

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА: СМЕНА ПАРАДИГМ?

Е. И. Смоленов<sup>1✉</sup>, Д. Ю. Миронова<sup>1</sup>, И. В. Колобаев<sup>1</sup>, А. Б. Рябов<sup>3</sup>,  
С. А. Иванов<sup>1, 2</sup>, А. Д. Каприн<sup>2, 3, 4</sup>

1. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
  2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
  3. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
  4. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
- ✉ e.smolenov@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Рак пищевода (РП) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований, занимая шестое место среди онкологических причин смертности. По данным GLOBOCAN, более полумиллиона человек ежегодно умирает от данного заболевания, а к 2040 г. ожидается увеличение данного показателя практически в 2 раза. У большинства больных рак пищевода диагностируется на III–IV стадиях заболевания. В настоящее время, стандартом лечения неоперабельных больных РП является одновременная химиолучевая терапия.

Одним из основных методов лечения пациентов с неметастатическим поражением пищевода остается оперативное вмешательство в объеме эзофагэктомии с радикальной лимфодиссекцией, сопровождающееся довольно частыми серьезными послеоперационными осложнениями. Однако, результаты только хирургического лечения местно-распространенного рака пищевода остаются неудовлетворительными, и показатель пятилетней выживаемости составляет менее 20 %. В целях улучшения онкологических результатов лечения используются различные комбинации лекарственной и лучевой терапии (предоперационная химиотерапия или химиолучевая терапия, самостоятельная химиолучевая терапия). На сегодняшний день, рекомендации по лечению местно-распространенного рака пищевода различаются в разных странах. Тримодальная терапия (предоперационная химиолучевая до СОД – 46 Гр с 5 циклами еженедельной ПХТ по схеме карбоплатин + паклитаксел с последующим хирургическим лечением) является стандартом у операбельных пациентов с неметастатическим плоскоклеточным раком пищевода в нашей и европейских странах. В азиатских странах предпочтение отдается неоадьювантной химиотерапии, базируясь на данных исследования JCOG1109 (NEXТ), в котором было показано, что добавление доцетаксела к неоадьювантной терапии цисплатином и фторурацилом сопровождается улучшением показателей общей выживаемости и приемлемой токсичностью, по сравнению со схемой CF и химиолучевой терапией.

Отдельным вопросом стоит место спасительной эзофагэктомии у больных, получивших курс радикального химиолучевого лечения. К сожалению, по данным ряда исследователей, рецидивирующий или персистирующий рак пищевода остается актуальной проблемой с риском развития рецидива заболевания до 60 % случаев.

Мы изучили данные российской и общемировой литературы, касающиеся вопроса лечения плоскоклеточного рака пищевода.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак, рак пищевода, комбинированное лечение, неоадьювантное лечение, химиотерапия, иммунотерапия, химиолучевая терапия, эзофагэктомия

**Для цитирования:** Смоленов Е. И., Миронова Д. Ю., Колобаев И. В., Рябов А. Б., Иванов С. А., Каприн А. Д. Современные возможности терапии плоскоклеточного рака пищевода: смена парадигм? Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(4): 72-84. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-7>, <https://elibrary.ru/ymqzsm>

**Для корреспонденции:** Смоленов Евгений Игоревич – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация.

Адрес: 249036, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.05.2023; одобрена после рецензирования 18.10.2023; принята к публикации 09.12.2023.

© Смоленов Е. И., Миронова Д. Ю., Колобаев И. В., Рябов А. Б., Иванов С. А., Каприн А. Д., 2023

## MODERN APPROACHES TO ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA THERAPY: PARADIGM SHIFT?

E. I. Smolenov<sup>1✉</sup>, D. Yu. Mironova<sup>1</sup>, I. V. Kolobaev<sup>1</sup>, A. B. Ryabov<sup>3</sup>, S. A. Ivanov<sup>1,2</sup>, A. D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

1. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

3. P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

4. National Medical Research Centre for Oncology, Obninsk, Russian Federation

✉ e.smolenov@gmail.com

### ABSTRACT

Esophageal cancer (EC) is one of the most aggressive malignant neoplasms, ranking sixth among oncological causes of death. According to GLOBOCAN, more than half a million people die from this disease every year, and by 2040 this indicator is expected to increase almost twice. In most patients, esophageal cancer is diagnosed at stages III–IV of the disease. Currently, the standard of treatment for inoperable patients with EC is simultaneous chemoradiotherapy.

One of the main methods of treatment of patients with non-metastatic esophageal lesion remains surgical intervention in the volume of esophagectomy with radical lymph dissection, accompanied by quite frequent serious postoperative complications. However, the results of surgical treatment of locally advanced esophageal cancer alone remain unsatisfactory, and the five-year survival rate is less than 20 %. In order to improve the oncological results of treatment, various combinations of drug and radiation therapy are used (preoperative chemotherapy or chemoradiotherapy, independent chemoradiotherapy). To date, recommendations for the treatment of locally advanced esophageal cancer vary from country to country. Trimodal therapy (preoperative chemoradiotherapy up to TFD – 46 Gy with 5 cycles of weekly chemotherapy according to the carboplatin + paclitaxel scheme followed by surgical treatment) is the standard in operable patients with non-metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus in our and European countries. In Asian countries, preference is given to neoadjuvant chemotherapy, based on the data of the JCOG1109 (NExT) study, in which it was shown that the addition of docetaxel to neoadjuvant therapy with cisplatin and fluorouracil is accompanied by an improvement in overall survival and acceptable toxicity, compared with the CF regimen and chemoradiotherapy.

A separate issue is the place of lifesaving esophagectomy in patients who have received a course of radical chemoradiotherapy. Unfortunately, according to several researchers, recurrent or persistent esophageal cancer remains an urgent problem with a risk of relapse of the disease in up to 60 % of cases.

We have studied the data of the Russian and global literature concerning the treatment of squamous cell carcinoma of the esophagus.

**Keywords:** squamous cell carcinoma, esophageal cancer, combined treatment, neoadjuvant treatment, chemotherapy, immunotherapy, chemoradiotherapy, esophagectomy

**For citation:** Smolenov E. I., Mironova D. Yu., Kolobaev I. V., Ryabov A. B., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Modern approaches to esophageal squamous cell carcinoma therapy: paradigm shift? South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(4): 72-84. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-4-7>, <https://elibrary.ru/ymqzsm>

**For correspondence:** Evgeny I. Smolenov – Cand. Sci. (Med.), researcher at the department of radiation and surgical treatment of thoracic region diseases, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation.

Address: 4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

E-mail: e.smolenov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>

SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.05.2023; approved after reviewing 18.10.2023; accepted for publication 09.12.2023.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода занимает 9-е место по количеству выявленных новых случаев и 6-е место по смертности от онкологических заболеваний. В настоящее время неоадьювантная полихимиотерапия и химиолучевая терапия являются стандартом лечения местно-распространенного рака пищевода в сочетании с последующим хирургическим вмешательством. Тем не менее, на сегодняшний день, так и не выработан оптимальный режим, и доза облучения, а также период времени между окончанием неоадьювантного лечения и оперативным вмешательством, а частота рецидивов остается высокой. В настоящее время в общеклиническую практику активно внедряется иммунотерапия. Многие авторы предполагают, что включение данного компонента в неоадьювантный режим лечения может позволить увеличить показатели выживаемости и повысить частоту патоморфологического ответа у больных с местно-распространенным раком пищевода.

Наиболее частыми гистологическими подтипами рака пищевода являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Заболеваемость аденокарциномой пищевода удвоилась за последние десятилетия и превалирует в структуре заболеваемости данной локализации в Северной Америке и Европейских странах. В азиатских странах и Российской Федерации на сегодняшний день ведущим гистологическим типом является плоскоклеточный рак.

**Цель исследования:** изучение современных возможностей терапии локализованного и местно-распространенного плоскоклеточного рака пищевода, на основе анализа публикаций в российской (eLibrary) и общемировых (PubMed; Cochrane) базах литературы.

### **Стандарты лечения локализованного и местно-распространенного плоскоклеточного рака пищевода.**

На сегодняшний день, согласно международной классификации болезней, принято разделять рак пищевода на заболевание шейного отдела и внутригрудного. Под понятием «рак шейного отдела пищевода» подразумевается расположение опухоли в пределах 5 см от *m. cricopharyngeus*. Однако это определение было расширено до любой опухоли пищевода, располагающейся выше верхней апертуры грудной клетки. Рак шейного отдела

составляет от 2 до 10 % случаев рака пищевода, с преобладающей гистологической картиной плоскоклеточного типа [1].

При комбинированном лечении шейного отдела рака пищевода исторически локальными методами воздействия являлись дистанционная лучевая терапия или хирургическое вмешательство. Однако в ряде исследований были продемонстрированы эквивалентные результаты между химиолучевой терапией и операцией, что изменило парадигму лечения [2]. Трехлетняя выживаемость больных раком шейного отдела пищевода колеблется от 50 до 65 % [3]. На сегодняшний день выполнение хирургического этапа лечения при раке шейного отдела пищевода рассматривается как спасительная операция при развитии рецидива после радикального химиолучевого лечения. Дополнительные проблемы с хирургическим лечением рака шейного отдела пищевода связаны с распространением опухоли на близлежащие структуры, что может требовать расширения операции, например, до фаринголарингэктомии [4].

До сих пор нет оптимальных режимов и схем химиотерапии как компонента химиолучевой терапии при опухолях шейного отдела пищевода. Наилучшие результаты, по-видимому, дает дуплет на основе препаратов платины при одновременной лучевой терапии [5]. Экстраполяция данных литературы по опухолям головы и шеи продемонстрировала, что можно применять дозы облучения до 60–70 Гр, однако, при использовании более высоких доз облучения не наблюдалось увеличения показателей выживаемости [6; 7].

У больных с ранними формами плоскоклеточного рака пищевода (внутригрудного отдела), включающих в себя карциному *in-situ* (Tis) и опухоли, прорастающие в собственную пластинку слизистой и мышечной оболочек (T1a) без поражения лимфатических узлов, рекомендовано проведение эндоскопических резекций слизистой оболочки (EMR) или эндоскопической диссекции подслизистого слоя (ESD) [8].

ESD позволяет выполнить резекцию слизистого и подслизистого слоя единым блоком, что позволяет добиться более высокой частоты резекции R0, что отражается на удовлетворительных показателях долгосрочной выживаемости [8]. Проведение адьювантной химиолучевой терапии, целесообразно у пациентов с плохими прогностическими факторами, такими как низкодифференцированные опухоли, положительные края резекции [9]. У паци-

ентов после эндоскопической резекции слизистой и подслизистого слоев пищевода, при морфологической верификации инвазии до подслизистого слоя (T1b), в дальнейшем показана дополнительное лечение, такое как эзофагэктомия или химиолучевая терапия [10].

Пациентам с отсутствием поражения лимфатических коллекторов, без распространения опухоли до собственно мышечной оболочки ( $\leq T2N0$ ) и низким риском прогрессирования, может быть предложено выполнение хирургического лечения на первом этапе в объеме эзофагэктомии с лимфодиссекцией [11]. Однако стоит отметить, что согласно данным литературы, опухоли пищевода, с инвазией в глубокую слизистую оболочку (эндосонографически соответствует поражению M3), имеют примерно 10 %-й риск метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Плоскоклеточные опухоли, проникающие за пределы верхней трети подслизистой оболочки, имеют частоту метастазирования в лимфатические узлы от 36 до 55 % [12].

При распространении опухоли на собственно мышечную оболочку и глубже ( $\geq T2$ ), или при поражении лимфатических коллекторов (N+), пациентам показана мультимодальная терапия. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования CROSS (химиолучевая терапия рака пищевода с последующим хирургическим вмешательством), в котором было показано улучшение общей выживаемости и частоты полного патоморфологического ответа у пациентов как с аденокарциномой, так и плоскоклеточным раком пищевода, по сравнению только с хирургическим вариантом лечения. Это послужило шагом к внесению неoadъювантной химиолучевой терапии с последующим хирургическим этапом лечения в клинические рекомендации лечения местно-распространенного рака пищевода. В когорте пациентов CROSS частота полного патоморфологического ответа после индукционных 2 циклов химиотерапии составила 23 % для аденокарциномы и 49 % – для плоскоклеточного рака. Следует учесть, что у 75 % пациентов в данном исследовании была аденокарцинома. Также стоит отметить, что пациенты с распространением опухоли на уровень T4 не были включены в испытание [13]. После завершения неoadъювантного лечения и при отсутствии прогрессирования, по результатам контрольного обследования, пациентам может быть предложен хирургический этап лечения, в объеме эзофагэктомии (операция McKeown или операция

IvorLewis) с выполнением стандартной двух- или трехзональной лимфодиссекции [14].

Рядом авторов был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, получивших радикальный курс химиолучевой терапии с больными, которым было проведено комбинированное лечение совместно с хирургическим этапом лечения. Так, во французском исследовании FFCD 9102, включавшем 259 пациентов с местно-распространенным раком внутригрудного отдела пищевода, не выявлено существенной разницы в общей выживаемости между этими двумя группами. Необходимо отметить, что в 88,8 % случаев зарегистрирован плоскоклеточный гистологический вариант рака пищевода. Однако, авторами отмечено, что эзофагэктомия после индукционной химиолучевой терапии, снижает частоту локорегионарных рецидивов при сравнении с радикальным курсом химиолучевого лечения [15]. Данное исследование подвергалось критике, так как пациентам не проводилась эндосонография, и суммарная доза лучевой терапии (ЛТ) составила 30 Гр, что меньше стандартной индукционной дозы. Также следует отметить исключение из исследования неответивших на лечение пациентов [16].

В исследовании от Memorial Sloan Kettering, куда было включено 232 пациента с плоскоклеточным раком пищевода, Barbetta et al. продемонстрировали улучшение общей выживаемости у пациентов, перенесших тримодальную терапию (неoadъювантная химиолучевая терапия с последующим хирургическим лечением), по сравнению только с радикальной химиолучевой терапией [17].

При анализе клинических рекомендаций США (NCCN), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Российской Федерации и Японии, виден ряд различий в подходе к лечению местно-распространенного рака внутригрудного отдела пищевода. В рекомендациях NCCN предпочтения отдаются тримодальной терапии с предоперационной химиолучевой терапией [18], что пересекается с клиническими рекомендациями Российской Федерации, в рекомендациях ESMO указывается, что неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей эзофагэктомией по результатам эквивалентна радикальной химиолучевой терапии [19]. Согласно клиническим рекомендациям в Японии, рекомендуется проведение индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением при отсутствии противопоказаний у пациентов [20].

### **Есть ли место спасительной эзофагэктомии после радикального курса химиолучевой терапии?**

Анализируя рекомендации европейских и азиатских стран, можно сделать вывод, что большинство авторов придерживаются следующей тактики: проведение неоадьювантной терапии с последующей операцией, либо выполнение радикального химиолучевого лечения для пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода. Рецидивирующий или персистирующий рак пищевода остается актуальной проблемой с риском развития рецидива заболевания до 60 % случаев [21].

Одним из вариантов лечения больных при персистирующей или рецидивирующей форме заболевания после проведенного радикального химиолучевого лечения является спасительная эзофагэктомия, при условии удовлетворительного общесоматического статуса пациента в течение 6–12 недель после окончания лечения при возникновении рецидива.

Авторы многоцентрового ретроспективного исследования Markar S. et al., провели сравнительный анализ результатов лечения больных ( $n = 308$ ), получивших спасительную эзофагэктомию, с группой пациентов ( $n = 540$ ), получивших хирургический этап после индукционной химиолучевой терапии. В данной работе показана аналогичная периоперационная смертность, при этом частота несостоятельности анастомоза (17,2 % против 10,7 %;  $p = 0,007$ ) и инфекционных осложнений была выше в группе, где был проведен радикальный курс химиолучевой терапии (ХЛТ). Общая трехлетняя выживаемость была идентична и составила 43,3 % против 40,1 % ( $p = 0,542$ ) соответственно [22].

В мета-анализе четырех исследований, включавших 219 пациентов, продемонстрировано преимущество спасительной эзофагэктомии в отношении выживаемости по сравнению с повторной химиолучевой терапией (ОР: 0,42; 95 % доверительный интервал: 0,21–0,86,  $p = 0,017$ ). Летальность в послеоперационном периоде составила 10,3 % (3 из 36 прооперированных случая). Авторами отмечено, что спасительная эзофагэктомия имеет значительный выигрыш в долгосрочной выживаемости по сравнению с повторной химиолучевой терапией, но потенциально связана с высокой послеоперационной летальностью [21; 22]. Представленные выше данные базируются на нерандомизированных исследованиях, что может указывать на высокий

риск ошибки отбора (selection bias), так как хирургическое лечение получали больные с заведомо лучшими исходными характеристиками.

Обращает на себя внимание исследование FFCD 9102, включающее 451 пациента, получавших индукционную терапию с запланированным последующим хирургическим этапом лечения. Стоит отметить, что 191 (42,3 %) пациент из 451 не ответил на индукционную терапию и не был в дальнейшем рандомизирован. В 112 случаях данной когорты больных выполнено спасительное хирургическое вмешательство. У этих 112 больных, медиана общей выживаемости не отличалась от группы рандомизированных пациентов – 17,3 месяца против 18,9 месяцев ( $p = 0,58$ ).

При анализе подгрупп нерандомизированных больных, медиана общей выживаемости была выше в когорте больных, перенесших операцию, по сравнению с неоперированными пациентами, и составила 17 против 5,5 месяцев (ОР = 0,39; 95 % ДИ: 0,25–0,61;  $p < 0,0001$ ) [23]. Таким образом, представленные данные Vincent J. et al. указывают на преимущества выполнения спасительной эзофагэктомии у пациентов с неполным ответом после выполненного неоадьювантного химиолучевого лечения.

В ретроспективном исследовании Broderick R. C. (2021), включавшем 97 больных с местнораспространенным раком пищевода, был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, получивших плановую (менее 90 дней от окончания неоадьювантного лечения) минимальноинвазивную эзофагэктомию (МИЕ) с группой спасительной МИЕ (резекция по поводу рецидивирующего или персистирующего заболевания после полного ответа на лечение или операция, выполненная более, чем через 90 дней после завершения неоХЛТ). Broderick et al. не показали существенных различий в 30-дневной послеоперационной летальности, несостоятельности анастомоза и продолжительности госпитализации. Общая выживаемость ( $p = 0,39$ ), и безрецидивная выживаемость ( $p = 0,71$ ) были эквивалентны между двумя группами [24].

Согласно вышеприведенным исследованиям, большинство авторов придерживаются проведения неоадьювантной терапии с последующей операцией, либо выполнения радикального химиолучевого лечения для пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода. В ряде работ было показано, что общая и безрецидивная выживаемость у пациентов после спасительной эзофаг-

эктомии выше, чем у пациентов после повторной химиолучевой терапии, особенно у больных с рецидивирующим плоскоклеточным раком пищевода.

### **Неoadъювантная терапия в лечении операбельного местно-распространенного рака пищевода**

Отсутствие современных рандомизированных исследований, сравнивающих различные схемы только лекарственной терапии с химиолучевым лечением с последующим хирургическим этапом лечения, создает дилемму выбора оптимальной тактики лечения у больных с удовлетворительным общесоматическим статусом и операбельной опухолью пищевода [25]. На сегодняшний день стандартом лечения плоскоклеточного местно-распространенного внутригрудного рака пищевода остается индукционная химиолучевая терапия, согласно данным, полученным по результатам исследования CROSS и опубликованных в 2012 г. и имеющих ряд ограничений, описанных выше. Недавно было проведено несколько клинических испытаний по неoadъювантному лечению резектабельного рака пищевода.

В исследовании JCOG1109 (NExT), запущенном в 2012 г., авторами проводился сравнительный анализ результатов лечения больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода, которым проводилась различная предоперационная терапия. В первую группу включены больные, которым проводилось 2 цикла неoadъювантной химиотерапии препаратами цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1 день и 5-фторурацил 800 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни, цикл каждый 21 день (CF), во второй группе применялось 3 цикла ПХТ по схеме DCF (доцетаксел 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 день; цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> в 1 день; 5-фторурацил 750 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни, цикл каждый 21 день) и в третьей группе – проводилась химиолучевая терапия 23 фракциями до 41,4 Гр в качестве неoadъювантного лечения с 2 циклами радиомодификации по схеме: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день и 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 4 дни, цикл каждый 21 день [26].

В 2022 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) по заболеваниям желудочно-кишечного тракта впервые были сообщены основные результаты этого исследования. Были проанализированы результаты лечения 601 пациента. В группу с использованием CF включено 199 больных, в группу DCF – 202, и 200 пациентов зарегистрировано в группе химиолучевой терапии

в период с декабря 2012 г. по июль 2018 г. Медиана возраста составила 65 лет (30–75 лет), пациенты с клинической стадией III составили 62,6 %.

Среднее время наблюдения составило 4,2 года (0–8,5 лет). Медиана общей выживаемости в группе CF равнялась – 4,6 года, в группе химиолучевой терапии – 6 лет, в группе с DCF не была достигнута, трехлетняя общая выживаемость составила 62,6 %, 68,3 % и 72,1 %, соответственно (log-rank test:  $p = 0,006$  для CF по сравнению с DCF и  $p = 0,12$  для CF по сравнению с CF-RT). Согласно стратифицированному регрессионному анализу Кокса для показателя общей выживаемости, отношения рисков 0,68 [95 % ДИ: 0,50–0,92] в группах сравнения CF с DCF и 0,84 [0,63–1,12] для CF по сравнению с химиолучевой терапией с радиомодификационной схемой CF.

При анализе нежелательных явлений отмечается, что нейтропения 3–4 степени, фебрильная нейтропения и гипонатриемия чаще встречались в группе DCF, чем в группах CF и химиолучевой терапии. Эзофагит 3–4 степени чаще встречался в группе химиолучевой терапии, чем в группах неoadъювантной химиотерапии (табл. 1).

Таким образом, исследователи отмечают, что добавление доцетаксела к неoadъювантной терапии цисплатином и фторурацилом сопровождается улучшением показателей общей выживаемости и приемлемой токсичностью, по сравнению со схемой CF. Авторы полагают, что данная схема может являться новым стандартом лечения местно-распространенного внутригрудного плоскоклеточного рака пищевода [27].

В 2021 г. Wang et al. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, изучавшего сравнительный анализ безопасности и эффективности неoadъювантной химиотерапии с химиолучевой терапией с последующей минимально инвазивной эзофагэктомией. В исследование было включено 264 пациента с плоскоклеточным раком пищевода и распространенностью опухоли cT3-T4aN0/1M0, получивших химиотерапию препаратами паклитаксел и цисплатин. Общая доза лучевой терапии составила 40 Гр (20 фракциями по 2 Гр), начиная с первого дня химиотерапии.

Авторами отмечается, что не было существенной разницы по частоте послеоперационных осложнений между обеими группами: 47,4 % в группе с неoadъювантной химиолучевой терапией (неоХЛТ) (54 из 114) и 42,6 % в группе с неoadъювантной химиотерапией (неоХТ) (46 из 108;  $p = 0,48$ ); степень осложнений,

согласно классификации Clavien-Dindo, была одинаковой. Послеоперационная летальность составила 3,5 % (4 из 114) в группе неoadъювантной химиолучевой терапии и 2,8 % (3 из 108) в группе только химиотерапевтического лечения ( $p = 0,94$ ). При оценке результатов удаленного операционного препарата у пациентов в группе химиолучевого лечения, чаще встречался полный морфологический ответ (35,7 % против 3,8 %;  $p < 0,001$ ), а также меньшее количество пораженных лимфатических узлов (урНО: 66,1 % против 46,2 %;  $p = 0,03$ ), что непосредственно сказывается на показателях выживаемости.

Авторы приходят к выводу, что разница в профиле безопасности между неoadъювантной химиотерапией и химиолучевой терапией незначительна, однако в группе неоХЛТ показатели патоморфологического ответа регистрировались чаще [28]. Из различных схем химиотерапии в качестве неoadъювантного компонента наиболее предпочтительна схема DCF, сопровождающаяся улучшением показателей общей выживаемости, что может войти в новые стандарты лечения плоскоклеточного местнораспространенного рака пищевода.

### Возможности адъювантной терапии и внедрение иммунотерапии

Хотя неoadъювантная терапия связана с улучшением выживаемости по сравнению только с хирургическим вмешательством, у большинства пациентов не наблюдается полного патоморфологического ответа, что непосредственно сказывается на прогнозах развития рецидива.

В ретроспективном исследовании, включавшем 118 пациентов, проходивших лечение с 2000 по 2016 гг. с плоскоклеточным раком, получивших

неoadъювантную ( $n = 59$ ) или периоперационную химиотерапию ( $n = 59$ ), Yan et al. не обнаружили различий в безрецидивной или общей выживаемости [29]. В другом рандомизированном исследовании, изучавшем результаты лечения 346 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, проходивших лечение в больницах Сианьского университета Цзяотун с января 2005 г. по апрель 2007 г., оценивалась эффективность предоперационной и периоперационной химиотерапии с применением схемы PCF (паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день с последующей инфузией 5-фторурацила (700 мг/м<sup>2</sup> мг в сутки на протяжении 5 дней). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в группу А ( $n = 175$ ) включены больные, получавшие периоперационную химиотерапию (2 + 2), в группу В ( $n = 171$ ) – 4 неoadъювантных цикла.

Медиана наблюдения составила 60 и 61 месяц в группах А и В, соответственно. Развитие локорегионарного рецидива было диагностировано у 25 больных (14,2 %) в группе А и у 35 (20,5 %) – в группе В, отдаленное метастазирование – в 41 (23,4 %) и 62 (36,3 %) случаях, соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23 месяца в группе А по сравнению с 15 в группе В. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 35,0 % (95 % ДИ: 26,1–47,2) в группе периоперационной химиотерапии по сравнению с 19,1 % (95 % ДИ: 15,3–28,7) в группе только неoadъювантной терапии ( $p < 0,01$ ). У пациентов, получавших периоперационную химиотерапию улучшение пятилетней выживаемости составило 16 % (38 % vs 22 %;  $p < 0,01$ ) [30].

Прорывным исследованием, открывающим новую опцию адъювантной терапии больных с радикально оперированным местнораспространенным плоско-

Таблица 1. Результаты исследования JCOG1109 (NExT)

	CF ( $n = 199$ )	DCF ( $n = 202$ )	ХЛТ ( $n = 200$ )
Медиана БРВ	2,7 лет	Не достигнута	5,3 года
Трехлетняя БРВ	47,7 %	61,8 %	58,5 %
Нежелательные явления			
Нейтропения > 3 степени	23,4 %	85,2 %	44,5 %
Фебрильная нейтропения	1 %	16,3 %	4,7 %
Гипонатриемия	6,2 %	26,0 %	11,0 %
Эзофагит > 3 степени	1 %	1 %	8,9 %
Летальность	3 (1,5 %)	4 (2,0 %)	2 (1,0 %)

клеточным раком пищевода, стало исследование Checkmate 577. Данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало в себя результаты лечения 794 пациентов со II или III стадией, которым было проведено радикальное хирургическое лечение (R0) с неполным патоморфологическим ответом (ypT1 или ypN1) после индукционной химиолучевой терапии. Больные были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы получавших ингибитор PD-1 (ниволумаб) ( $n = 532$ ) или плацебо ( $n = 262$ ). Пациентам проводилась терапия: ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 недели / плацебо в течение 16 недель с переходом на 4 недельное введение 480 мг ниволумаба или плацебо [31].

По результатам исследования было показано, что добавление ниволумаба в адъювантном режиме сопровождается удовлетворительным профилем безопасности: нежелательные явления 3–4 степени наблюдались у 71 из 532 пациентов (13 %) в группе ингибитора контрольной точки PD-1, а в группе плацебо данный показатель составил 6 % (15 из 260). Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести, являлись утомляемость, диарея, зуд и сыпь у пациентов в группе ниволумаба; диарея, утомляемость – у пациентов в группе плацебо. При оценке качества жизни, процент пациентов, ответивших «Меня совсем не беспокоят побочные эффекты лечения» в опроснике, был одинаковым в обеих группах. Показатель качества жизни (опросники FACT-E и EQ-5D-3L) сохранялся удовлетворительным в течение всего периода лечения.

Было зарегистрировано 396 случаев рецидива заболевания или смерти. Частота появления отдаленных очагов была ниже в группе ниволумаба (у 154 из 532 пациентов – 29 %), чем в группе плацебо (у 103 из 262 пациентов – 39 %), как и развитие локорегионарных рецидивов (12 % против 17 %, соответственно). Авторами отмечается, что риск отдаленного рецидива или смерти был на 26 % ниже при проведении адъювантной терапии препаратом ниволумаб, чем в группе – плацебо (ОР 0,74; 95 % ДИ: 0,60–0,92). Медиана безрецидивной выживаемости в группе ниволумаба составила 22,4 месяца (95 % ДИ: 16,6–34,0) по сравнению с 11,0 месяцами (95 % ДИ: 8,3–14,3) получавших плацебо ( $p < 0,001$ ) [31].

Результаты данного исследования позволяют рекомендовать адъювантную терапию ниволумабом всем пациентам с плоскоклеточным раком пищевода и неполным морфологическим ответом после индукционной терапии и эзофагэктомии [18].

Также, стоит отметить, что количество исследований, изучающих применение ингибиторов контрольных точек, как одного из компонента неоадъювантного лечения больных с раком пищевода, растет.

В 2022 г. Liu J. et al. опубликовали результаты Многоцентрового однокрупного исследования II фазы ChiCTR1900026240, изучавшего добавление производимого в Китае ингибитора PD-1 (камрелизумаба) к химиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел в неоадъювантном лечении больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода с пораженными медиастинальными лимфатическими коллекторами. Всем пациентам было проведено 2 цикла неоадъювантной терапии, включающей в себя 200 мг камрелизумаба, наб-паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> (день 1, 8, 15) и карбоплатин AUC-5 в 1 день, каждые 3 недели.

В исследование было включено 60 больных, из которых полный курс лечения был завершен у 55 (91,7 %) пациентов. У 58 больных (96,7 %) были диагностированы нежелательные явления, связанные с лечением, наиболее часто из которых была отмечена гематологическая токсичность (лейкопения) – 86,7 % случаев. Необходимо отметить, что у 34 пациентов (56,7 %) зафиксированы нежелательные явления 3-й степени или выше, в 1 (1,7 %) случае пациент умер от пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Хирургический этап лечения получил 51 больной, резекция R0 достигнута в 50 случаях. Послеоперационные осложнения диагностированы в 47,1 % случаев (24/51). Госпитальной и послеоперационной 30 и 90-дневной летальности зафиксировано не было.

Примечательным фактором является то, что это исследование проводилось на пациентах с клинически определяемым поражением лимфатических узлов N2–3. По результатам удаленного операционного материала, полный патоморфологический ответ (ypT0N0) достигнут у 20 (39,2 %) пациентов, а у 5 (9,8 %) пациентов наблюдался полный ответ первичной опухоли, однако с наличием опухолевых клеток в лимфатических узлах (ypT0N+). Авторы также отмечают, что не было выявлено значимой корреляции между статусом PD-L1 и патологическим ответом при плоскоклеточном раке пищевода, независимо от метода оценки экспрессии PD-L1 [32].

Согласно исследованию CROSS, присоединение лучевой терапии к химиотерапии в неоадъювантном режиме может значительно способствовать



**Таблица 2. Сравнительный анализ исследований, изучавших неоадьювантную химиоиммунолучевую терапию**

Исследование	N	Схема лечения	пПО	% пПО
PALACE-1	20	Пембролизумаб + CROSS	10/18	55,6
NCT02844075	28	Пембролизумаб + CROSS	12/26	46,2
CROSS	41	ДЛТ + ПХТ по схеме TC	18/37	48,6

**Таблица 3. Сравнительный анализ исследований, изучавших неоадьювантную химиоиммунотерапию [37]**

Исследование	Фаза	Первичная конечная точка	Медиана наблюдения	N	Неоадьювантная терапия	pCR	Резекции R0	AEs Grade 3-4 (%)	CTCAE
ChiCTR1900026240 (Liu, 2022)	2	pCR	-	60	Камрелизумаб + TC	20/51	50/51	34/60	5,0
TD-NICE (Yan, 2022)	2	MPR	-	45	Тислелизумаб + TC	18/36	29/36	19/45	-
ESONICT-1 (Zhang, 2021)	2	pCR, AEs	6 м	30	Синтилимаб + наб-паклитаксел + цисплатин	4/23	23/23	1/30	5,0
Shen, 2021	-	Безопасность, выполнимость	6 м	28	Ингибитор PD-1 + TC	9/27	26/27	2/28	5,0
Zhang, 2020	2	MPR	7,9 м	24	Торипалимаб + наб-паклитаксел + S-1	3/18	-	-	-
ChiCTR2000028900 (Yang, 2022)	1	Безопасность, выполнимость	13,8 м	23	Камрелизумаб + TC	5/20	20/20	11/23	5,0
SIN-ICE (Duan, 2021)	NA	pCR	-	23	Синтилимаб + платин-содержащая химиотерапия	6/17	16/17	7/23	4,03
NCT04177797 (He, 2022)	2	Безопасность, выполнимость и MPR	-	20	Торипалимаб + TC	3/16	14/16	4/20	4,03
KEEP-G 03 (Gu, 2020)	1/2	Безопасность, осуществимость	-	17	Синтилимаб + липо-паклитаксел + цисплатин + S-1	4/15	15/15	6/17	5,0
Li, 2020	2	pCR, MPR	4,5 м	17	Торипалимаб + TC	2/12	12/12	2/17	-
Yang, 2021	-	pCR	-	16	Камрелизумаб + TC	5/16	15/16	-	5,0
NCT03985670 (Xing, 2021)	2	pCR	-	15	Торипалимаб (день 3) + TP (день 1)	4/11	11/11	3/15	5,0
				15	Торипалимаб (день 1) + TP (день1)	1/13	13/13	7/15	
FRONTIER (Yamamoto, 2021; Matsuda, 2022)	1	Токсичность	-	6	Ниволумаб + CF (группа А)	2/6	6/6	-	4,03
				12	Ниволумаб + DCF (группа С и D)	4/12	11/12	-	

Примечание: pCR – полный патоморфологический ответ; AEs Grade 3–4 – нежелательные явления 3–4 степени; MPR – наибольший патоморфологический ответ; TC – химиотерапия по схеме: карбоплатин + паклитаксел.

уменьшению размера опухоли и увеличению частоты полного патоморфоза [13]. По мнению ряда исследователей, иммунохимиолучевая терапия может усилить ответ организма на опухоль и повысить частоту полного патоморфологического ответа по сравнению со стандартным химиолучевым лечением [33; 34]. На сегодняшний день были проведены ряд исследований, изучающих присоединение к лучевой терапии иммунохимиотерапии (табл. 2).

Исследованием, изучающим влияние присоединения ингибитора контрольной точки (Пембролизумаба) к химиолучевой терапии по схеме CROSS, является одноцентровое, проспективное, одноступенчатое исследование PALACE-1. Из 20 пациентов, включенных в исследование, 19 (95 %) получили полный курс предоперационного лечения, одному пациенту из-за явлений гематологической токсичности не был проведен курс ХТ. В 18 (90 %) случаях пациентам проведен хирургический этап лечения (у 1 пациента выявлено метастатическое поражение после окончания неoadъювантной терапии и в 1 случае произошла смерть из-за аррозивного кровотечения).

По результатам морфологического исследования, частота полного патоморфологического ответа составила 55,6 % для неoadъювантной терапии пембролизумабом в сочетании с химиолучевой терапией [35].

В исследовании NCT02844075, из 28 включенных пациентов, получивших Пембролизумаб с химиолучевой терапией в неoadъювантном режиме в 26 случаях выполнена эзофагэктомия. Полный патоморфологический ответ в первичной опухоли был достигнут у 46,1 % больных, перенесших резекцию (95 % ДИ: 28,8–64,6). Показатели общей выживаемости через 6, 12 и 18 месяцев составили 89,3 %, 80,8 % и 73,1 % соответственно [36].

Анализируя проспективные исследования, изучающие присоединение моноклональных антител в неoadъювантном режиме пациентам с тримодальной терапией, Zhu J. et al. (2022) показали, что иммунотерапия значимо не улучшает частоту полных патоморфологических ответов при плоскокле-

точном раке пищевода, но приводит к увеличению частоты нежелательных явлений 3–4 степени [37].

Начавшиеся многоцентровые рандомизированные исследования III фазы должны показать влияние в отношении неoadъювантной иммунотерапии в долгосрочной выживаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день рекомендации по лечению местно-распространенного рака пищевода различны в разных странах. Так, согласно рекомендациям ESMO предпочтение отдается радикальному курсу химиолучевого лечения в США и Российской Федерации – тримодальной терапии с предоперационной химиолучевой терапией. Клинические рекомендации азиатских стран рекомендуют проведение индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением у операбельных пациентов. Помимо экономических факторов, ведущее значение имеет гистологический тип опухоли. В исследовании CROSS показана эффективность химиолучевой терапии с последующим хирургическим этапом лечения у больных с раком пищевода, однако стоит отметить, что опухоли T4 не были включены в испытание. Таким образом, при распространении опухоли на смежные структуры и при потенциальной операбельности, показано проведение неoadъювантной полихимиотерапии по схеме DCF.

За последнее десятилетие в лечении больных раком пищевода активное место занимает иммунотерапия моноклональными антителами, блокирующее взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Так, добавление ниволумаба в адъювантном режиме у больных с неполным патоморфологическим ответом после тримодальной терапии сопровождается удовлетворительным профилем безопасности и улучшением показателей выживаемости, что послужило к включению данного варианта лечения в клинические рекомендации.

## Список источников

1. Buckstein M, Liu J. Cervical Esophageal Cancers: Challenges and Opportunities. *Curr Oncol Rep*. 2019 Apr 4;21(5):46. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0801-7>
2. Chen P, Zhao X, Zhou F, Song X, Hu S, Jin Y, et al. Characterization of 500 Chinese patients with cervical esophageal cancer by clinicopathological and treatment outcomes. *Cancer Biol Med*. 2020 Feb 15;17(1):219–226. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0268>

3. Zenda S, Kojima T, Kato K, Izumi S, Ozawa T, Kiyota N, et al. Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Dec 1;96(5):976–984. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.045>
4. Takebayashi K, Tsubosa Y, Kamijo T, Iida Y, Imai A, Nagaoka M, et al. Comparison of Salvage Total Pharyngolaryngectomy and Cervical Esophagectomy Between Hypopharyngeal Cancer and Cervical Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Mar;24(3):778–784. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5474-y>
5. Li HX, Liu J, Cheng Y, Liu MN, Fang WT, Lv CX. Concurrent chemoradiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: treatment results from a prospective observational study. *Dis Esophagus*. 2018 May 1;31(5). <https://doi.org/10.1093/dote/dox144>
6. McDowell LJ, Huang SH, Xu W, Che J, Wong RKS, Brierley J, et al. Effect of Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy on Survival for Patients With Cervical Esophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 May 1;98(1):186–195. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.003>
7. De B, Rhome R, Doucette J, Buckstein M. Dose escalation of definitive radiation is not associated with improved survival for cervical esophageal cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Dis Esophagus*. 2017 Apr 1;30(4):1–10. <https://doi.org/10.1093/dote/dow037>
8. Di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):421–436. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.041>
9. Lorenzo D, Barret M, Leblanc S, Terris B, Beuvon F, Coriat R, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early oesophageal squamous cell neoplasia at a Western centre. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1084–1092. <https://doi.org/10.1177/2050640619852260>
10. Tanaka T, Ueno M, Iizuka T, Hoteya S, Haruta S, Udagawa H. Comparison of long-term outcomes between esophagectomy and chemoradiotherapy after endoscopic resection of submucosal esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2019 Dec 31;32(12):doz023. <https://doi.org/10.1093/dote/doz023>
11. Gemmill EH, McCulloch P. Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2007 Dec;94(12):1461–1467. <https://doi.org/10.1002/bjs.6015>
12. Othman MO, Lee JH, Wang K. Clinical Practice Update on the Utility of Endoscopic Submucosal Dissection in T1b Esophageal Cancer: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;17(11):2161–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.045>
13. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074–2084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>
14. Рябов А. Б., Хомяков В. М., Соболев Д. Д., Колобаев И. В., Чайка А. В., Вашакмадзе Л. А., и др. Непосредственные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2021;10(6):19–28. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211006118>
15. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, Leong CN, Lu JJ, Tey JC. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 22;8(8):CD010511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010511.pub2>
16. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017 Mar;265(3):481–491. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001905>
17. Barbetta A, Hsu M, Tan KS, Stefanova D, Herman K, Adusumilli PS, et al. Definitive chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage II to III esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6):2710–2721.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.01.086>
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology–Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 3.2023) Fort Washington: National Comprehensive Network (NCCN). 2023.
19. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v50–v57. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>
20. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: part 2. *Esophagus*. 2019 Jan;16(1):25–43. <https://doi.org/10.1007/s10388-018-0642-8>

21. Kumagai K, Mariosa D, Tsai JA, Nilsson M, Ye W, Lundell L, et al. Systematic review and meta-analysis on the significance of salvage esophagectomy for persistent or recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*. 2016 Oct;29(7):734–739. <https://doi.org/10.1111/dote.12399>
22. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Pasquer A, Théreaux J, du Rieu MC, et al. Salvage Surgery After Chemoradiotherapy in the Management of Esophageal Cancer: Is It a Viable Therapeutic Option? *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3866–3873. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.9092>
23. Vincent J, Mariette C, Pezet D, Huet E, Bonnetain F, Bouché O, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1683–1693. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.027>
24. Broderick RC, Lee AM, Blitzer RR, Zhao B, Lam J, Cheverie JN, et al. It's not always too late: a case for minimally invasive salvage esophagectomy. *Surg Endosc*. 2021 Aug;35(8):4700–4711. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07937-2>
25. Montagnani F, Fornaro L, Frumento P, Vivaldi C, Falcone A, Fioretto L. Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Jun;114:24–32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.024>
26. Nakamura K, Kato K, Igaki H, Ito Y, Mizusawa J, Ando N, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jul;43(7):752–755. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt061>
27. Kato K, Ito Y, Daiko H, Ozawa S, Ogata T, Hara H, et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study. *J Clin Oncol*. 2022;40(4\_suppl):238. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4\\_suppl.238](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.238)
28. Wang H, Tang H, Fang Y, Tan L, Yin J, Shen Y, et al. Morbidity and Mortality of Patients Who Underwent Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*. 2021 Mar 17;156:444–451. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0133>
29. Yan W, Zhao P, Fu H, Lin Y, Li Z, Dai L, et al. Survival After Induction Chemotherapy and Esophagectomy Is Not Improved by Adjuvant Chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2019 Nov;108(5):1505–1513. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.04.106>
30. Zhao Y, Dai Z, Min W, Sui X, Kang H, Zhang Y, et al. Perioperative versus Preoperative Chemotherapy with Surgery in Patients with Resectable Squamous Cell Carcinoma of Esophagus: A Phase III Randomized Trial. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1349–1356. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000612>
31. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191–1203. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>
32. Liu J, Yang Y, Liu Z, Fu X, Cai X, Li H, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar;10(3):e004291. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004291>
33. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Jun;14(6):365–379. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.211>
34. Yan Y, Feng X, Li C, Lerut T, Li H. Treatments for resectable esophageal cancer: from traditional systemic therapy to immunotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Sep 20;135(18):2143–2156. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002371>
35. Li C, Zhao S, Zheng Y, Han Y, Chen X, Cheng Z, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1). *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:232–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.039>
36. Lee S, Ahn BC, Park SY, Kim DJ, Lee CG, Cho J, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). *Ann Oncol* (2019) 30:v754. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz266.018>
37. Zhu J, Leng X, Gao B, Wang B, Zhang H, Wu L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable esophageal or gastroesophageal junction carcinoma: A pooled analysis of prospective clinical trials. *Front Immunol*. 2022 Dec 16;13:1041233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1041233>

---

#### Информация об авторах:

Смоленов Евгений Игоревич ✉ – к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3782-7338>, SPIN: 6376-2673, AuthorID: 808954

Миронова Диана Юрьевна – аспирант, онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5355>, SPIN: 3585-5146, AuthorID: 1066046

Колобаев Илья Владимирович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, SPIN: 1382-5529, AuthorID: 878091

Рябов Андрей Борисович – д.м.н., заведующий отделом торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>, SPIN: 9810-5315, AuthorID: 710147

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; директор, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, AuthorID: 96775, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

---

#### Участие авторов:

Смоленов Е. И. – написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;  
Миронова Д. Ю. – написание текста, обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;  
Колобаев И. В. – научное редактирование;  
Рябов А. Б. – научное редактирование;  
Иванов С. А. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;  
Каприн А. Д. – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.