DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-3-47-53

УДК 616.33-006.6-059

Оценка безопасности комплексного лечения (продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия в режиме гиперфракционирования с последующей гастрэктомией D2) при местно-распространённом раке желудка

Кудрявцев Д.Д., Скоропад В.Ю., Каприн А.Д.¹, Иванов С.А., Титова Л.Н., Гулидов И.А.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск;
¹ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

В работе произведена оценка безопасности всех этапов оригинальной схемы комплексного лечения пациентов с местно- и регионарно-распространённым раком желудка. Программа лечения включала в себя на первом этапе проведение неоадьювантной химиолучевой терапии по схеме ускоренного гиперфракционирования (дневная доза подводилась за две фракции 1 Гр+1,5 Гр с интервалом 5-6 ч, СОД составила 45 Гр) при конкурентном приёме капецитабина в дозе 925 мг/м² два раза в день с интервалом 12 ч и внутривенном введении оксалиплатина (85 мг/м² один раз в три недели). По прошествии интервала в 4-6 недель проводилось обследование (рентгенография, ФГС, СКТ, опухолевые маркеры). При отсутствии прогрессирования больным выполнялось радикальное хирургическое лечение, в том числе расширенные и комбинированные вмешательства. Показано, что представленная методика лечения удовлетворительно переносится пациентами, сопровождается токсическими реакциями, как правило, не выше 2 степени, и была успешно завершена в запланированном объёме в 87% случаев. Применение предложенной методики неоадьювантной терапии способствовало высокой частоте выполнения радикальных (R0) гастрэктомий и субтотальных резекций (89%) и не приводило к увеличению тяжести протекания послеоперационного периода. Послеоперационной летальности мы не наблюдали. Таким образом, результаты относительно безопасности неоадьювантной химиолучевой терапии в комплексном лечении больных местно-распространённым раком желудка сопоставимы с лучшими результатами зарубежных авторов.

Ключевые слова: неоадьювантная химиолучевая терапия, режим гиперфракционирования, рак желудка, комбинированное лечение, непосредственные результаты, безопасность, токсичность, хирургическое лечение, расширенно-комбинированные вмешательства, послеоперационные осложнения.

Введение

Рак желудка является пятым по распространённости злокачественным новообразованием и второй ведущей причиной смерти от рака в мире [1]. По данным Globocan, 2012 рак желудка занимал 5-ое место в структуре заболеваемости (6,8%) и 3-е место в структуре смертности (8,8%). В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации рак желудка также занимает одно из ведущих мест, а летальность достигает 50% в течение первого года после установления диагноза [2]. Прогноз при хирургическом лечении остаётся неутешительным: 5-летняя выживаемость при IIA стадии заболевания составляет 47%, IIB – 33%, III – 26% и IV стадии – 5% [3]. В то же время частота возникновения осложнений после гастрэктомии остаётся высокой и колеблется в пределах 9-46% [4]. Адьювантная/периоперационная химиолучевая терапия в настоящее время является стандартом лечения местно-распространённого рака желудка в различных регионах мира (Intergroup 0116 – SWOG 9008, MAGIC, ACCORD-07, ACTS-GC, CLASSIC, FLOT). По данным ряда зарубежных авторов неоадьювантная химиолуче-

Кудрявцев Д.Д.* – научн. сотр.; Скоропад В.Ю. – зав. отд., д.м.н.; Иванов С.А. – директор, д.м.н., проф.; Титова Л.Н. – врач-радиолог, к.м.н.; Гулидов И.А. – зав. отд., д.м.н., проф. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Каприн А.Д. – ген. директор, акад. РАН, д.м.н., проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: +7(484) 399-32-66; e-mail: k.dm.dm@mail.ru.

вая терапия (НХЛТ) является одним из наиболее перспективных методов лечения. Её применение сопровождается умеренными токсическими реакциями; не приводит к росту числа послеоперационных осложнений; позволяет добиться высокой частоты объективного ответа опухоли; способствует увеличению числа радикальных операций [5-9].

Материал и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба завершена II фаза клинического исследования комбинированного лечения больных раком желудка с НХЛТ и последующим хирургическим лечением. В исследование включались пациенты с морфологически подтверждённым раком желудка, в том числе с распространением опухоли на абдоминальный сегмент пищевода, с клинической стадией T2-4N0-3M0. На первом этапе лечения проводилась лучевая терапия в СОД 45 Гр в режиме ускоренного гиперфракционирования с дневным дроблением дозы 1 Гр+1,5 Гр, интервалом между фракциями 4-5 ч (что соответствует EQD2 50 Гр). Применялось трёхпольное облучение с углами наклона к центральной оси справа – 30-60°, слева – 10-40° и слева сзади – 90-160°, с применением клиновидных фильтров для выравнивания изодозных кривых. Облучение осуществлялось высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Philips SL 20». Продолжительность курса лучевой терапии составила 24 дня. Одновременно проводилась химиотерапия по модифицированной схеме Сарох: капецетабин в дозе 1850 мг/м² в течение всего курса лучевой терапии и оксалиплатин в дозе 85 мг/м² один раз в три недели. Хирургическое лечение в объёме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 планировалось через 4-6 недель после завершения курса неoadъювантной терапии и проведения контрольного обследования. Для изучения токсических реакций использовалась шкала NCIC-CTC, версия 3.0, послеоперационные осложнения оценивались по классификации Clavien-Dindo.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 46 больных. Преобладали лица мужского пола (63%); возраст пациентов варьировал от 44 до 77 лет, медиана составила 62 года. У большинства больных ECOG статус составил 1 (69,5%). Индекс массы тела варьировал в диапазоне 19-34 кг/м², медиана – 24,8 кг/м². По морфологическому строению опухоли преобладала аденокарцинома – 82,6%, перстневидноклеточный рак составил 10,9%, недифференцированный – 6,5%. По классификации Лаурена более часто встречался диффузный тип (58,7%). Наиболее часто опухоль локализовалась в верхней (45,6%) и средней (39,1%) трети желудка; у 11 (23,9%) больных имело место распространение опухоли на пищевод. Распределение больных по клинической стадии заболевания представлено в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая стадия больных раком желудка

Клиническая стадия	Число больных
Ib	1 (2,2%)
IIa	1 (2,2%)
IIb	19 (41,3%)
IIIa	14 (30,4%)
IIIb	9 (19,6%)
IIIc	1 (2,2%)
IV	1 (2,2%)

Анализ непосредственных результатов лечения показал, что химиолучевая терапия была завершена в полном объеме в 40 (86,9%) случаях из 46. При этом лучевая терапия в полном объеме была завершена в 43 (93,5%) случаях. Курс лучевой терапии у 3 (6,5%) больных был прерван на дозах 36-42 Гр. Химиотерапевтическое лечение завершено у 40 больных, и у всех 46 больных были проведены инфузии оксалиплатины. У 6 (13%) пациентов приём капецитабина был отменён в течение последней недели курса вследствие токсичности. О высоких цифрах завершенности НХЛТ сообщают зарубежные авторы, по их данным она составляет 83-92%, что существенно выше, чем при применении адъювантных методов терапии [5-8]. В табл. 2 представлены данные о максимальной степени различных видов токсичности. Как следует из представленных данных, преобладала 1 и 2 степени токсичности; 3 степень имела место у 7 больных, а 4 – у одного больного. На наш взгляд, достаточно низкому уровню токсических реакций способствовало применение методики лучевой терапии с дроблением дневной дозы. По данным других авторов, частота развития токсических явлений 3 степени составляет 17-56% [5-9]. Таким образом, полученные нами результаты подтвердили имеющиеся в литературе данные о хорошей переносимости НХЛТ.

Таблица 2

Максимальная степень токсичности при проведении неоадъювантной химиолучевой терапии

Токсичность	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Гематологическая	19 (41,3%)	5 (10,9%)	2 (4,3%)	0 (0%)
Гастроинтестинальная	14 (30,4%)	15 (32,6%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)
Печёночная	17 (36,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Другая	2 (4,3%)	0(0%)	1 (2,2%)	0(0%)

На втором этапе проводилось хирургическое лечение; минимальный интервал времени от завершения НХЛТ до операции составил 26 дней, максимальный – 86 дней, медиана – 44 дня. В связи с распространённостью опухоли наиболее часто хирургическое вмешательство выполнялось в объёме гастрэктомии у 44 (95,6%) пациентов. У большинства больных удалось выполнить радикальную R0 операцию – в 41 (89%) случае. По данным ряда авторов частота выполнения радикальных операций после НХЛТ составляет 80-92% [5-7]. Длительность операций варьировала в пределах 160-270 мин, медиана составила 185 мин. Продолжительность послеоперационного пребывания больных в стационаре составила 9-44 дня, медиана – 12 дней, что коррелирует с соответствующими показателями при проведении только хирургического лечения местно-распространённого рака желудка [8, 9].

Из 46 больных осложнения наблюдались в 11 (23,9%) случаях. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien-Dindo, во всех случаях они соответствовали 2-3b степени. Осложнения, потребовавшие инвазивных вмешательств, имели место в 7 случаях, в том числе лечение в условиях общей анестезии – только в 3 случаях. Случаев несостоятельности швов анастомозов, так же, как и послеоперационной летальности, в нашем исследовании отмечено не было. Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных исследователей и подтверждают отсутствие роста числа послеоперационных осложнений при применении предоперационной химиолучевой терапии [10-14].

Заключение

Неoadъювантная химиолучевая терапия (СОД 45 Гр + Сарох) хорошо переносится пациентами, может быть завершена в полном объеме у большинства больных, сопровождается умеренными токсическими реакциями. Последующий этап хирургического лечения может быть выполнен в запланированном объеме у абсолютного большинства при отсутствии увеличения числа и тяжести послеоперационных осложнений.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015-2017 гг., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [15].

Литература

1. **Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 //Int. J. Cancer. 2015. V. 136, N 5. P. 359-386.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
3. **Mahul B., Amin M.D., FCAP.** American Joint Committee on cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 8th Edition. New York: Springer, 2017. 213 p.
4. **Sugisawa N., Tokunaga M., Makuuchi R., Miki Y., Tanizawa Y., Bando E., Kawamura T., Terashima M.** A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery //Gastric Cancer. 2016. V. 19, N 3. P. 961-967.
5. **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. V. 83, N 2. P. 581-586.
6. **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. V. 19, N 9. P. 2937-2945.
7. **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. V. 69, N 5. P. 1333-1338.
8. **Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink J.C., Beukema J.C., Verheij J.T., Pluccker J.T., Richel D.J., Hulshof 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. V. 112, N 2. P. 284-288.
9. **Li Z., Shan F., Wang Y., Li S., Jia Y., Zhang L., Yin D., Ji J.** Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: Safety and short-term oncologic results //Surg. Endosc. 2016. V. 30, N 10. P. 4265-4271.
10. **Badgwell B., Ajani J., Blum M., Ho L., Fournier K., Chiang Y.J., Matamoros A., Das P., Mansfield P.** Postoperative morbidity and mortality rates are not increased for patients with gastric and gastroesophageal cancer who undergo preoperative chemoradiation therapy //Ann. Surg. Oncol. 2016. V. 23, N 1. P. 156-162.
11. **Hu J.B., Sun X.N., Gu B.X., Wang Q., Hu W.X.** Effect of intensity modulated radiotherapy combined with s-1-based chemotherapy in locally advanced gastric cancer patients //Oncol. Res. Treat. 2014. V. 37, N 1-2. P. 11-16.
12. **Oppedijk V., van der Gaast A., van Lanschot J.J., van Hagen P., van Os R., van Rij C.M., van der Sagen M.J., Beukema J.C., Rütten H., Spruit P.H., Reinders J.G., Richel D.J., van Berge Henegouwen M.I., Hulshof M.C.** Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials //J. Clin. Oncol. 2014. V. 32, N 5. P. 385-391.
13. **Schulz C., Kullmann F., Kunzmann V., Fuchs M., Geissler M., Vehling-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. V. 137, N 3. P. 678-685.
14. **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. V. 24, N 8. P. 2252-2258.
15. **Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С.** Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику // *Радиация и риск.* 2017. Т. 26, № 2. С. 26-40.

Multimodal treatment (prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy in accelerated hyperfractionating regimen followed by D2 gastrectomy) for locally advanced gastric cancer: feasibility and safety assessment

Kudryavtsev D.D., Skoropad V.Yu., Kaprin A.D.¹, Ivanov S.A., Titova L.N., Gulidov I.A.

A. Tsyb MRRC, Obninsk;

¹ NMRCR Russian Ministry of Health, Moscow

In this paper, we assess feasibility and safety of the novel therapeutic modality in the multimodal treatment of locally gastric cancer. The treatment program included perioperative neoadjuvant chemoradiotherapy in the accelerated hyperfractionation regimen: twice-daily fractions of 1 Gy+1.5 Gy with 5-6 hour interval between the fractions, total tumor dose – 45 Gy; concurrent delivery of capecitabine: 925 mg/m², twice-daily, 12 hour interval between drug intakes; intravenous administration of oxaliplatin: 85 mg/m², 3 week interval between the administrations. After 4-6 week interval followed by the perioperative treatment, the follow-up examination included X-ray imaging, CT scan, gastroscopy, tumor markers tests, was performed. If the disease progression was not confirmed, the patients underwent radical surgery, including extended and combined interventions. The treatment tolerability was satisfactory, the toxicity of side effects for most cases was not higher than grade 2. Successful treatment outcomes were in 87% of cases. The presented treatment with the use of perioperative neoadjuvant therapy made it possible to increase the frequency of radical (R0) gastrectomies and subtotal resections (89%). It did not adversely affect the course of the post-operative period. There were no deaths among postoperative patients. The results demonstrate the feasibility, safety and satisfactory tolerability of the combined treatment of gastric cancer. The efficiency of the treatment is close to that reported previously by other authors.

Key words: neoadjuvant chemoradiotherapy, hyperfractionation regimen, gastric cancer, combined treatment, multimodal treatment, immediate results, feasibility and safety, toxicity, surgical treatment, extended operations, postoperative complications.

References

1. **Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, vol. 136, no. 5, pp. 359-386.
2. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI, 2018. 250 p. (In Russian).
3. **Mahul B., Amin M.D., FCAP.** American Joint Committee on cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual 8th Edition*. New York, Springer, 2017. 213 p.
4. **Sugisawa N., Tokunaga M., Makuuchi R., Miki Y., Tanizawa Y., Bando E., Kawamura T., Terashima M.** A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer*, 2016, vol. 19, no. 3, pp. 961-967.

Kudryavtsev D.D.* – Researcher; **Skoropad V.Yu.** – Head of Dep., MD; **Ivanov S.A.** – Director, MD, Prof.; **Titova L.N.** – Radiologist C. Sc., Med.; **Gulidov I.A.** – Head of Dep., MD, Prof. A. Tsyb MRRC. **Kaprin A.D.** – General Director, Academician of RAS MD, Prof. NMRCR.

*Contacts: 4 Korozyov str, Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia. Tel.: +7(484) 399-32-66; e-mail: k.dm.dm@mail.ru.

5. **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, no. 2, pp. 581-586.
6. **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, no. 9, pp. 2937-2945.
7. **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, vol. 69, no. 5, pp. 1333-1338.
8. **Trip A.K., Poppema B.J., van Berge Henegouwen M.I., Siemerink J.C., Beukema J.C., Verheij J.T., Pluccker J.T., Richel D.J., Hulshof 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, no. 2, pp. 284-288.
9. **Li Z., Shan F., Wang Y., Li S., Jia Y., Zhang L., Yin D., Ji J.** Laparoscopic versus open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: Safety and short-term oncologic results. *Surg. Endosc.*, 2016, vol. 30, no. 10, pp. 4265-4271.
10. **Badgwell B., Ajani J., Blum M., Ho L., Fournier K., Chiang Y.J., Matamoros A., Das P., Mansfield P.** Post-operative morbidity and mortality rates are not increased for patients with gastric and gastroesophageal cancer who undergo preoperative chemoradiation therapy. *Ann. Surg. Oncol.*, 2016, vol. 23, no. 1, pp. 156-162.
11. **Hu J.B., Sun X.N., Gu B.X., Wang Q., Hu W.X.** Effect of intensity modulated radiotherapy combined with s-1-based chemotherapy in locally advanced gastric cancer patients. *Oncol. Res. Treat.*, 2014, vol. 37, no. 1-2, pp. 11-16.
12. **Oppedijk V., van der Gaast A., van Lanschot J.J., van Hagen P., van Os R., van Rij C.M., van der Sagen M.J., Beukema J.C., Rütten H., Spruit P.H., Reinders J.G., Richel D.J., van Berge Henegouwen M.I., Hulshof M.C.** Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J. Clin. Oncol.*, 2014, vol. 32, no. 5, pp. 385-391.
13. **Schulz C., Kullmann F., Kunzmann V., Fuchs M., Geissler M., Vehling-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, vol. 137, no. 3, pp. 678-685.
14. **Leong T., Smithers B.M., Haustermans K., Michael M., GebSKI V., Miller D., Zalcborg 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, vol. 24, no 8, pp. 2252-2258.
15. **Kaprin A.D., Galkin V.N., ZHavoronkov L.P., Ivanov V.K. Ivanov S.A., Romanko Yu.S.** Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 26-40. (In Russian).