

## ПЛАНИРУЕМОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ: НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ГАСТРЭКТОМИЕЙ D2 И АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В.Ю. Скоропад<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>2</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>3</sup>, Т.А. Агабабян<sup>1</sup>,  
М.Ю. Волков<sup>2</sup>, С.А. Глушченко<sup>2</sup>, Л.В. Евдокимов<sup>1</sup>, К.С. Корчагина<sup>3</sup>,  
С.А. Мозеров<sup>1</sup>, О.А. Михайлова<sup>3</sup>, Н.О. Попова<sup>2</sup>, Г.О. Рухадзе<sup>1</sup>,  
Е.Н. Самцов<sup>2</sup>, М.А. Сафонова<sup>3</sup>, А.А. Свеклова<sup>3</sup>, Ж.А. Старцева<sup>2</sup>,  
Л.Н. Титова<sup>1</sup>, З.К. Якушина<sup>1</sup>

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск<sup>1</sup>

Томский научно-исследовательский институт онкологии, г. Томск<sup>2</sup>

БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Чувашия, г. Чебоксары<sup>3</sup>

249031, г. Обнинск, Калужская область, ул. Королева, 4, e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

**Введение.** Прогноз при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка остается неутешительным. Неоадъювантная химиолучевая терапия является относительно новым и наименее исследованным методом лечения, привлекающим к себе в последние годы все большее внимание, преимущественно за рубежом. Цели неоадъювантной терапии состоят в максимально раннем начале системной терапии, повреждении первичной опухоли и регионарных метастазов, увеличении процента выполнения радикальных операций, улучшении результатов лечения. **Материал и методы.** Исследование является многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием II фазы. Больным первой (исследуемой) группы будет проведено лечение в составе: неоадъювантная химиолучевая терапия (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне модифицированного режима СаРОХ) с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией. Больным второй (контрольной) группы будет выполнена гастрэктомия D2 и адъювантная химиотерапия. Адъювантная химиотерапия будет проводиться по следующему схеме (на выбор исследователя): СаРОХ или FOLFOX. Оценка токсичности неоадъювантной химиолучевой терапии и адъювантной химиотерапии будет проводиться с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0. Основные цели состоят в оценке безопасности и непосредственной эффективности неоадъювантной химиолучевой терапии по критерию частоты и степени выраженности послеоперационных осложнений и летальности, и терапевтического патоморфоза. Планируется включение 80 больных морфологически верифицированным раком желудка cT<sub>2-4</sub>N<sub>1-3</sub>, cT<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>; M<sub>0</sub>. Исследование выполняется в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, оно одобрено локальными этическими комитетами учреждений-соисполнителей. **Результаты.** В результате проведения данного многоцентрового рандомизированного исследования планируется показать воспроизводимость полученных в МРНЦ и ряде зарубежных Центров результатов – то есть безопасность и высокую непосредственную эффективность неоадъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. **Заключение.** В случае достижения поставленных целей полученные результаты позволят обоснованно рекомендовать проведение крупных международных исследований III фазы для окончательного изучения предложенного метода в качестве стандартного у больных местнораспространенным раком желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, неоадъювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, адъювантная химиотерапия, многоцентровое рандомизированное исследование.

Несмотря на снижение заболеваемости, рак желудка (РЖ) продолжает сохранять ведущие позиции в структуре онкологической патологии населения Российской Федерации. В настоящее время он занимает 4-е место, составляя 6,7 % среди всех злокачественных новообразований [2]. По показателю смертности населения России от злокачественных новообразований РЖ занимает второе место – 10,7 %. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза рака желудка за последние 10 лет несколько снизилась, однако этот показатель достигает 50 %.

Несмотря на повышение радикальности оперативных вмешательств, прогноз при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка (МРРЖ) остается неутешительным. При прорастании опухоли всех слоев стенки желудка или наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы 5-летняя выживаемость составляет около 30 %, а при сочетании этих факторов не превышает 15–20 % [1]. В последние годы опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований, показавших преимущество адьювантной химиотерапии и перспектив применения адьювантной химиолучевой терапии при МРРЖ [14, 16, 18]. В связи с этим в Японии, Южной Корее, Китае, Западной Европе и США все большее количество больных получает комбинированное лечение, которое во многих странах признано стандартным.

Неоадьювантная химиолучевая терапия (НАХТ) является относительно новым и наименее исследованным методом лечения, привлекающим к себе все большее внимание, преимущественно за рубежом. Цели неоадьювантной терапии состоят в максимально раннем начале системной терапии для уничтожения микрометастазов и циркулирующих в крови опухолевых комплексов; повреждении первичной опухоли и регионарных метастазов («downstaging», «downsizing»); увеличении процента выполнения радикальных операций ( $R_0$ ). В России имеются единичные публикации по применению неоадьювантной химиолучевой терапии в комбинации с расширенными оперативными вмешательствами [3–5]. В зарубежной литературе опубликованы результаты ряда клинических исследований в рамках I–II фаз [6, 9, 11–13, 15, 17, 20, 21], в которых показано, что неоадьювантная химиолучевая терапия хорошо переносится больными и может быть успешно завершена в 95–100 % случаев; НАХТ приводит к высокой частоте объективного ответа опухоли, в том числе к полной морфологической регрессии в 11–26 %; способствует достоверному увеличению числа радикальных ( $R_0$ ) операций. Авторами было показано также достоверное увеличение выживаемости у «респондентов»; при полной морфологической регрессии 5-летняя выживаемость достигает 80 % и более [10]. По данным многофакторного анализа было показано, что патоморфологическая стадия

после проведенной неоадьювантной терапии (урTNM) является независимым фактором благоприятного прогноза, превышающим по статистической значимости исходную клиническую стадию (сTNM). Несмотря на полученные благоприятные результаты, для того чтобы планировать проведение крупных исследований III фазы, необходимо подтвердить безопасность и эффективность метода в рамках многоцентровых рандомизированных исследований, которых до настоящего времени проведено не было.

## Материал и методы

### Дизайн и цели исследования

Планируемое исследование является многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием II фазы. Больным первой (основной) группы будет проведено следующее лечение: неоадьювантная химиолучевая терапия (СОД 46 Гр за 23 фракции на фоне модифицированного режима химиотерапии CapOX) с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией. Больным второй (контрольной) группы будут выполнены гастрэктомия D2 и адьювантная химиотерапия.

Две основные цели исследования состоят в оценке непосредственной эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии – по критерию степени терапевтического патоморфоза (1) и безопасности – по критерию частоты и степени выраженности послеоперационных осложнений и летальности (2). Дополнительные цели исследования заключаются в изучении: точности дооперационного стадирования рака желудка; профиля безопасности (токсичности) неоадьювантной химиолучевой терапии по шкале NCIC-CTC; степени клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов по данным СКТ; динамики ряда иммуногистохимических и молекулярно-биологических показателей на различных этапах лечения; результатов лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2- и 3-летней выживаемости.

Центральная рандомизация будет проводиться до начала лечения. Исследование начинается в январе 2016 г., и в течение двух лет планируется включение 80 больных с равным распределением между группами. В каждом из участвующих учреждений будет включено в исследование не менее 20 и не более 40 больных.

### Критерии включения/исключения, предоперационное стадирование

Основные критерии включения больных в исследование:

- первичный, морфологически подтвержденный рак желудка  $cT_{2-4}N_{1-3}$ ,  $cT_{3-4}N_{0-3}$ ;  $M_0$  (UICC 7 издание, 2009);
- отсутствие распространения опухоли на пищевод и двенадцатиперстную кишку;

- возраст больных от 18 до 75 лет;
- статус активности по ECOG ВОЗ 0–2;
- адекватные показатели кроветворения, функции почек и печени (лейкоциты  $>4 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $>100 \text{ г/л}$ , тромбоциты  $>150 \times 10^9/\text{л}$ , клиренс креатинина  $>50 \text{ мл/мин}$ ; общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза не более чем в 1,5 раза выше ВГН);
- отсутствие активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний, а также другой патологии, которая может помешать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий.
- перед включением в исследование больные должны подписать информированное согласие.

#### **Критерии исключения больных из исследования:**

- наличие отдаленных метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Су+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости);
- опухолевые осложнения, препятствующие проведению неоадьювантной терапии;
- наличие вторых, синхронных и метасинхронных, злокачественных опухолей;
- гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, фторурацилу или их компонентам;
- нежелание больного продолжать участие в исследовании.

Исследования в фазе скрининга включают в себя: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ и ЭхоКГ, ФГС с биопсией, СКТ органов брюшной и грудной полостей, опухолевые маркеры (СЕА, СА125, СА19-9), лапароскопию; консультации специалистов и другие исследования – по показаниям.

#### **Неоадьювантная химиолучевая терапия**

Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, 5 раз в неделю. Облучение осуществляется высокоэнергетическими фотонами на линейном ускорителе электронов. Применяется конформное облучение. Продолжительность курса облучения с учетом выходных дней – 31 день. Предлучевая подготовка проводится путем сканирования пациента на СКТ с применением фиксирующих устройств (вакуумный матрас, подголовник, держатель для рук). Перед исследованием пациент выпивает 1 стакан воды, наносится предварительная метка на теле больного; далее по компьютерной сети результат исследования передается на планирующую систему или проводится запись данных на диск, с последующим переносом их в планирующую систему. При проведении каждого сеанса лучевой терапии больному необходимо перед укладкой на аппарате выпивать небольшой объем жидкости (не более одного стакана), чтобы были соблюдены

условия разметки полей облучения на СКТ. Клинический объем облучения (CTV) включает весь желудок, лимфатические коллекторы – перигастральные и в области чревного ствола и его ветвей (1–13 группы); планируемый объем облучения (PTV) превышает клинический на 1 см.

Химиотерапия проводится по следующей схеме: капецитабин в дозе  $1850 \text{ мг/м}^2$  рег ос за два приема с интервалом 12 ч в течение всего курса лучевой терапии, включая выходные дни. Первый прием препарата – за 1 ч до каждого сеанса облучения. Оксалиплатин в дозе  $85 \text{ мг/м}^2$  вводится внутривенно капельно один раз в три недели (1-й и 21-й дни).

#### **Клиническая оценка эффекта.**

##### **Оперативное вмешательство**

Интервал от окончания химиолучевой терапии до операции составляет 4–6 нед, в зависимости от наличия и степени выраженности токсических реакций. Повторно проводится обследование, включающее СКТ органов брюшной и грудной полостей, которое является основным исследованием в оценке ответа опухоли на неоадьювантную терапию. Степень клинической регрессии будет определена как полная, частичная, стабилизация либо прогрессирование опухоли. В итоге выставляется клиническая стадия после неоадьювантной терапии уcTNM.

Выбор объема оперативного вмешательства (гастрэктомия, дистальная субтотальная резекция желудка, проксимальная субтотальная резекция желудка) будет осуществляться в зависимости от локализации, размеров и морфологического строения опухоли. Вопрос о выполнении комбинированной операции будет решаться после операционной ревизии. Основной целью операции является выполнение R<sub>0</sub> резекции. При необходимости будет выполнено срочное морфологическое исследование краев резекции, во всех случаях – цитологическое исследование мазков-отпечатков с серозы в месте прорастания опухолью стенки желудка и смывов с брюшины. Объем лимфодиссекции будет соответствовать D2. Спленэктомия будет выполняться при врастании опухоли в ткань селезенки, а также убедительных данных о наличии метастатического поражения лимфатических узлов ворот селезенки; в остальных случаях – на усмотрение оперирующего хирурга. Метод восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта будет выбран оперирующим хирургом.

##### **Морфологическое исследование**

Удаленный препарат отправляется в отделение патологической анатомии, где врач-патологоанатом совместно с хирургом производят вырезку. Лимфатических узлов, которые должны быть выделены из препарата и исследованы, должно быть минимум 16. Макроскопическое описание должно

содержать: размеры, локализацию, форму роста опухоли, расстояние до краев резекции, распространение на окружающие органы и ткани, количество лимфатических узлов в каждом из бассейнов в соответствии с Японской классификацией. Микроскопическое описание содержит: гистологический тип по классификации ВОЗ и Laugen, степень дифференцировки, глубину опухолевой инвазии, количество метастатически пораженных лимфатических узлов в каждом из бассейнов, наличие опухолевых эмболов в артериях, венах, лимфатических сосудах, наличие периневрального и интраневрального роста, наличие опухоли в дистальном и проксимальном краях резекции. В итоге выставляется патологоанатомическая стадия после неоадьювантной терапии и операции – урTNM. Степень терапевтического патоморфоза оценивается по шкале Becker [7].

### **Дополнительные исследования**

Полученные в процессе данного исследования образцы опухолевой ткани будут использованы для проведения трансляционных исследований, направленных на поиск предиктивных и прогностических биомаркеров.

### **Адьювантная химиотерапия**

Адьювантная химиотерапия будет проводиться по следующим схемам (на выбор исследователя):  
– CAPOX: капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>, 1–14-й дни; оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день; 15–21-й дни – перерыв в лечении. Курс повторяется каждые 3 нед;

– FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, в 1-й день; лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> 2-часовая инфузия, в 1-й день; 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, в 1-й день, затем 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> 46-часовая непрерывная инфузия, в 1–3-й дни. Курс повторяется каждые 2 нед.

Планируется проведение 4 циклов в основной группе и 6 курсов – в контрольной. Сроки начала химиотерапии – не позднее 4–6-й нед после операции.

### **Токсичность и осложнения**

Оценка токсичности неоадьювантной химиолучевой терапии и адьювантной химиотерапии будет проводиться с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0. Модификация доз лучевой и химиотерапии будет производиться в соответствии с утвержденными протоколом правилами. Течение послеоперационного периода будет оцениваться на основании анализа частоты и структуры послеоперационных осложнений, а также их степени тяжести по шкале Clavien – Dindo. Обо всех серьезных нежелательных явлениях необходимо поставить в известность главного исследователя в течение 24 ч.

### **Наблюдение**

После завершения лечения больные будут наблюдаться в сроки 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 мес. Обследование включает физикальное обследование; УЗИ, ФГС, рентгенографию легких, опухолевые маркеры (CEA, CA125, CA19-9) – два раза в год или по показаниям. СКТ органов брюшной полости – один раз в год или по показаниям. Другие методы (рентгенологические, радионуклидные и т.д.) – по показаниям.

### **Статистика**

Выживаемость будет рассчитана методом Kaplan – Meier. Общая и безрецидивная выживаемость рассчитываются от дня рандомизации. Для сравнения кривых выживаемости будет использован логарифмический ранговый критерий. Непрерывные данные будут сравниваться с помощью теста Mann – Whitney, точный тест Fisher's будет использован для сравнения категориальных данных, оценки зависимости между клиническими и лабораторными факторами и их связи со степенью терапевтического патоморфоза. Значение  $p < 0,05$  будет считаться статистически значимым. Статистический анализ будет проведен с помощью программы SPSS, версия 20.0. Данные будут проанализированы по принципу «intention to treat».

### **Этика**

Всем больным будет предоставлена подробная информация об исследовании. Рандомизация состоится после подписания больным информированного согласия. Исследование выполняется в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, оно одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба – Филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (протокол № 125 от 30 декабря 2015 г.), а также локальными этическими комитетами учреждений-соисполнителей.

### **Дискуссия**

Выбирая дизайн и основные положения планируемого исследования, мы приняли во внимание накопленный мировой опыт по данной проблеме [6, 9, 11–13, 15, 17, 20, 21], а также собственные результаты [3–5]. Анализируемые исследования выполнялись в рамках I–II фаз и включали от 12 до 43 больных, медиана – 25 больных. Основным критерием включения был, как правило, рак желудка cT<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>; лишь в единичных исследованиях были другие критерии включения, например только IIIb стадия – T<sub>4b</sub>N<sub>2</sub> [11]. Все представленные исследования подтвердили высокий показатель завершенности неоадьювантной химиолучевой терапии – у 83–100 % (медиана – 95 %) больных она была проведена в полном объеме, что выгодно отличает ее от послеоперационной терапии. Как правило, изменения вносились в химиотерапевтический компонент (редукция дозы, отмена



препарата), не затрагивая лучевую терапию. В большинстве исследований последних лет применялась конформная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 45 Гр за 25 фракций, причем было продемонстрировано, что применение лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка не имеет по сравнению с ней преимуществ [9, 20]. Поэтому для настоящего исследования избрана 3D конформная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 46 Гр за 23 фракции. В качестве химиотерапевтического компонента, как правило, применялся 5-фторурацил в виде длительной инфузии, препараты платины, паклитаксел, а также препарат S-1 (в Японских исследованиях). В нашем исследовании будет применена модифицированная схема CapOX, хорошо зарекомендовавшая себя в ранее проведенных авторами исследованиях [4, 5]. Токсичность на фоне химиолучевой терапии, по данным большинства авторов, была вполне приемлемой (III степень – 17–56 %, IV степень – 0), преобладала гематологическая токсичность, что соответствует полученным нами ранее данным. Интервал до оперативного вмешательства обычно планировался 4–6 нед. В качестве хирургического компонента лечения наиболее часто применяли гастрэктомию D2. По данным всех авторов, применение химиолучевой терапии не приводило к росту числа осложнений и летальности, которые составили 11–30 % и 0–5 % соответственно. Все авторы отмечают высокий процент  $R_0$  операций (77–95 %), однако сравнивают его с историческим контролем. Очевидно, что только рандомизированное исследование способно ответить на вопрос, действительно ли химиолучевая терапия приводит к увеличению числа  $R_0$  операций.

Одной из основных задач всех исследований было изучение терапевтического патоморфоза. Именно частота полной морфологической регрессии рассматривается в качестве основного критерия непосредственной эффективности неoadъювантной терапии. Как правило, применяли шкалу Becker [7], согласно которой 1a соответствует отсутствию опухоли в препарате, а 1b – наличию менее 10 % жизнеспособных опухолевых клеток. Полная морфологическая регрессия была зарегистрирована в 5–26 % случаев (медиана – 14 %), а в сумме количество случаев 1a и 1b, т.е. так называемых респондентов, составило 27–40 %. Значения выживаемости в несравнимых исследованиях не являются показательными, однако авторами были продемонстрированы достаточно высокие показатели 1- и 3-летней выживаемости – 72–80 % и 58–59 % соответственно.

Считаем необходимым остановиться еще на двух работах. Одним из основных недостатков неoadъювантной терапии, вызывающих наибольшую критику, является отсрочка выполнения основного

метода лечения – оперативного вмешательства. В связи с этим обоснован вопрос – не приводит ли это к ухудшению результатов лечения, особенно в тех случаях, когда опухоль не отвечает на проводимую терапию? S. Blank et al. (2013) [8] опубликовали отдаленные результаты лечения 607 пациентов, из них 111 больных раком пищевода, 293 – кардиоэзофагеальной зоны, РЖ – 203. Все случаи клинически были расценены как  $T_{4a/b}$  или N+. Неоадъювантная терапия была проведена 281 больному, в том числе химиотерапия – 190, химиолучевая терапия – 91, хирургическое лечение – 326 пациентам. «Респонденты», т.е. те случаи, когда в препарате наблюдали <10 % резидуальной опухоли, составили 29 % (76 больных). В этих случаях был отмечен достоверно более высокий процент  $R_0$  операций ( $p < 0,001$ ) при равных показателях послеоперационной летальности. Медиана выживаемости у «респондентов» составила 43,5 мес; у «нереспондентов» – 24,3 мес; при хирургическом лечении – 20,8 мес. Таким образом, авторы продемонстрировали достоверное увеличение показателя выживаемости у «респондентов» (при раке желудка  $p = 0,017$ ) и равные показатели выживаемости у «нереспондентов» и при хирургическом лечении.

Осенью 2015 г. были опубликованы отдаленные результаты многоцентрового рандомизированного исследования CROSS, в котором изучалась эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии (СОД 42,4 Гр за 23 фракции на фоне еженедельного введения карбоплатина и паклитаксела) [19]. Было включено 368 больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны. При медиане наблюдения 84 мес медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше при комбинированном лечении – 48,6 и 24,0 мес, в том числе когда опухоль имела строение аденокарциномы, – 43,2 и 27,1 мес соответственно. Те же статистически значимые различия сохранялись для безрецидивной выживаемости – 37,7 и 16,2 мес; 29,9 и 17,7 мес соответственно. Авторы заключили, что у больных раком пищевода и кардиоэзофагеальной зоны неoadъювантная химиолучевая терапия достоверно улучшает отдаленные результаты лечения и должна рассматриваться как стандартный метод лечения.

Таким образом, в данном многоцентровом рандомизированном исследовании мы поставили своей целью показать воспроизводимость полученных в МРНЦ и ряде зарубежных Центров результатов, т.е. безопасности (по критериям токсичности и количеству послеоперационных осложнений) и эффективности (по критерию терапевтического патоморфоза) неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно распространенном раке желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 12–15.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
3. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т., Скоропад В.Ю. Патоморфоз рака желудка при неoadъювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 18–23.
4. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Неборак Ю.Т. Комбинированное лечение больных раком желудка (пролонгированная неoadъювантная химиолучевая терапия + гастрэктомия D2): непосредственные результаты 2 фазы клинического исследования // Онкохирургия. 2012. № 3. С. 10–16.
5. Слугарев В.В., Гамаюнов С.В., Денисенко А.Н., Пахомов С.Р., Артифескова А.А. Непосредственные результаты комбинированного лечения рака желудка с предоперационной лучевой терапией на фоне радиомодификации капецитабином // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 1. С. 5–10.
6. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S., Donohue J.H., Pisters P.W., Crane C.H., Gresskovich J.F., Anne P.R., Bradley J.D., Willett C., Rich T.A. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (24). P. 3953–3958.
7. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // Cancer. 2003. Vol. 98 (7). P.1521–1530.
8. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Sterzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients // Langenbecks Arch. Surg. 2013. Vol. 398 (2). P. 211–220. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5
9. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 83 (2). P. 581–586. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
10. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraiishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature // Ann. Surg. Oncol. 2015. Vol. 22 (3). P.787–792. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9.
11. Inoue T., Yachida S., Usuki H., Kimura T., Hagiike M., Okano K., Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19 (9). P. 2937–2945. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4.
12. Klautke G., Foitzik T., Ludwig K., Ketterer P., Klar E., Fietkau R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma // Strahlenther. Oncol. 2004. Vol. 180 (11). P. 695–700.
13. Lee D.J., Sohn T.S., Lim do H., Ahn H.K., Park S.H., Lee J., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Kim S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 2012. Vol. 69 (5). P. 1333–1338. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8.
14. Lee J., Lim do H., Kim S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Sohn T.S., Noh J.H., Bae J.M., Ahn Y.C., Sohn I., Jung S.H., Park C.K., Kim K.M., Kang W.K. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (3). P. 268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953
15. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N., Rich T.A., Pisters P.W., Ajani J.A., Mansfield P.F. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. 2001. Vol. 8 (6). P. 519–524.
16. Noh S.H., Park Y.K., Yang H.K., Chung H.C., Chung I.G., Kim S.W., Kim H.H., Choi J.H., Kim H.K., Wansik Y., Lee J.I., Shin D.B., Ji J., CLASSIC trial investigators. 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.
17. Roth A.D., Allal A.S., Brindler M.A., de Peyer R., Mermilod B., Morel P., Huber O. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase 1-2 study // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14 (1). P. 110–115.
18. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. 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.
19. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.I., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J., Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16 (9). P. 1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
20. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study // Radiother. Oncol. 2014. Vol. 112 (2). P. 284–288. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
21. Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study // Radiother. Oncol. 2007. Vol. 82 (2). P. 132–136.

Поступила 11.01.16.

Принята в печать 15.02.16.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Скоропад Виталий Юрьевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

**Гамаюнов Сергей Викторович**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: gamajnovs@mail.ru. SPIN-код: 9828-9522.

**Агабабян Татев Артаковна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: tatevik.05@mail.ru. SPIN-код: 5752-3393.

**Волков Максим Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-хирург торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: dok75@sibmail.com. SPIN-код: 8052-9941.

**Глушченко Светлана Алексеевна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патоморфологии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. SPIN-код: 2380-3406.

**Евдокимов Леонид Валерьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: lyevdokimov@mail.ru. SPIN-код: 2121-6722.

**Корчагина Ксения Сергеевна**, врач-патологоанатом, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: rkod@med.cap.ru. SPIN-код: 8978-0619.

**Мозеров Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, заведующий клинко-морфологическим отделом, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: mozerov@list.ru. SPIN-код: 1604-0795.

**Михайлова Анастасия Юрьевна**, врач-рентгенолог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: rkod@med.cap.ru.

**Попова Наталья Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: popovan@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7672-1029.

**Рухадзе Георгий Отарович**, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: rgo77@yandex.ru. SPIN-код: 3539-4184.

**Самцов Евгений Николаевич**, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевых методов диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3136-7543.

**Сафонова Марина Анатольевна**, врач-рентгенолог, заведующая отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: safman@yandex.ru.

**Свеклова Аида Алиевна**, врач-радиолог, заведующая отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер, Республика Чувашия (г. Чебоксары, Российская Федерация). E-mail: safman@yandex.ru.

**Старцева Жанна Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

**Титова Людмила Николаевна**, врач-радиолог, отделение дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация).

**Якушина Зоя Кондратьевна**, ведущий программист отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Калужская область, Российская Федерация). E-mail: zoyav@mrrc.obninsk.ru.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## PLANNING PHASE 2 MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL OF NEOADJUVANT CHEMO-RADIOTHERAPY FOLLOWED BY D2 GASTRECTOMY AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

**V.Yu. Skoropad<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>2</sup>, S.V. Gamayunov<sup>3</sup>, T.A. Agababyan<sup>1</sup>, M.Yu. Volkov<sup>2</sup>, S.A. Glushchenko<sup>2</sup>, L.V. Evdokimov<sup>1</sup>, K.S. Korchagina<sup>3</sup>, S.A. Mozerov<sup>1</sup>, O.A. Mikhaylova<sup>3</sup>, N.O. Popova<sup>2</sup>, G.O. Rukhadze<sup>1</sup>, E.N. Samtsov<sup>2</sup>, M.A. Safonova<sup>3</sup>, A.A. Sveklova<sup>3</sup>, Zh.A. Startseva<sup>2</sup>, L.N. Titova<sup>1</sup>, Z.K. Yakushina<sup>1</sup>**

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga region<sup>1</sup>

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk<sup>2</sup>

Republican Clinical Oncology Center, Ministry of Health of the Republic of Chuvashia, Cheboksary<sup>3</sup>  
4, Korolev Street, 249031-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru<sup>1</sup>



## Abstract

**Introduction.** The prognosis for surgical treatment of locally advanced gastric cancer remains disappointing. Neoadjuvant chemo-radiation therapy is relatively new and the least researched method of treatment, it is attracting more and more attention, mainly abroad in recent years. The aims of neoadjuvant therapy is the earliest start of systemic therapy, damage of the primary tumor and regional metastases, an increase in the percentage of radical operations, improving treatment outcome. **Material and methods.** The planning study is a multicenter, randomized clinical phase II trial. Patients of the first (experimental) group will be treated as the follows: neoadjuvant chemo-radiotherapy (total tumor dose of 46 Gy in 23 fractions with the concurrent modified CapOX scheme) followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy. Patients of the second (control) group will be treated with D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy. Adjuvant chemotherapy will be carried out under the following schemes (optional for the researchers): CapOX or FOLFOX. Toxicity evaluation of neoadjuvant chemo-radiotherapy and adjuvant chemotherapy will be conducted with NCI CTC Toxicity Scale Version 3.0. The main objectives of the trial are to assess the safety and immediate effectiveness of neoadjuvant chemo-radiotherapy according to the criteria of the frequency and severity of postoperative complications and mortality, and tumor response. We are planning to include 80 patients with morphologically confirmed gastric cancer  $cT_{2-4}N_{1-3}$ ,  $cT_{3-4}N_{0-3}$ ;  $M_0$ . The proposed trial will be carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, it has been approved by local ethic committees of the participated institutions. **Results.** As a result of this multicenter randomized trial it is planned to show the reproducibility of obtained in MRRC and a number of foreign centers results – that is, the safety and high immediate effectiveness of neoadjuvant chemo-radiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. **Conclusion.** If we reach the goals of the planning trial, the results would allow to reasonably recommend the start of large international phase III trials for the final evaluation of the proposed neoadjuvant treatment as a standard one in patients with locally advanced gastric cancer.

**Key words:** gastric cancer, neoadjuvant chemo-radiotherapy, D2 gastrectomy, adjuvant chemotherapy, multicenter randomized trial.

## REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013. № 2. P. 12–15. [in Russian]
2. *Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2016. 250 p. [in Russian]
3. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu., Berdov B.A., Neborak Yu.T., Skoropad V.Yu. Pathological response of gastric cancer to neoadjuvant-prolonged chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 5. P. 18–23. [in Russian]
4. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Evdokimov L.V., Neborak Yu.T. Combined modality treatment in patients with gastric cancer (prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy + D2 gastrectomy): short-term outcomes in clinical study Phase II // *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2012. № 3. P. 10–16. [in Russian]
5. Slugarev V.V., Gamayunov S.V., Denisenko A.N., Pakhomov S.R., Artifeksova A.A. Short term results of gastric cancer treatment using preoperative radiation therapy with radiomodification by capecitabine // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 1. P. 5–10.
6. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S., Donohue J.H., Pisters P.W., Crane C.H., Gresskovich J.F., Anne P.R., Bradley J.D., Willett C., Rich T.A. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (24). P. 3953–3958.
7. Becker K., Mueller J.D., Schulmacher C., Ott K., Fink U., Busch R., Böttcher K., Siewert J.R., Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy // *Cancer*. 2003. Vol. 98 (7). P. 1521–1530.
8. Blank S., Stange A., Sasic L., Roth W., Grenacher L., Stierzing F., Burian M., Jäger D., Büchler M., Ott K. Preoperative therapy of esophago-gastric cancer: the problem of nonresponding patients // *Langenbecks Arch. Surg.* 2013. Vol. 398 (2). P. 211–220. doi: 10.1007/s00423-012-1034-5
9. Chakravarty T., Crane C.H., Ajani J.A., Mansfield P.F., Briere T.M., Beddar A.S., Mok H., Reed V.K., Krishnan S., Delclos M.E., Das P. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (2). P. 581–586. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035
10. Cho H., Nakamura J., Asaumi Y., Yabusaki H., Sakon M., Takasu N., Kobayashi T., Aoki T., Shiraishi O., Kishimoto H., Nunobe S., Yanagisawa S., Suda T., Ueshima S., Matono S., Maruyama H., Tatsumi M., Seya T., Tanizawa Y., Yoshikawa T. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: a systematic review of the literature // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22 (3). P. 787–792. doi: 10.1245/s10434-014-4084-9
11. Inoue T., Yachida S., Usuki H., Kimura T., Hagihike M., Okano K., Suzuki Y. Pilot feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 in patients with locally advanced gastric cancer featuring adjacent tissue invasion or JGCA bulky N2 lymph node metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (9). P. 2937–2945. doi: 10.1245/s10434-012-2332-4
12. Klautke G., Foitzik T., Ludwig K., Ketterer P., Klar E., Fietkau R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma // *Strahlenther. Onkol.* 2004. Vol. 180 (11). P. 695–700.
13. Lee D.J., Sohn T.S., Lim H.Y., Choi D.I., Kim K.M., Choi M.G., Noh J.H., Bae J.M., Kim S., Min B.H., Kang W.K. Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 and oxaliplatin in patients with locally advanced gastric cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 69 (5). P. 1333–1338. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8
14. Lee J., Lim H.Y., Kim S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Sohn T.S., Noh J.H., Bae J.M., Ahn Y.C., Sohn I., Jung S.H., Park C.K., Kim K.M., Kang W.K. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (3). P. 268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953
15. Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N., Rich T.A., Pisters P.W., Ajani J.A., Mansfield P.F. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8 (6). P. 519–524.
16. Noh J.H., Park Y.K., Yang H.K., Chung H.C., Chung I.G., Kim S.W., Kim H.H., Choi J.H., Kim H.K., Wansik Y., Lee J.I., Shin D.B., Ji J., CLASSIC trial investigators. 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
17. Roth A.D., Allal A.S., Bründler M.A., de Peyer R., Mermilod B., Morel P., Huber O. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase 1-2 study // *Ann. Oncol.* 2003. Vol. 14 (1). P. 110–115.
18. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. 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
19. Shapiro J., van Lanschot J.J., Hulshof M.C., van Hagen P., van Berge Henegouwen M.L., Wijnhoven B.P., van Laarhoven H.W., Nieuwenhuijzen G.A., Hospers G.A., Bonenkamp J.J., Cuesta M.A., Blaisse R.J.,



Busch O.R., Ten Kate F.J., Creemers G.J., Punt C.J., Plukker J.T., Verheul H.M., Bilgen E.J., van Dekken H., van der Sangen M.J., Rozema T., Biermann K., Beukema J.C., Piet A.H., van Rij C.M., Reinders J.G., Tilanus H.W., Steyerberg E.W., van der Gaast A.; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16 (9). P. 1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.

20. Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink E., Beukema J.C., Verheij M., Plukker J.T., Richel D.J., Hulshof M.C., van

Sandick J.W., Cats A., Jansen E.P., Hospers G.A. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 112 (2). P. 284–288. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.

21. Wydmański J., Surwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., Bielaczyc G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 82 (2). P. 132–136.

Received 11.01.16.  
Accepted 15.02.16.

## ABOUT THE AUTHORS

**Skoropad Vitaliy Yu.**, MD, PSc, Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2283-1111.

**Afanasyev Sergey G.**, MD, PSc, Chief Researcher, Professor, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

**Gamayunov Sergey V.**, MD, PhD, Deputy of Chief Physician for Surgery, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: gamajnovs@mail.ru. SPIN-code: 9828-9522.

**Agababyan Tatev A.**, MD, PhD, Senior Research, Department of Computed Tomography, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: tatevik.05@mail.ru. SPIN-code: 5752-3393.

**Volkov Maxim Yu.**, MD, PhD, Surgeon, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: dok75@sibmail.com. SPIN-code: 8052-9941.

**Glushchenko Svetlana A.**, MD, PhD, Pathologist, Department of Pathomorphology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: GlushchnkoSA0204@mail.ru. SPIN-code: 2380-3406.

**Evdokimov Leonid V.**, MD, PhD, Senior Research, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: lyevdokimov@mail.ru. SPIN-code: 2121-6722.

**Korchagina Ksenya S.**, Pathologist, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: rkod@med.cap.ru. SPIN-code: 8978-0619.

**Mozerov Sergey A.**, MD, PSc, Head of Clinico-Morphology Department, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: mozerov@list.ru. SPIN-code: 1604-0795.

**Mikhailova Anastasya Yu.**, Radiologist, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: rkod@med.cap.ru.

**Popova Natalya O.**, MD, PhD, Senior Research, Department of Chemotherapy, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: popovan@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7672-1029.

**Rukhadze George O.**, Research, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: rgo77@yandex.ru. SPIN-code: 3539-4184.

**Samtsov Evgeniy N.**, MD, PSc, Radiologist, Department of Ray Diagnostic Methods, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3136-7543.

**Saphonova Marina A.**, Radiologist, Head of the Department, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: safman@yandex.ru.

**Sveklava Aida A.**, Head of the Radiology Department, Republican Clinical Oncology Center, Republic of Chuvashia (Cheboksary, Russia). E-mail: safman@yandex.ru.

**Startseva Zhanna A.**, MD, PSc, Head of the Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

**Titova Ludmila N.**, Radiologist, Department of Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation).

**Yakushina Zoya K.**, lead coder, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: zoyav@mrrc.obninsk.ru.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**