

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

С.М.Иванов

Клинические исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают данные об увеличении частоты локального контроля и показателей выживаемости после химиолучевого лечения по сравнению с только лучевым воздействием у больных раком пищевода.

Введение

Рак пищевода относится к наиболее неблагоприятным по течению злокачественным опухолям. Смертность от рака пищевода в течение первого года с момента выявления заболевания достигает в некоторых случаях 68%. Прогресс диагностической техники в последние годы позволил увеличить число больных с ранними стадиями рака пищевода. Лечение рака пищевода остается актуальной проблемой современной онкологии, несмотря на определенные успехи, достигнутые за более чем столетнюю историю. До настоящего времени хирургическое лечение оставалось основным и самым эффективным методом лечения рака пищевода. Частота радикальных резекций пищевода при выполнении трансторакальной эзофагэктомии составляет 60-90%, послеоперационная летальность – 1,5-23%, а 5-летняя выживаемость – 10-25%. Результаты хирургического лечения в первую очередь зависят от распространенности опухолевого процесса. При I стадии заболевания 5 лет живут более 50% пациентов, а при поражении лимфоузлов средостения не более 10-25% [8].

У 75% больных раком пищевода диагностируется II-III стадии заболевания, что значительно уменьшает показатели – 5-летней выживаемости до 30% после хирургического лечения в самостоятельном варианте.

Самостоятельная лучевая терапия

Современные технические средства и методики облучения при самостоятельной лучевой терапии рака пищевода позволяют достичь удовлетворительных непосредственных результатов, хотя отдаленные результаты все еще неутешительны: медиана выживаемости составляет 9 месяцев, 2-летняя выживаемость – около 10%, 5-летняя – около 5% [4]. Основной причиной смерти больных раком пищевода, перенесших в прошлом лучевое лечение, является продолженный рост опухоли, локальные рецидивы и метастазы в регионарных лимфатических узлах. Обусловлен такой уровень результатов тем, что лучевая терапия при этой высокозлокачественной опухоли применяется в основном при местнораспространенных и неоперабельных формах рака пищевода.

Sugahara S. et al. [16] проанализировали результаты лучевой терапии 60 неоперабельных больных раком пищевода I-III стадии. Пациентам проводилась дистанционная (45 больных) или сочетанная (15 больных) лучевая терапия в СОД от 59,4 Гр до 104,4 Гр., 2-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили соответственно 29,5 и 18,3%. В течение 2 лет после окончания лучевой терапии продолженный рост опухоли и локальные рецидивы были выявлены у 66,5% больных,

Таблица 1
Прогноз больных раком пищевода (5-летняя выживаемость) в зависимости от стадии заболевания [8]

Стадия	TNM	5-летняя выживаемость, %
0	TisN0M0	>95
1	T1N0M0	50-60
11A	T2-3N0M0	30-40
11B	T2-3N1M0	10-30
111	T3N1M0 T4НлюбаяM0	10-15
1V	ТлюбаяNлюбаяM1	<1-2

метастазы в регионарные лимфоузлы – у 36,9%, метастазы в другие органы – 3,8% пациентов.

Sykes A.J. et al. [14] сообщают о результатах лучевой терапии 101 больному локализованной карциномой пищевода. Суммарная доза дистанционной лучевой терапии варьировала от 45 до 52,5 Гр, подведенных за 15-16 фракции в течение 3 недель, 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 27 и 21%.

При ранних (T1-T2) стадиях рака пищевода результаты лучевой терапии в отдельных исследованиях сопоставимы с таковыми при хирургическом методе лечения. Проведенный анализ дистанционной лучевой терапии в СОД 65,5 Гр 78 больным ранними стадиями рака пищевода в 9 радиотерапевтических клиниках Японии периода 1979-1996 гг. показал, что 5-летний срок пережили 45% пациентов [13]. Однако сравнение результатов лучевого и хирургического методов лечения неправомерно хотя бы вследствие того, что оперативное вмешательство носит не только лечебный, но и стадирующий характер.

Для достижения успеха самостоятельной дистанционной лучевой терапии к опухолевым очагам (опухоль пищевода и отдельным лимфогенным метастазам) требуется подвести дозу радиации, достигшую 65-70Гр [2]. Одновременно требуется исключить из объема облучаемых тканей целый ряд пограничных критических органов: спинной мозг, верхние дыхательные пути и легочную ткань, сердце, кардиальный отдел желудка.

Особенно сложную проблему представляет собой лечение больных с местным прогрессированием (локальными рецидивами, метастазами в регионарные лимфатические узлы), ранее получавших радикальную (60-70Гр) дозу лучевой терапии. Все эти больные погибают в течение короткого периода времени от прогрессирования заболевания.

Поиск возможностей повышения противоопухолевой эффективности ионизирующего излучения при раке пищевода, который является относительно радиорезистентным и высококачественным новообразованием (применение нетрадиционных режимов фракционирования, радиомодификаторов и др.), не внес существенных изменений в судьбу больных в перспективе.

Большинство отечественных и зарубежных авторов справедливо считают, что результаты лучевой терапии больных неоперабельным раком пищевода нельзя признать удовлетворительными, что диктует необходимость поиска путей их улучшения.

Самостоятельная химиолучевая терапия

Наиболее часто в настоящее время при неoadъювантном лечении, адъювантном или самостоятельном консервативном лечении рака пищевода, особенно при метастатическими или низкодифференцированными формами опухоли, используется комбинация лучевой и лекарственной терапии. Являясь локальным методом лечения, лучевая терапия, может прежде всего улучшить результаты локального контроля. Сочетание же

лучевой и лекарственной терапии может способствовать улучшению не только местного эффекта, но и снижению частоты развития отдаленных метастазов вследствие девитализации опухолевых клеток, находящихся в зоне облучения.

При выборе химиотерапевтических препаратов для сочетания с лучевой терапией ориентируются на биологические параметры опухоли, определяющие ее устойчивость к излучению, и на механизм действия препарата, позволяющего в той или иной степени преодолеть эту резистентность. Например, митомицин-С повышает эффективность химиолучевого лечения за счет цитотоксического эффекта в отношении гипоксических или аноксических клеток, представляющих самую радиорезистентную их фракцию. Как синхронизаторы клеточного цикла используют винка-алкалоиды, таксаны, 5-фторурацил и некоторые другие. Многие препараты с разным механизмом действия тормозят процессы восстановления сублетальных лучевых повреждений, оказывая потенцирующий эффект помимо прямого противоопухолевого действия. Особую роль в ингибировании процессов репарации опухолевых клеток в пострadiационный период в современной химиолучевой терапии отводят препаратам платины. Обладают, но в меньшей степени, подобными свойствами алкилирующие препараты, антимаболиты, противоопухолевые антибиотики.

Клинические исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают данные об увеличении частоты локального контроля и показателей выживаемости после химиолучевого лечения по сравнению с только лучевым воздействием у больных раком пищевода.

Так, в работе Б.М.Алиева и соавт. [1] приведены сравнительные результаты лучевого и химиолучевого лечения 174 больных раком пищевода, у 95,5% из которых была III-IV стадия процесса. В зависимости от метода лечения больные были распределены на 4 группы, в одной из которых проводилась только дистанционная лучевая терапия в СОД 55-74 Гр. В трех остальных группах больных, получавших химиолучевое лечение, 5-фторурацил сочетали с метотрексатом, блеомицином, адриабластином. Установлено достоверное увеличение частоты полного и частичного эффекта после химиолучевого лечения (40%) по сравнению с самостоятельной дистанционной лучевой терапией - 29%. 2-летняя выживаемость после лучевого лечения составила 20%, после химиолучевого – 28%. Наиболее эффективным оказалось сочетание с ионизирующей радиацией 5-фторурацила и блеомицина.

В зарубежной литературе приводятся обнадеживающие результаты химиолучевой терапии. В табл. 2 приведены сравнительные ближайшие и отдаленные результаты лучевого и химиолучевого лечения больных ранними и метастатическими формами рака пищевода, полученные в ходе исследований, проводившихся в различные годы.

Интересным и теоретически обоснованным выглядит использование при химиолучевом лечении рака пищевода одновременно нескольких лекарственных препара-

ратов, обладающих выраженным радиомодифицирующим действием – таких, как 5-фторурацил как синхронизатор клеточного цикла и производные платины. Используя известные свойства 5-фторурацила как синхронизатор клеточного цикла, его применяют перед началом лучевого воздействия в течение нескольких дней. Под воздействием этого препарата клетки, находящиеся в разных фазах клеточного цикла, тормозят перед вступлением в фазу S и затем вместе достигают фазы митоза, где они наиболее радиочувствительны. Усиление и синергизм повреждения опухолевых клеток от сочетанного действия на них радиации и 5-фторурацила достигается из-за его повышенной цитотоксичности в фазе синтеза ДНК, когда опухолевая клетка является наиболее радиорезистентной. Усиливают противоопухолевый эффект этого комплекса производные платины, которые лучше вводить сразу после лучевого воздействия. Они не только оказывают цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки, но и ингибируют репарацию сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений, увеличивая резорбцию опухоли. Кроме того, производные платины снижают количество межклеточного метионина. При таком последовательном сочетании лучевой терапии, 5-фторурацила и цисплатина можно использовать дозы лекарственных препаратов и радиации меньше, чем терапевтические, и при этом достигать сопоставимого или более высокого противоопухолевого эффекта.

Подтверждением эффективности изученного и наиболее рационального на сегодня варианта химиолучевого лечения больных раком пищевода (сочетание радиотерапии с 5-фторурацилом и цисплатином) является многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в 1985-1991 гг. Cooper J.S. et al. [7] в США (исследование RTOG 85-01). Его результаты окончательно убедили онкологов в перспективности химиолучевого метода лечения больных раком пищевода, в результате чего этот вид консервативного лечения стал использоваться наиболее часто. В этом исследовании 134 больным проводи-

лось химиолучевое лечение: СОД 50Гр за 25 фракций в течение 5 недель, цисплатин внутривенно вводили в первый день, 5-фторурацил в дозе 1000мг/м² с 1-го по 4-й дни на 1-й, 5-й, 8-й, и 11-й неделях химиолучевого лечения. 62 больных получили только лучевую терапию в СОД 64 Гр за 32 фракции, в течение 6,5 недель. 5-летняя выживаемость в группе химиолучевого лечения составила 26% по сравнению с 0% в группе лучевой терапии. В обеих группах прогрессирование заболевания было наиболее распространенной причиной смерти больных, однако среди больных, получавших химиолучевое лечение, оно отмечено у 34/134(26%). А во 2-й группе у 23/62(37%) пациентов. При дальнейшем наблюдении за больными раком пищевода выявлен 8-летний показатель выживаемости, равный 22% среди пациентов, которым проведено химиолучевое лечение (Cooper J.S.) Однако следует отметить, что уровень острых и угрожающих осложнений среди пациентов, получавших химиолучевое лечение, был значительно выше (10%), чем в группе самостоятельной лучевой терапии (2%). Результаты исследования указали на необходимость поиска методов и средств, снижающих токсичность совместного действия радиации и лекарственных препаратов.

Coia L.R. et al. [6] изучил результаты различных видов лечения рака пищевода в 63 институтах у 400 больных в период 1992-1994 гг. Исследование выявило статистически достоверное преимущество химиолучевого лечения по сравнению с только лучевой терапией по показателям 2-летней выживаемости (39 и 20,6%) и местному прогрессированию 30 и 57,9% соответственно.

В стремлении улучшить результаты лечения по сравнению с достигнутыми RTOG 85-01 Minsky et al. [12] в рамках протокола RTOG 94-05 провели рандомизированное сравнительное изучение результатов лечения 236 пациентов с локализованным раком пищевода. Одна группа пациентов получила химиолучевое лечение в достаточно высокой дозе (64,8 Гр) и 4 ежемесячных курса фторурацила и цисплатина, другая – лучевую терапию в СОД 50,4 Гр. Хи-

Таблица 2

Сравнительные результаты лучевого и химиолучевого лечения больных раком пищевода

Авторы, год публикации	Годы исследования	Число больных		СОД ДЛТ, Гр	Химиотерапия	Выживаемость, %							
		ДЛТ	ХЛТ			1 год		2 года		5 лет		Медиана, мес.	
						ДЛТ	ХЛТ	ДЛТ	ХЛТ	ДЛТ	ХЛТ	ДЛТ	ХЛТ
Roussel A. et al., 1989	1983-1984	111	110	60	Цисплатин	31	47	16	20	-	-	7,8	10,5
Araujo K. et al., 1991	1982-1985	31	28	50	5-Фторурацил, Митомидин, Блеомидин	55	64	22	38	6	16	13	17
Slabber C.F. et al., 1998	1991-1995	36	34	50	Цисплатин, 5-Фторурацил	20	28	0	0	-	-	4,7	5,6
Cooper J.S. et al., 1999	1986-1990	62	61	64-70	5-Фторурацил, Цисплатин	34	52	10	36	0	20	9,3	14,1

миотерапию проводили одновременно с лучевой терапией РОД 1,8Гр, включающей 5-фторурацил 1000мг/м² в виде 24-часовой в/венной инфузии в течение 4 дней и цисплатин 75 мг/м² в 1-й день. Несмотря на планируемый набор 298 пациентов, это исследование было закрыто в 1999 г., после того промежуточный анализ показал, что статистически маловероятно какое-либо существенное улучшение результатов лечения при использовании лучевого лечения в высокой дозе. Различия по медиане выживаемости (13,0 и 18,0 мес.), 2-летняя выживаемость (31 и 40%), локорегионарным рецидивам и прогрессированию процесса (56 и 52%), были статистически недостоверны. Авторы рекомендуют как стандарт СОД 50,4 Гр при проведении интенсивной химиолучевой терапии у больных раком пищевода [12].

Проведенный Crehanje G. et al. [9] многофакторный анализ химиолучевого лечения 387 больных раком пищевода выявил наиболее значимый фактор, влияющий на общую выживаемость, им оказался объем опухоли более 100 см³.

Заключая этот раздел, следует отметить, что химиолучевая терапия в настоящее время является стандартом лечения неоперабельных больных раком пищевода. Однако высокая токсичность и риск опасных для жизни осложнений не позволяет применить данный вид лечения у ослабленных больных раком пищевода с наличием выраженных сопутствующих заболеваний.

Пред- и послеоперационная лучевая терапия

На протяжении последних десятилетий остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения пред- и (или) послеоперационной лучевой терапии или химиолучевой терапии. Сомнению в основном подвергается целесообразность использования предоперационной лучевой терапии у пациентов с первоначально резектабельными новообразованиями. Лучевая терапия показана в послеоперационном периоде у больных раком пищевода, если операция носила паллиативный характер (позитивный край, метастазы в регионарные лимфоузлы и др.).

Пред- и послеоперационная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия не способна улучшить результаты оперативного лечения. Общее состояние больных после перенесенной тяжелой операции и наличие сопутствующей патологии затрудняет проведение системной терапии и может быть одним из объяснений ее неудовлетворительных результатов (18,3). Однако основной причиной низкой эффективности является резистентность опухолевых клеток рака пищевода к используемым лекарственным препаратам [3].

Целью предоперационной химиотерапии у операбельных больных является уменьшение размеров опухоли и создания условий для выполнения операции меньшего объема, а также воздействия на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания [3].

Kelsen et al. [10] представил результаты лечения 440 больных плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода (54% пациентов), которые получали хирургическое лечение или хирургическое в сочетании с предоперационной химиотерапией (3 курса комбинацией цисплатина и инфузией 5-фторурацила (Kelsen et al.) В группе предоперационной химиотерапии после радикальной резекции опухоли дополнительно проводили еще 2 курса подобной терапии послеоперационно. Медиана продолжительности жизни в группе оперативного лечения составила 16,1 мес. в группе предоперационной химиотерапии – 14,5 мес. В обеих группах 3-летняя выживаемость составила 26%. Частота местных рецидивов составила в группе оперативного лечения 32%, в группе предоперационной химиотерапии 31%. Следует отметить низкую эффективность комбинации цисплатина и инфузии 5-фторурацила в данном исследовании, что, вероятно, и послужило основной причиной негативных результатов [3].

Проведен мета-анализ результатов всех исследований, сравнивающих эффективность предоперационной химиотерапии и оперативного лечения в самостоятельном варианте [11]. Проанализированы результаты лечения 2051 больного раком пищевода. В группе предоперационной химиотерапии частота объективного эффекта колебалась в разных исследованиях от 15 до 60%, полная регрессия опухоли, подтвержденная морфологически, отмечена у 4-7% больных, что сочеталось с достоверным увеличением продолжительности жизни. Предоперационная химиотерапия умеренно повышает частоту выполнения радикальных резекций, но приводит к повышению послеоперационной летальности (на 3,4%) и осложнений.

Следует признать, что современная предоперационная химиотерапия резектабельного рака пищевода пока не способна существенным образом изменить прогноз и улучшить результаты оперативного лечения больного [3].

Предоперационная химиолучевая терапия

Химиолучевая терапия преследует цель увеличить частоту противоопухолевого эффекта первичной опухоли и локорегиональных метастазов за счет добавления лучевой терапии и уничтожения отдаленных метастазов за счет проведения системной химиотерапии. Все это направлено на улучшение результатов оперативного лечения больных.

Мета-анализ результатов лечения 1116 больных показал, что проведение предоперационной химиолучевой терапии больным резектабельным раком пищевода позволяет достичь морфологически полной регрессии опухоли у 21% больных (что существенно больше по сравнению с предоперационной химиотерапией в самостоятельном варианте), уменьшает риск развития местного рецидива на 64% и риск смерти от прогрессирования опухоли на 34% по сравнению с группой оперативного лечения [17].

Таким образом, предоперационная химиолучевая терапия становится все более популярным методом лечения больных операбельным раком пищевода [3].

В рандомизированном исследовании, проведенном в Германии, лечение получили 172 больных плоскоклеточным раком пищевода T3-4N0-2M0, которым на первом этапе провели 3 курса химиотерапии комбинацией FLEP (лейковорин 300мг/м², 5-фторурацил 500мг/м², эпопозид 100мг/м² и цисплатин 30 мг/м² 1-3 дни каждые 3 недели), а затем в группе оперативного лечения проводили химиолучевую терапию комбинацией PE (цисплатин и эпопозид) на фоне лучевой терапии РОД 2Гр до СОД 40 Гр, через 3 недели после окончания облучения выполняли операцию [15]. В группе химиолучевой терапии химиотерапия комбинацией PE проводилась на фоне лучевой терапии, суммарная доза которой составила 65Гр. В группе оперативного лечения операции подверглось 62 больных. Основная причина отказа от хирургического вмешательства связана с выраженным эффектом или прогрессированием процесса. Из 62 оперативных вмешательств радикальная резекция была выполнена у 51 (82%) больного, у 17 (33%) из них была обнаружена полная резорбция опухоли. Послеоперационная летальность составила 11%. Медиана продолжительности жизни в группе оперативного лечения и химиотерапии существенно не отличалась и составляла 16,4 и 14,9 мес., 2-летняя выживаемость – 40 и 35% соответственно. Проведенный многофакторный анализ определил ответ на проведенную индукционную химиотерапию в качестве фактора, предсказывающего прогноз. У больных с объективным эффектом 2-летняя выживаемость составила 50% независимо от проведенного лечения впоследствии. А больным с отсутствием эффекта от химиотерапии выполнено хирургическое лечение, которое в 32% случаях оказалось радикальным.

Эффективность химиолучевого лечения, отказ от операции стали предметом исследования FFCD9102 [5]. Проведен анализ лечения 455 больных с резектабельной опу-

холью пищевода T3-4N0-2M0, которым проведены 2 цикла 5-фторурацила + цисплатин (Д1-5, 22-26) и лучевую терапию (46 Гр за 4,5 недели). При достижении полного или частичного эффекта и не было противопоказаний к хирургическому лечению, больных рандомизировали на 2 группы: 1-я группа операция; 2-я группа – 3 цикла химиотерапии 5-фторурацил + цисплатин + лучевая терапия СОД 20 Гр. После проведения первого этапа лечения у 259 из 455 (56,9%) констатирован лечебный эффект, и они были рандомизированы для последующего лечения. Медиана продолжительности жизни (1-я группа – 17,7 мес., 2-я группа – 19,3мес.) и 2-летняя выживаемость (34 и 40% соответственно) в обеих группах существенно не различались. Авторы делают вывод, что у больных с эффектом (полный и частичный клинический эффект) на фоне проведения химиолучевой терапии можно отказаться от выполнения операции и продолжить химиолучевое лечение.

Основываясь на результаты этих двух важнейших исследований, Тюляндин С.А. [3] предложил следующий алгоритм лечения больных операбельным раком пищевода. На первом этапе всем больным проводится 2-3 курса химиотерапии с включением препаратов платины с последующей оценкой клинического эффекта. Регистрация клинического эффекта является свидетельством чувствительности опухоли к противоопухолевым препаратам. В этом случае можно отказаться от операции и провести химиолучевую терапию. При минимальном клиническом эффекте или отсутствии его показана попытка оперативного лечения.

Предложенная тактика лечения несомненно требует дальнейшего совершенства за счет внедрения новых, более эффективных противоопухолевых препаратов и совершенствования лучевой терапии за счет новых технологий планирования и реализации лучевой терапии – таких как конформная лучевая терапия, с модуляцией интенсивности и др., позволяющих минимизировать лучевую нагрузку на соседние с опухолью структуры.

Литература

1. Алиев Б.М., Хадыров Х.Б., Кондратьева Н.Ф. Сравнительная оценка лучевого и химиолучевого лечения рака пищевода // Мед. радиология. – 1990. – №4. – С.24-27.
2. Киселева Е.С., Зимина Е.С. Рак пищевода. Лучевая терапия злокачественных опухолей // Руководство для врачей. Под редакцией Е.С.Киселевой. М., Медицина. 1996. – С.193-208.
3. Тюляндин С.А. Рациональная тактика лечения операбельного рака пищевода. // Материалы X Российской Онкологической конференции. Москва. 23-24 ноября 2006. – С.85-87.
4. Al-Sarraf M., Martz K. and Herskovic A. et al. Progres report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer // An intergroup study. J.Clin.Oncol. – 1997. – Vol.15. – P.277-284.
5. Bedenne L., Michel P., Bouche J.P. et al. Randomized phase 111 trial in locally advanced esophageal cancer radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD9102) // Proc. ASCO. – 2002. – P.21-130a.
6. Coia L.R., Minsky B.D. and John M.J. et al. The evaluation and treatment of patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: Results of the 1992 – 1994 Patterns of Care Study // Cancer. – 1999. – Vol.85. – P.2499-2505.
7. Cooper J.S., Guo M.D. and Hershovic A. et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) // JAMA. – 1999. – Vol.281. – P.1623-1627.
8. Enzinger P.C., Mayer R.J. Esophageal Cancer // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol.349. – P.2241-2252.
9. Grehan G., Bosset M., Lorchel F. et al. Tumor volume as predictive determinant on survival in esophageal cancer treated chemoradiotherapy // Radiother. Oncol. – 2004. – Vol.73, Suppl.1. – P.168.

10. *Kelsen D.P., Ginsberg R., Pajak T.F. et al.* Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer // *N.Engl.J.Med.* – 1998. – Vol.339. – P.1979-1980.
11. *Maltbaner R., Fenlon D.* Preoperative chemotherapy for respectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. – Oxford: Update Software.
12. *Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. et al.* INT 0123 (RTOG 94-05) phase 111 trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standart-dose radiation therapy // *J. Clinical Oncol.* – 2002. – Mar.20. – P.1167-1174.
13. *Nemoto K., Matsumto Y.,Yamakawa M. et al.* Treatment of superficial esophageal cancer by external radiotherapy alone: results of a multi-institutional experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol., Phys.* – 2000. – Vol.46(4). – P.921-925.
14. *Sykes A.J., Burt P.A., Slevin N.J. et al.* Radical radiotherapy for carcinoma of the esophagus; an effective alternative to surgery // *Radiother. Oncol.* – 1998. – Vol.48. – P.15-21.
15. *Stabi M., Stuchke M., Lebman N. et al.* Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.2310-2317.
16. *Sugabara S., Ohara K., Okumura T. et al.* Patterns of initial failure of esophageal cancer following radiotherapy // *Nippon Igaki Hoshasen Gakkai Zasshi.* – 1999. – Vol.59 (13). – P.754-759.
17. *Urschel J.D., Vasan H.A.* meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer // *Amer. J. Surg.* – 2003. – Vol.185. – P.538-543.
18. *Van Meerten E.,Van der Gaast A.* Systemic treatment for oesophageal cancer // *Europ. J. Cancer.* – 2005. – Vol.41. – P.664-672.