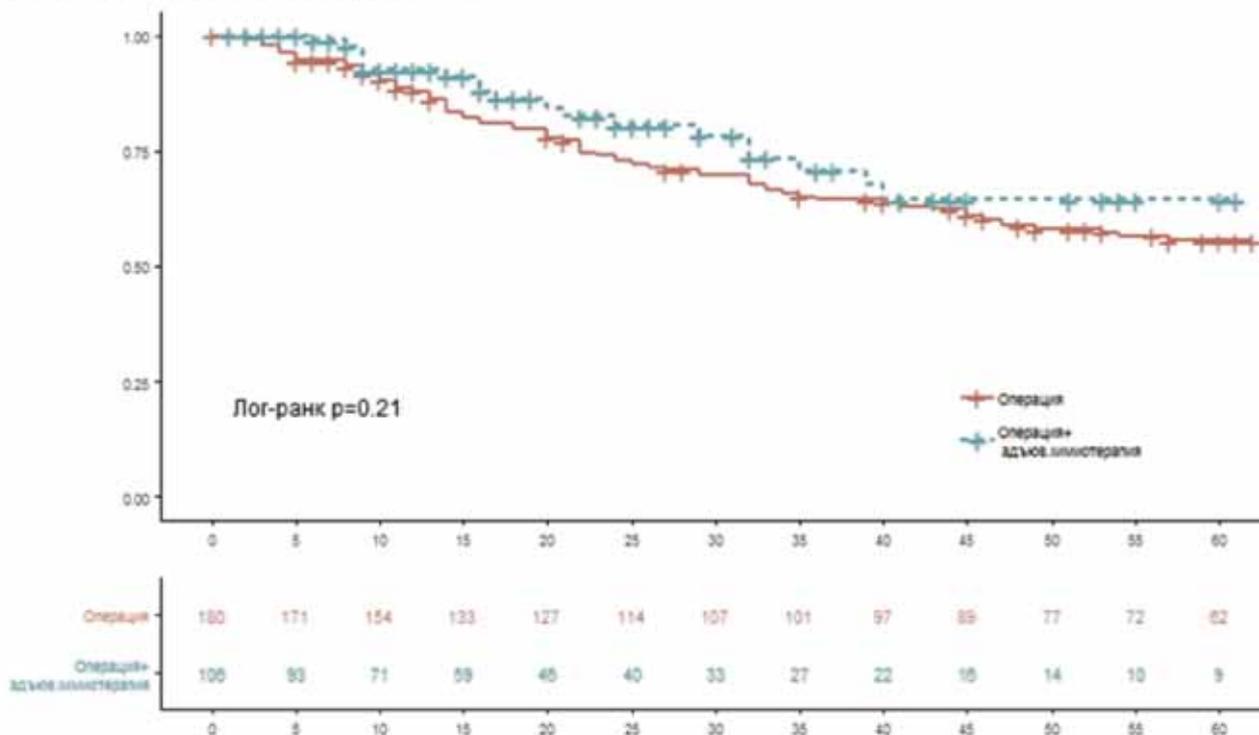
запланированный курс лечения получили 80% больных. Режим XELOX у наших пациентов продемонстрировал умеренный и управляемый профиль токсичности. Токсичность 1 и более степени была диагностирована у 98% больных: полинейропатия (75%), ладонно-подошвенный синдром (57%), тошнота (76%), рвота (38%), диарея (64%). Клинически значимая токсичность 3-4 степени выявлена у 22,7% больных: полинейропатия (5,7%), ладонно-подошвенный синдром (5,7%), тошнота (2,8%), рвота (2,8%) и диарея (5,7%). Летальности, связанной с проведением химиотерапии, не отмечено (табл. 2).

Таблица 2. Токсичность адьювантного режима Xelox (n=106)

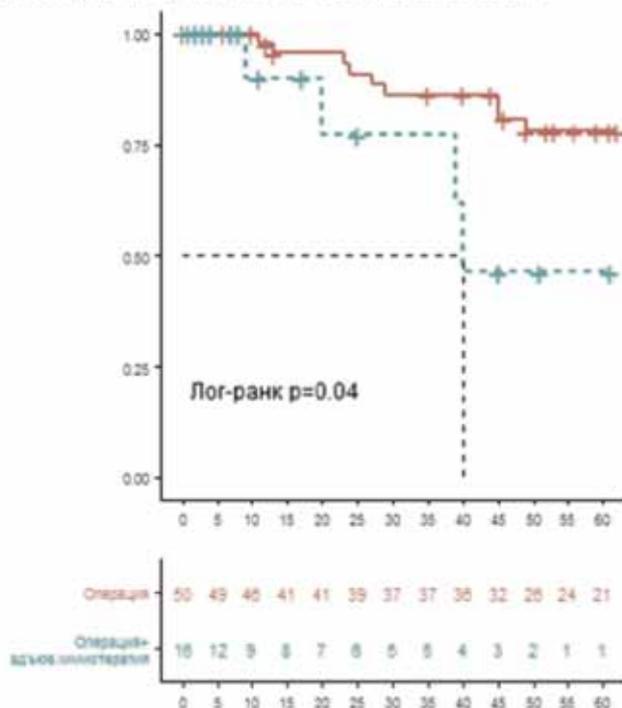
	Все виды токсичности	Токсичность 3-4 ст.
Нейропатия	75%	5.7%
Ладонно-подошвенный синдром	57%	5.7%
Тошнота	76%	2.8%
Рвота	38%	2.8%
Диарея	64%	5.7%
Всего (≥1 токсичность)	98%	22.7%

5-летняя ОВ в группах комбинированного и только хирургического лечения составила 64% [95% ДИ, 52-80] и 56% [95% ДИ, 48-64; p=0,21]. Среди больных с поражением регионарных лим-

А. Выживаемость в зависимости от типа лечения



Б. Выживаемость в зависимости от типа лечения при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах



В. Выживаемость в зависимости от типа лечения при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах

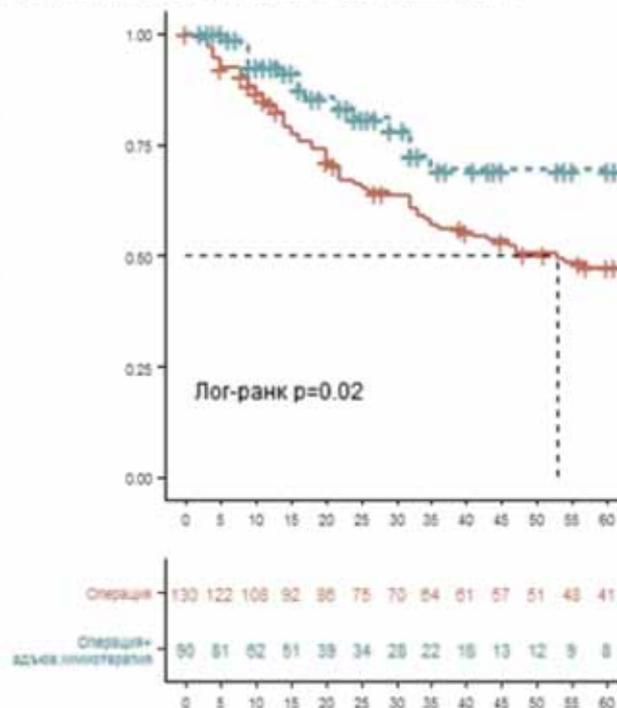


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком желудка(А), без поражения регионарных лимфоузлов(Б) и с поражением регионарных лимфоузлов pN+ (В), получивших адъювантные курсы химиотерапии или только хирургическое лечение

фоузлов 5-ти летняя ОВ составила 69% [95% ДИ, 57-85] vs 47% [95% ДИ, 39-58; p=0,01] соответственно. При отсутствии метастазов (pN0) 5-ти летняя ОВ — 46% [95% ДИ, 21-100] и 78% [95% ДИ, 66-92] соответственно (p=0,04) (рис. 1А-В).

В анализе с использованием метода propensity score matching в группах адъювантного и только хирургического лечения были получены показатели выживаемости сопоставимые с результатами основного многофакторного анализа: 5-летняя ОВ в группах адъювантного и только хирурги-

Таблица 3. Результаты одно- и многофакторного анализа результатов лечения больных раком желудка

Факторы	Категории	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		HR (95%ДИ)	p	HR (95%ДИ)	p
Пол	женщины	1	p=0.044	1	p=0.045
	мужчины	1.59(1.012-2.493)		1.59(1.009-2.521)	
Возраст	<59	1	p=0.037	1	p=0.011
	≥59	1.55(1.026-2.329)		1.77(1.142-2.74)	
Локализация	желудок	1	p=0.092	1	p=0.093
	поражение всех отделов желудка	2.18(0.879-5.417)		2.25(0.874-5.813)	
	кардиоэзофагеальный переход	0.84(0.307-2.297)	p=0.733	1.36(0.467-3.968)	p=0.572
Индекс Т	T1-2	1	p=0.285	1	p=0.048
	T3-4	1.32(0.792-2.21)		1.71(1.003-2.927)	
Индекс N	N0	1	p=0.003	1	p=0.0001
	N1-3	2.38(1.347-4.217)		3.58(1.808-7.075)	
Стадия	I-II	1	p=0.005		
	III	1.97(1.224-3.183)			
	IV	4.74(2.57-8.73)	p=0.0001		
Вид лечения	операция	1	p=0.202	1	p=0.091
	опер.+адьюв. хт	0.72(0.43-1.195)		2.82(0.848-9.352)	
Операция	гастрэктомия	1	p=0.133	1	p=0.128
	резекция	0.67(0.394-1.131)		0.65(0.37-1.134)	
Тип по Lauren	кишечный	1	p=0.069	1	p=0.092
	диффузный	1.59(0.965-2.604)		1.55(0.932-2.569)	
	смешанный	1.4(0.713-2.762)	p=0.326	1.39(0.702-2.761)	p=0.344
Наличие элементов перстневид.рак в опухоли	нет	1	p=0.388		
	да	1.21(0.783-1.875)			

Примечание. Стадия опухолевого процесса и наличие перстневидноклеточных элементов в опухоли не включены в многофакторный анализ, так как они коррелируют с индексами Т, N (стадия) и типом опухоли по классификации *Lauren* (присутствие элементов перстневидноклеточного рака в опухоли)

ческого лечения составила 62% [95% ДИ, 47-77] vs 52% [95% ДИ, 41-63; p=0,15]; среди больных с поражением регионарных лимфоузлов 5-летняя ОВ — 67% [95% ДИ, 52-82] и 46% [95% ДИ, 34-58; p=0.02]. При отсутствии метастазов (pN0) 5-ти летняя ОВ — 46% [95% ДИ, 9-83] и 85% [95% ДИ, 65-100] соответственно (p=0,03).

По результатам однофакторного анализа прогностическую значимость имели следующие факторы: пол [HR 1,59; 95% ДИ, 1,012-2,493; p=0,044], возраст [HR 1,55; 95% ДИ, 1,026-2,329; p=0,037], индекс N [HR 2,38; 95% ДИ, 1,347-4,217; p=0,003], стадия опухолевого процесса [HR 1,97; 95% ДИ, 1,224-3,183; p=0,005 и HR 4,74; 95% ДИ, 2,57-8,73; p=0,0001]. По результатам многофакторного анализа, статистически значимыми были следующие прогностические факторы: пол [HR 1,59; 95% ДИ, 1,009-2,521; p=0,045], возраст [HR 1,77; 95% ДИ, 1,142-2,74; p=0,011], индекс Т [HR 1,71; 95% ДИ, 1,003-2,927; p=0,048], индекс N [HR 3,58; 95% ДИ, 1,808-7,075; p=0,0001] (табл. 3). При проведении многофакторного анализа в группе больных

с поражением регионарных лимфоузлов (pN+), проведение адьювантных курсов химиотерапии оказывало значимое влияние на ОВ [pN1-3 HR 0,52; 95% ДИ, 0,28-0,96; p=0,04].

Обсуждение

Больные раком желудка разных этнических групп имеют разную биологию опухолевого процесса, в связи с чем, несомненно, эффективные подходы, разработанные в Азии и неазиатских странах, не могут быть перенесены с одной популяции на другую без дополнительных исследований [1-3]. В нашем исследовании мы впервые оценили эффективность курсов адьювантной химиотерапии в российской популяции больных раком желудка. Различия 5-летней ОВ в группах адьювантного и только хирургического лечения не достигли статистически значимых различий (64% vs 56%; p=0,21), что, возможно, связано с меньшим количеством больных в нашем исследовании в сравнении с азиатскими (в исследовании, проведенном в

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, адъювантную химиотерапию получили 106 больных, в ACTS-GC $n=529$, в CLASSIC $n=520$), а также с особенностями биологии опухоли — лучшим прогнозом.

По результатам многофакторного анализа статус регионарного лимфоколлектора (pN) являлся наиболее значимым фактором прогноза [HR 3,58, $p=0,0001$], что послужило поводом для анализа эффективности адъювантной химиотерапии в этой подгруппе пациентов. Высокая частота поражения регионарных лимфоузлов у больных раком желудка (от 70% до 90% [1-9]) определяет актуальность исследования эффективности адъювантной химиотерапии именно у этой категории пациентов. В пределах нашего исследования показано значимое увеличение 5-ти летней ОВ у больных (pN+), получивших после операции адъювантное лечение в сравнении с больными (pN+), которым было выполнено только хирургическое вмешательство 69% vs 47%; $p=0,01$. Преимущества адъювантной химиотерапии Xelox по сравнению с только хирургическим лечением подтверждены нами при многофакторном анализе [pN1-3 HR 0,52; 95% ДИ, 0,28-0,96; $p=0,04$]. Схожие результаты при проведении многофакторного анализа получены и в исследовании CLASSIC — наиболее выраженный эффект химиотерапии наблюдался у больных с метастазами в регионарных лимфоузлах [pN1-2 HR 0,67; 95% ДИ, 0,51-0,87] [7, 9].

При отсутствии метастазов (pN0) 5-ти летняя ОВ в группах адъювантной химиотерапии и только хирургического лечения составила 46% и 78% соответственно ($p=0,04$). С нашей точки зрения, к этим результатам следует относиться с долей осторожности, в виду малой численности этой группы (лишь 15 больных (16%) pN0 получили адъювантные курсы химиотерапии). Результаты нашего исследования и неоднозначная эффективность адъювантной химиотерапии у этой категории пациентов при многофакторном анализе в исследовании Classic [N0 HR 0,79; 95% ДИ, 0,32-1,95] [7, 9], указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Мы дополнительно решили оценить переносимость адъювантной химиотерапии в режиме XELOX у больных после радикальной операции по поводу рака желудка в России. Больные начинали курсы химиотерапии в среднем через 5,2 недели после операции, что сопоставимо с данными исследования CLASSIC (4,9 недель после рандомизации). При этом завершенность лечения у пациентов в нашем исследовании была выше, чем в оригинальном корейском исследовании (80% и 67% больных получили все запланированные курсы химиотерапии, соответ-

ственно), что скорее всего объясняется назначением меньшего количества курсов (6 курсов) химиотерапии по сравнению с исследованием CLASSIC (8 курсов в течение 6 мес.) [7, 9].

Токсичность режима XELOX у больных в нашем исследовании соответствовала таковой в исследовании CLASSIC: токсичность 1 и более степени была диагностирована у 98% больных в нашем исследовании, 99% в исследовании CLASSIC, среди которых наиболее часто встречались: нейропатия (75% и 54%), тошнота (76% и 58%), диарея (64% и 46%), ладонно-подошвенный синдром (57% и 18%), рвота (38% и 32%) соответственно. Токсичность 3-4 степени выявлена у 22,7% и 21,2% пациентов в исследовании НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и CLASSIC. Наиболее часто встречались следующие побочные эффекты: нейропатия (5,7% и 3%), ладонно-подошвенный синдром (5,7% и 1%), тошнота (2,8% и 8%), рвота (2,8% и 7%), диарея (5,7% и 2%) [7].

В нашем исследовании присутствовали недостатки, свойственные всем ретроспективным исследованиям. В группы адъювантного и только хирургического лечения включены пациенты, пролеченные в разный временной промежуток, исходя из разных подходов к лечению пациентов, принятых в тот период в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (2007-2012гг.- выполнение только хирургического вмешательства, 2013-2017гг.- проведение адъювантной химиотерапии после операции). Однако мы полагаем, что влияние этого фактора не привело к значительному искажению результатов исследования, так как методы обследования и хирургического вмешательства, частота послеоперационных осложнений существенно не изменились за период с 2007 по 2017гг. Группы в исследовании статистически значимо отличались по ряду признаков (локализация опухоли и индексы T, N). Влияние дисбаланса в группах были устранены путем проведения многофакторного анализа. Также после балансировки групп с использованием метода propensity score matching, получены схожие результаты (в общей когорте 5-летняя ОВ 62% и 52%, $p=0,15$; 5-ти летняя ОВ среди больных с поражением регионарных лимфоузлов 67% и 46%, $p=0,02$). Регистрация и применение в России таргетного препарата трастузумаб в 2010 году и в последующем препарата рамуцирумаб, а также их применение в лечении наших больных в случае прогрессирования опухоли могло оказать влияние на отдаленные результаты. В нашем исследовании таргетные препараты получили пять пациентов в группе адъювантного лечения (4,7%), (трастузумаб $n=1$, рамуцирумаб $n=4$). При исключении этой категории больных из анализа, результаты статистически значимо

не изменились. Оценить безрецидивную выживаемость не представлялось возможным, в связи с тем, что большинство пациентов наблюдались в дальнейшем в других онкологических учреждениях, что не позволяло установить дату возникновения рецидива болезни. При планировании исследования и анализе результатов исследования мы постарались свести к минимуму влияние систематических ошибок на полученные результаты.

В заключение следует констатировать, что результаты ретроспективного исследования позволяют считать проведение адъювантной химиотерапии в режиме Xelox оправданным в лечении больных раком желудка российской популяции с поражением регионарных лимфоузлов. В то же время, необходимы дальнейшие исследования по изучению роли адъювантной химиотерапии у пациентов без метастазов в регионарных лимфоузлах.

ЛИТЕРАТУРА

- Davis P.A., Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2001. — Vol. 40. — P. 77–94. — doi: 10.1016/S1040-8428(00)00131-1.
- Strong V.E., Song K.Y., Park C.H. et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram // *Ann. Surg.* – 2010. — Vol. 251(4). — P. 640–646. — doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d3d29b.
- Wang J., Sun Y., Bertagnolli M.M. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. — Vol. 22(9). — P. 2965–2971. — doi: 10.1245/s10434-015-4388-4.
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., Thompson J.N. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 11–20. — doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- Ychou M., Boige V., Pignon J-P., Conroy T. et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29(13). — P. 1715–1721. — doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- Al-Batran S.E., Pauligk C., Homann N. et al. LBA-008 Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO) // *Ann. Oncol.* – 2017. — Vol. 28 (1). — doi: 10.1093/annonc/mdx302.007.
- Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2012. — Vol. 379(9813). — P. 315–321. — doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
- Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29(33). — P. 4387–4393. — doi: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
- Noh S.H., Park S.R., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (Classic): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet oncol.* — 2014. — Vol. 15(12). — P. 1389–1396. — doi: 10.1016/S1470-2045(14)70473-5.

Поступила в редакцию 28.01.2019 г.

*I.S. Stilidi¹, S.N. Nered¹, O.E. Kalinin¹,
O.M. Rossomahina², A.A. Barchuk³*

Efficiency of adjuvant Xelox chemotherapy for patients with resectable gastric in Russia (single institution retrospective study)

¹Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

²State Institution “St. Luka Lugansk State Medical University”, Lugansk

³Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

Introduction. The effectiveness of the Asian regimen of adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer in the European population remains unclear. The aim of our study was a retrospective assessment of adjuvant chemotherapy (XELOX regimen) after radical surgery (R0) on overall survival.

Methods. Database of pts with resectable gastric cancer with stage \geq pT3 and/or pN+ and M0, who were operated (R0) at single oncological institution during 2007–2017 was reviewed. In univariate and multivariate analyzes were included demographic characteristics, type of tumor according to Lauren, stage, type of treatment and others.

Results. 396 pts were identified and 286 were available for analysis. 106 (37%) pts received at least one cycle of adjuvant chemotherapy. In univariate analysis, 5OS rate was 64% [95% CI, 52–80] и 56% [95% CI, 48–64; p=0,21] in patients received adjuvant chemotherapy and only surgical treatment. After stratifying patients depending on the regional lymph nodes metastasis, 5OS rate in pts with pN1–3 was 69% [95% CI, 57–85] vs 47% [95% CI, 39–58; p = 0,01], respectively. In pts without regional metastasis (pN0), 5-year OS was 46% [95% CI, 21–100] and 78% [95% CI, 66–92], respectively (p = 0,04).

Conclusions. Adjuvant chemotherapy is justified in treating patients with regional lymph nodes metastasis of gastric cancer in Russian population. Further research is needed to investigate the role of adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer without regional lymph node involvement (pN0).

Keywords. Xelox, adjuvant chemotherapy, gastric cancer, subtotal gastrectomy, total gastrectomy