

Для цитирования: Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Соколов П.В., Каров В.А., Титова Л.Н., Силантьева Н.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анализ безопасности проведения неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка (результаты многоцентрового рандомизированного исследования). Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-41-48.

For citation: Skoropad V. Yu., Afanasyev S. G., Gamayunov S. V., Sokolov P. V., Karov V. A., Titova L. N., Silanteva N. K., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Analysis of safety of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer (results of a multicenter randomized trial). Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 41–48. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-41-48.

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

В.Ю. Скоропад¹, С.Г. Афанасьев², С.В. Гамаюнов³, П.В. Соколов¹,
В.А. Каров³, Л.Н. Титова¹, Н.К. Силантьева¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн¹

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия¹
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии,
г. Чебоксары, Россия³

Россия, 428020, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Гладкова, 31³

Аннотация

Цель исследования – анализ непосредственных результатов проведения неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка в рамках многоцентрового рандомизированного исследования. **Материал и методы.** Изучены воспроизводимость метода, токсические проявления, послеоперационные осложнения (в сравнительном аспекте). Больным основной группы на первом этапе лечения была проведена конформная лучевая терапия (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии препаратами Капецитабин в дозе 1850 мг/м² в два приема в течение всего курса лучевой терапии и Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1 и 21-й дни курса. Через 4–6 нед после химиолучевой терапии и контрольного обследования, при отсутствии прогрессирования заболевания, пациентам планировались хирургический этап лечения (гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка D2) и 4 цикла адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 или CAPOX. Программа лечения больных контрольной группы включала в себя выполнение хирургического лечения в том же объеме непосредственно после рандомизации и проведение 6 циклов адъювантной химиотерапии по тем же схемам. В исследование включено 70 больных с равным распределением между группами сравнения. **Результаты.** Среди больных исследуемой группы преобладали I и II степени токсичности; III степень имела место в 9 случаях; случаев токсичности IV и V степени зарегистрировано не было. Среди проявлений гематологической токсичности преобладали тромбоцитопения и лейкопения (57–60 % больных), III степень гематологической токсичности была зафиксирована в 6 (17,1 %) случаях. Среди проявлений гастроинтестинальной токсичности преобладали тошнота, рвота и снижение аппетита; только в 3 (8,6 %) случаях наблюдалась токсичность III степени. Лучевой компонент неoadъювантной терапии был завершен в полном объеме у 32 (91 %) больных. Обе предусмотренные протоколом инфузии оксалиплатина были выполнены у 34 (97 %) больных. Внесение изменений в назначение Капецитабина потребовалось у 8 пациентов. Непосредственно перед хирургическим вмешательством у ряда больных имели место токсические проявления I–II степени, что не препятствовало выполнению хирургического этапа лечения в запланированном объеме. Значимых различий в отношении частоты и тяжести осложнений раннего послеоперационного периода между группами сравнения выявлено не было, преобладали осложнения I–II степени.

Ключевые слова: рак желудка, неoadъювантная химиолучевая терапия, комбинированное лечение, многоцентровое рандомизированное исследование, токсичность, послеоперационные осложнения.

ANALYSIS OF SAFETY OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER (RESULTS OF A MULTICENTER RANDOMIZED TRIAL)

**V.Yu. Skoropad¹, S.G. Afanasyev², S.V. Gamayunov³, P.V. Sokolov¹,
V.A. Karov³, L.N. Titova¹, N.K. Silanteva¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin¹**

A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center affiliated to National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia¹

4, Koroleva Street, Obninsk-249036, Russia. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia²

Republic Clinical Cancer Center, of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia³

31, Gladkova Street, 428020-Cheboksary, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to immediate results of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer were analyzed in a multicenter randomized trial. **Material and Methods.** The comparative analysis of neoadjuvant chemotherapy regimens, toxicity and postoperative complications was carried out. Patients of the study group received conformal radiation therapy (46 Gy in 2 Gy daily fractions) concurrently with chemotherapy with Capecitabine at a dose of 1850 mg/m² divided in two equal doses during the course of radiation therapy, and Oxaliplatin at a dose of 85 mg/m² on days 1 and 21. After an interval of 4–6 weeks and a control examination, in the absence of evident disease progression, patients were scheduled for surgery (gastrectomy or subtotal gastrectomy with D2 lymph node dissection) and 4 cycles of adjuvant chemotherapy according to the FOLFOX4 or CAPOX regimen. The treatment program for patients in the control group included surgery (gastrectomy or subtotal gastrectomy with D2 lymph node dissection) after randomization, and 6 cycles of adjuvant chemotherapy using the same regimens. The study included 70 patients with an equal distribution between groups. **Results.** Among the patients of the study group, grade 1 and 2 toxicity was the most common; grade 3 toxicity occurred in 9 cases; grade 4 and 5 toxicity was not observed. Among the manifestations of hematological toxicity, thrombocytopenia and leukopenia were the most common (57–60 % of patients), and grade 3 hematological toxicity was observed in 6 (17.1 %) cases. Among the manifestations of gastrointestinal toxicity, nausea, vomiting and decreased appetite prevailed; grade 3 toxicity was observed only in 3 (8.6 %) cases. The radiation component of neoadjuvant therapy was completed in 32 (91 %) patients. Both protocol-prescribed oxaliplatin infusions were performed in 34 (97 %) patients. Changes in capecitabine administration were required in 8 patients. Immediately before surgery, some patients had grade 1–2 toxicity, which did not prevent performing surgery. There were no statistically significant differences in the frequency and severity of complications in the early postoperative period between the comparison groups. Grade 1–2 postoperative complications were the most common.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, combination treatment, multicenter randomized trial, toxicity, postoperative complications.

Введение

Рак желудка является одним из наиболее распространенных и агрессивных злокачественных новообразований. В 2018 г. в мире зарегистрирован 1 033 701 новый случай рака желудка (РЖ). За это же время от РЖ в мире умерло 782 685 человек [1, 2]. Несмотря на то, что в последние десятилетия удалось снизить показатели заболеваемости РЖ, летальность в течение первого года после установления диагноза достигает 50 %. В России этот показатель, к сожалению, еще выше, в большинстве лечебно-профилактических учреждений диагноз рака желудка устанавливается уже при III–IV стадиях заболевания (до 80%), что нега-

тивно сказывается на результатах лечения. Общая пятилетняя выживаемость при лечении больных с местнораспространенным РЖ остается весьма низкой, не превышая 25–35 % [2, 3].

Стандартом лечения больных местнораспространенным РЖ признаны комбинированные методы, сочетающие хирургическое вмешательство с расширенной лимфодиссекцией и с различными вариантами химиотерапии и лучевой терапии [4, 5]. Оптимальные состав и последовательность применения дополнительных методов противоопухолевого воздействия являются предметом изучения в рамках различных фаз клинических исследований. Перспективным методом признается применение

химиолучевой терапии в предоперационном периоде [6–9]. Такой подход демонстрирует хорошую переносимость, возможность достижения выраженной степени повреждения опухоли, достоверное положительное влияние на отдаленные результаты лечения.

В рамках многоцентрового рандомизированного исследования впервые в России изучены безопасность и эффективность неоадьювантной химиолучевой терапии [10, 11]. В настоящей публикации проанализированы непосредственные результаты исследования, изучены токсические проявления в процессе и после окончания химиолучевой терапии, а также в сравнительном аспекте – частота развития послеоперационных осложнений.

Материал и методы

Дизайн исследования, основные параметры его проведения, критерии включения больных в исследование и состав групп сравнения были подробно описаны нами ранее [10, 11]. Всего в исследовании были включены 70 больных местнораспространенным раком желудка, которые методом рандомизации были разделены на две группы. Больным основной группы на первом этапе лечения проводилась конформная лучевая терапия (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) на фоне химиотерапии препаратами Капецитабин в дозе 1850 мг/м² в два приема в течение всего курса лучевой терапии и Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1 и 21-й дни курса. Через 4–6 нед после завершения химиолучевой терапии и при отсутствии прогрессирования заболевания по данным контрольного обследования, пациентам планировалась хирургический этап лечения (гастрэктомия либо субтотальная резекция желудка с перигастральной лимфодиссекцией D2) и 4 цикла адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX4 или CAPOX. Программа лечения больных контрольной группы включала в себя выполнение хирургического лечения в том же объеме непосредственно после рандомизации и проведение 6 циклов адьювантной химиотерапии по тем же схемам. Один больной из исследуемой группы не был оперирован в связи с прогрессированием опухоли.

Для стадирования опухоли на этапе обследования после хирургического и комбинированного лечения была применена классификация TNM 8 пересмотра (2018); для изучения токсических реакций – шкала NCIC-CTC, версия 5.0; для оценки тяжести послеоперационных осложнений – классификация Clavien – Dindo.

Статистическая обработка проводилась с использованием статистического пакета SPSS 22.0. Значимость различий между показателями оценивали с применением точного критерия Фишера, между средними величинами – при помощи теста Mann – Whitney и двустороннего непарного критерия *p*. Различия считали статистически зна-

чимыми, если уровень значимости (величина *p*) был меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

По частоте и степени выраженности различных видов токсичности, которые наблюдались в процессе и после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии, установлено, что преобладали нежелательные явления I и II степени, токсичность III степени имела место у 9 больных; случаев токсичности IV и V степени в нашем исследовании зарегистрировано не было (табл. 1). По данным других авторов, частота развития токсических явлений III–IV степени при проведении различных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии составляет 17–56 % [12–15]. У больных, получавших 3–6 циклов неоадьювантной химиотерапии по схемам ECF, ECX, FLOT, гематологическая токсичность III–IV степени отмечалась в 51 %, гастроинтестинальная аналогичной тяжести – в 26 % случаев [6, 7]. В исследовании TOPGEAR, предполагавшем проведение 2 циклов индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией, гематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась в 52 %, гастроинтестинальная – в 30 % случаев [8]. Летальность, обусловленная токсическими проявлениями неоадьювантной терапии, по данным различных авторов, составила 1–5 % [6–8, 15]; в нашем исследовании подобных случаев зафиксировано не было.

Среди проявлений гематологической токсичности преобладали тромбоцитопения и лейкопения – у 57–60 % больных (табл. 2). Третья степень гематологической токсичности была зафиксирована в 6 (17,1 %) случаях, проявления токсичности IV степени не наблюдались. Полученные нами данные сопоставимы с результатами ряда исследований [9, 14, 15]. В то же время авторами отмечается, что в тех исследованиях, где применялись более интенсивные схемы неоадьювантной терапии, преобладала нейтропения III–IV степени (29–51 %), в том числе фибрильная нейтропения – в 2–10 % [6–8]. Развитие сепсиса, ассоциированного с нейтропенией, было зарегистрировано у 1,7–3,4 % пациентов.

Среди проявлений гастроинтестинальной токсичности преобладали тошнота, рвота и снижение аппетита (табл. 3); только в 3 (8,6 %) случаях наблюдалась токсичность III степени. Подобные результаты приводят и другие авторы, однако, по их данным, диарея наблюдалась существенно чаще – до 48 %, в том числе III–IV степени – в 12–17 % случаев [7, 8].

Печеночная токсичность I–II степени в нашем исследовании была зарегистрирована у 4 (11,4 %) пациентов, она проявлялась повышением уровня АЛТ и щелочной фосфатазы. Существенно более высокие показатели приводят авторы, при-

Таблица 1/Table 1

Виды и степень токсичности при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии
Types and grades of neoadjuvant chemoradiotherapy toxicity

Вид токсичности/ Type of toxicity	Всего/ Total	Выраженность токсичности/Grade of toxicity			
		I	II	III	IV-V
Гематологическая токсичность/ Hematological toxicity	25 (71,4 %)	11 (31,4 %)	8 (22,9 %)	6 (17,1 %)	-
Гастроинтестинальная токсичность/ Gastrointestinal toxicity	24 (68,6 %)	11 (31,4 %)	10 (28,6 %)	3 (8,6 %)	-
Печеночная токсичность/ Hepatic toxicity	4 (11,4 %)	3 (8,6 %)	1 (2,9 %)	-	-
Другие виды токсичности/ Other toxicity	5 (14,8 %)	1 (2,9 %)	3 (8,6 %)	1 (2,9 %)	-

Таблица 2/Table 2

Гематологическая токсичность
Hematological toxicity

Вид токсичности/ Type of toxicity	Всего/ Total	Выраженность токсичности/Grade of toxicity			
		I	II	III	IV-V
Тромбоцитопения/Thrombocytopenia	21 (60 %)	18 (51,4 %)	2 (5,7 %)	1 (2,9 %)	-
Лейкопения/Leukopenia	20 (57,1 %)	10 (28,6 %)	7 (20 %)	3 (8,6 %)	-
Нейтропения/Neutropenia	7 (20 %)	2 (5,7 %)	4 (11,4 %)	1 (2,9 %)	-
Анемия/Anemia	2 (5,7 %)	1 (2,9 %)	-	1 (2,9 %)	-

Таблица 3/Table 3

Гастроинтестинальная токсичность
Gastrointestinal toxicity

Вид токсичности/ Type of toxicity	Всего/ Total	Выраженность токсичности/Grade of toxicity			
		I	II	III	IV-V
Тошнота/Nausea	21 (60%)	9 (25,7 %)	11 (31,4 %)	1 (2,9 %)	-
Снижение аппетита/ Decreased appetite	11 (31,4 %)	3 (8,6 %)	6 (17,1 %)	2 (5,7 %)	-
Рвота/Vomiting	11 (31,4%)	6 (17,1 %)	5 (14,3%)	-	-
Диарея/Diarrhea	2 (5,7%)	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	-	-
Боль в эпигастрии/Epigastric pain	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)	-	-	-

Таблица 4/Table 4

Послеоперационные осложнения
Postoperative complications

Степень осложнения по классификации Clavien – Dindo/ Complications grades according to the Clavien – Dindo classification	Основная группа/ Study group (n=34)	Контрольная группа/ Control group (n=35)
Нет осложнений/No complications	21 (62 %)	24 (68 %)
Степень I/Grade 1	6 (17 %)	4 (11 %)
Степень II/Grade 2	3 (9 %)	5 (15 %)
Степень IIIa/Grade 3a	2 (6 %)	1 (3 %)
Степень IIIb/Grade 3b	1 (3 %)	1 (3 %)
Степень IV/Grade 4	-	-
Степень V/Grade 5	1 (3 %)	-

менявшие периоперационную химиотерапию по схемам FLOT и ECF/ECX. В этих исследованиях печеночная токсичность имела место у 12–36 % пациентов, в том числе III–IV степень – в 1–3,4 % наблюдений [6, 7]. Другие виды токсичности (кардиоваскулярная, кожные реакции, изменения веса) развивались у единичных больных, включенных в исследование, в подавляющем большинстве случаев эти нежелательные явления соответствовали I–II степени.

Таким образом, полученные нами результаты подтвердили имеющиеся в литературе данные о хорошей переносимости неоадьювантной химиолучевой терапии и по этим показателям выгодно отличаются от непосредственных результатов проведения периоперационной химиотерапии.

Лучевой компонент неоадьювантной терапии был завершен в полном объеме (СОД 46 Гр) у 32 (91 %) из 35 больных. У 3 пациентов в связи с развитием токсических явлений лучевая терапия была прекращена в последние дни курса облучения на СОД 42, 44 и 44 Гр. Обе предусмотренные протоколом инфузии Оксалиплатина произведены у 34 (97 %) из 35 больных, в одном случае была выполнена только первая инфузия. Внесение изменений в назначение Капецитабина потребовалось у 8 пациентов: в 4 случаях препарат был отменен в последние 2–4 дня предоперационной терапии, в 4 случаях – за 4–7 дней до окончания курса. Таким образом, у абсолютного большинства больных неоадьювантная химиолучевая терапия была проведена в запланированном объеме.

Интервал времени от завершения неоадьювантной химиолучевой терапии до операции варьировал от 31 до 92 дней, медиана составила 55 дней. Нами был изучен профиль токсичности у пациентов непосредственно перед хирургическим вмешательством. Проявления гематологической токсичности (лейкопения, тромбоцитопения и анемия) наблюдались у 7 пациентов, в том числе в 4 случаях – I степени, в 3 случаях – II степени. Печеночная токсичность имела место у 8 пациентов (повышение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), во всех случаях она была I степени.

В основной группе преобладающим объемом хирургического вмешательства была гастрэктомия (30 пациентов), значительно реже выполняли дистальную и проксимальную субтотальную резекцию желудка (3 и 1 пациент соответственно). В контрольной группе гастрэктомия была выполнена в 24 случаях, дистальная субтотальная резекция желудка – в 11 случаях. Послеоперационные осложнения возникли у 13 больных первой группы и у 11 больных второй группы (табл. 4).

Среди послеоперационных осложнений I степени тяжести в обеих группах преобладала

транзиторная лихорадка (37,5–37,7 °С в течение 3–5 дней) и воспалительные изменения со стороны послеоперационной раны. Среди осложнений II степени тяжести наиболее часто имели место пневмония, панкреатит и нагноение послеоперационной раны, требовавшие назначения консервативной терапии. Инвазивные вмешательства для купирования послеоперационных осложнений III степени потребовались 3 больным, им проводили дренирование внутрибрюшных абсцессов (n=2) и повторные плевральные пункции (n=1). Релaparотомии по поводу абсцесса брюшной полости и внутрибрюшного кровотечения были выполнены в 2 случаях. В послеоперационном периоде умерла одна больная, 63 лет. Среди сопутствующих заболеваний были отмечены: ИБС, ПИКС (давность не известна); атеросклероз аорты, коронарных артерий; НК2А ФК 2. Пациентка умерла на 3-и сут послеоперационного периода (операция – гастрэктомия D2, холецистэктомия; продолжительность хирургического вмешательства – 180 мин, объем кровопотери – 120 мл). Проводилась аутопсия, непосредственная причина смерти – острая (внезапная) сердечная смерть. Таким образом, значимых различий в отношении частоты и тяжести осложнений раннего послеоперационного периода в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05).

Полученные в настоящем многоцентровом рандомизированном исследовании непосредственные результаты хорошо соотносятся с крупнейшими мировыми исследованиями, по данным которых количество послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах, выполненных по поводу рака желудка, достигает 50 %, в том числе осложнений III степени и выше по классификации Clavien – Dindo – 22 %; при этом частота несостоятельности швов анастомозов и абсцессов брюшной полости составляла 5–10 %; уровень послеоперационной летальности варьировал в пределах от 0 до 10 % [6–9, 15].

Заключение

Предложенный курс неоадьювантной химиолучевой терапии (СОД 46 Гр по 2 Гр за фракцию на фоне приема Капецитабина и инфузии Оксалиплатина) может быть успешно воспроизведен в федеральных научных центрах и онкологических диспансерах. Неоадьювантная терапия сопровождается приемлемым уровнем токсичности, которая полностью купируется к моменту выполнения хирургического этапа лечения и не препятствует его проведению в запланированные сроки и в необходимом объеме. Проведение неоадьювантной химиолучевой терапии не приводит к увеличению числа и тяжести послеоперационных осложнений по сравнению с хирургическим лечением.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38. doi: 10.5114/pg.2018.80001.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The status of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
3. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Winchester D.P. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *Cancer J Clin.* 2017; 67(2): 93–99.
4. Klevebro F., Nilsson M. The role of neoadjuvant chemoradiotherapy in multimodality treatment of esophageal or gastroesophageal junction cancer. *J Thorac Dis.* 2018 Jan; 10(1): E87E89. doi: 10.21037/jtd.2017.11.139.
5. Beeharry M.K., Zhang T.Q., Liu W.T., Gang Z.Z. Optimization of perioperative approaches for advanced and late stages of gastric cancer: clinical proposal based on literature evidence, personal experience, and ongoing trials and research. *World J Surg Oncol.* 2020 Mar 9; 18(1): 51. doi: 10.1186/s12957-020-01819-6.
6. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S., Kopp H.G., Mayer F., Haag G.M., Luley K., Lindig U., Schmiegel W., Pöhl M., Stoehlmacher J., Folprecht G., Probst S., Prasnikar N., Fischbach W., Mahlberg R., Trojan J., Koenigsman M., Martens U.M., Thuss-Patience P., Egger M., Block A., Heinemann V., Illerhaus G., Moehler M., Schenk M., Kullmann F., Behringer D.M., Heike M., Pink D., Teschendorf C., Löhr C., Bernhard H., Schuch G., Rethwisch V., von Weikersthal L.F., Hartmann J.T., Kneba M., Daum S., Schulmann K., Weniger J., Belle S., Gaiser T., Oduncu F.S., Güntner M., Hozaeel W., Reichart A., Jäger E., Kraus T., Mönig S., Bechstein W.O., Schuler M., Schmalenberg H., Hofheinz R.D.; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11; 393(10184): 1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
7. Schulz C., Kullmann F., Kunzmann V., Fuchs M., Geissler M., Vehlting-Kaiser U., Stauder H., Wein A., Al-Batran S.E., Kubin T., Schäfer C., Stintzing S., Giessen C., Modest D.P., Ridwelski K., Heinemann V. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma - Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer.* 2015 Aug 1; 137(3): 678–85. doi: 10.1002/ijc.29403.
8. Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., Gebski V., Miller D., Zalberg J., Boussioutas A., Findlay M., O'Connell R.L., Verghis J., Willis D., Kron T., Crain M., Murray W.K., Lordick F., Swallow C., Darling G., Simes J., Wong R. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(8): 2252–58. doi: 10.1245/s10434-017-5830-6.
9. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M., Lehmann N., Meyer H.J., Riera-Knorrenschild J., Langer P., Engenhart-Cabillic R., Bitzer M., Königsrainer A., Budach W., Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20; 27(6): 851–6. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
10. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Азабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Корчагина К.С., Мозеров С.А., Михайлова О.А., Попова Н.О., Рухадзе Г.О., Самцов Е.Н., Сафонова М.А., Свеклова А.А., Старцева Ж.А., Титова Л.Н., Якушина З.К. Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией d2 и адьювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(2): 12–20. [Skoropad V.Y., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Agababyan T.A., Volkov M.Y., Glushchenko S.A., Evdokimov L.V., Korchagina K.S., Mozerov S.A., Mikhaylova O.A., Popova N.O., Rukhadze G.O., Samtsov E.N., Safonova M.A., Sveklova A.A., Startseva Z.A., Titova L.N., Yakushina Z.K. Planning phase 2 multicenter randomized trial of neoadjuvant chemo-radiotherapy followed by d2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(2): 12–20. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-12-20.
11. Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Силантьева Н.К., Азабабян Т.А., Соколов П.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование 2 фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(1): 5–14. [Skoropad V.Yu., Afanasyev S.G., Gamayunov S.V., Silantsev N.K., Agababyan T.A., Sokolov P.V., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Phase 2 multicenter randomized clinical trial: neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy and adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2020; 19(1): 5–14. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-5-14.
12. 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 Jun 1; 83(2): 581–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.035.
13. Lee D.J., Sohn T.S., Lim D.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 May; 69(5): 1333–8. doi: 10.1007/s00280-012-1836-8.
14. 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 Aug; 112(2): 284–8. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.003.
15. Wędmański J., Suwinski R., Poltorak S., Maku B., Miszczyk L., Wolny E., Bielańczyk G., Zajusz A. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol.* 2007 Feb; 82(2): 132–6. doi: 10.1016/j.radonc.2007.01.009.

Поступила/Received 04.03.2020
Принята в печать/Accepted 18.05.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скоропад Виталий Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). E-mail: skoropad@mrtc.obninsk.ru. SPIN-код: 2283-1111. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Гамаюнов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (г. Чебоксары, Россия). SPIN-код: 9828-9522. AuthorID (РИНЦ): 744580.

Соколов Павел Викторович, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 8527-6278. AuthorID (РИНЦ): 1052617.

Каров Владимир Александрович, врач-онколог, торакоабдоминальное отделение, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии (г. Чебоксары, Россия).

Титова Людмила Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Силантьева Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением компьютерной томографии, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия).

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Россия). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

ВКЛАД АВТОРОВ

Скоропад Виталий Юрьевич: главный исследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: соисследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Гамаюнов Сергей Викторович: соисследователь, разработка концепции научной работы, набор клинического материала, анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Соколов Павел Викторович: анализ полученных результатов, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Каров Владимир Александрович: анализ полученных результатов, составление черновика рукописи.

Титова Людмила Николаевна: проведение лучевой терапии, составление черновика рукописи.

Силантьева Наталья Константиновна: проведение СКТ, анализ данных СКТ, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Иванов Сергей Анатольевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy Yu. Skoropad, MD, DSc, Leading Researcher, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru. Researcher ID (WOS): E-2200-2018. ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4701-0375. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900.

Sergey V. Gamajunov, MD, PhD, Republic Clinical Cancer Center (Cheboksary, Russia).

Pavel V. Sokolov, MD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia).

Vladimir A. Karov, MD, Republic Clinical Cancer Center (Cheboksary, Russia).

Ludmila N. Titova, MD, PhD, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6038-2851.

Natalia K. Silanteva, MD, DSc, Head of the Department of Computer Tomography, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

Sergey A. Ivanov, MD, PhD, DSc, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrey D. Kaprin, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415. Researcher ID (WOS): K-1445-2014.

AUHOR CONTRIBUTION

Vitaliy Yu. Skoropad: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey G. Afanasyev: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Sergey V. Gamajunov: study design and conception, data collection, data analysis, drafting of the manuscript.

Pavel V. Sokolov: data analysis, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Vladimir A. Karov: data analysis, drafting of the.

Ludmila N. Titova: drafting of the manuscript.

Natalia K. Silanteva: analysis of CT data, statistical data analysis, drafting of the manuscript

Sergey A. Ivanov: data analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Andrey D. Kaprin: study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.