DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.329:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

© *Е.А. Тонеев[1,2], Н.В. Деньгина[1], Е.П. Анохина[1], Н.Д. Крымзалова[2], Д.В. Глумнушина[2]*

Сравнение двух режимов одновременной химиолучевой терапии по схемам CROSS и FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода: одноцентровое когортное исследование с использованием псевдорандомизации

[1]Государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Российская Федерация

© *Evgeny A. Toneev[1,2], Natalia V. Dengina[1], Ekaterina P. Anokhina[1], Natalia D. Krymzalova[2], Daria V. Glumnushina[2]*

Comparison of Two Concurrent Chemoradiotherapy Approaches Using the CROSS and FOLFOX Regimens in Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Cohort Study with Propensity Score Matching

[1]State Healthcare Institution Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, the Russian Federation
[2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, the Russian Federation

Введение. Химиолучевая терапия рака грудного отдела пищевода является одним из наиболее распространенных подходов в мультимодальном лечении. Данные о применении режима FOLFOX в составе одновременной химиолучевой терапии в настоящий момент крайне ограничены.

Цель. Сравнить переносимость лечения, непосредственные клинические результаты, патоморфологический ответ у оперированных пациентов и отдаленные онкологические исходы при использовании CROSS и FOLFOX.

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное когортное исследование включены 132 пациента, получавшие CROSS (n = 104) или FOLFOX (n = 28) с последующей оценкой возможности хирургического этапа. Для уменьшения систематического смещения выполнено сопоставление по индексу склонности (*propensity score matching*) в соотношении 1:2. Проанализированы 84 сопоставленных пациента: 56 в группе CROSS и 28 в группе FOLFOX. Оценивали завершенность химиолучевой терапии, нежелательные явления, клинический полный ответ, частоту выполнения хирургического этапа, патоморфологический регресс по шкале Mandard, общую и безрецидивную выживаемость.

Результаты. Все пациенты завершили запланированный курс химиолучевой терапии. Хирургический этап выполнен у 23 из 56 (41,1 %) пациентов группы CROSS и 11 из 28 (39,3 %) группы FOLFOX (p = 1,000); клинический полный ответ зарегистрирован у 17,9 % в обеих группах. Различия патоморфологического регресса у оперированных пациентов статистически незначимы (p = 0,364). Нейтропения 1–2-й степени наблюдалась у 32,1 и 14,3 %, 3–4-й степени — у 10,7 и 0 % соответственно, фебрильной нейтропении не было. Различия негематологической токсичности статистически незначимы. Медиана общей выживаемости

Introduction. Chemoradiotherapy is one of the most widely used approaches in the multimodal treatment of thoracic esophageal cancer. Evidence on FOLFOX as part of concurrent chemoradiotherapy remains very limited.

Aim. To compare treatment tolerability, immediate clinical outcomes, pathological response in operated patients, and long-term oncological outcomes between the CROSS and FOLFOX regimens.

Materials and Methods. This single-center observational cohort study included 132 patients receiving CROSS (n = 104) or FOLFOX (n = 28), followed by assessment for surgery. Propensity score matching (1:2) was performed to reduce systematic bias. The matched analysis included 84 patients: 56 receiving CROSS and 28 receiving FOLFOX. Outcomes included chemoradiotherapy completion, adverse events, clinical complete response, surgery rate, Mandard tumor regression grade, overall survival, and disease-free survival.

Results. All patients completed the planned chemoradiotherapy course. Surgery was performed in 23/56 (41.1 %) patients in the CROSS group and 11/28 (39.3 %) in the FOLFOX group (p = 1.000). A clinical complete response was achieved in 17.9 % of patients in both groups. Pathological regression among operated patients did not differ significantly (p = 0.364). Grade 1–2 neutropenia occurred in 32.1 and 14.3 % of patients, and grade 3–4 neutropenia in 10.7 % and 0 %, respectively. No febrile neutropenia was observed. Differences in non-hematologic toxicity were not statistically significant. Median overall survival was 15.2 and 23.5 months (log-rank p = 0.241), and

составила 15,2 и 23,5 мес. (*log-rank* p = 0,241), безрецидивной выживаемости у оперированных пациентов — 5,1 и 27,5 мес. соответственно (*log-rank* p = 0,126). В многофакторном анализе режим лечения не был независимым фактором общей или безрецидивной выживаемости.

Заключение. Статистически значимых различий онкологических исходов между CROSS и FOLFOX не выявлено. Нейтропения численно чаще наблюдалась при CROSS. Отсутствие статистической значимости не доказывает эквивалентность режимов. FOLFOX может рассматриваться как клинически приемлемый вариант одновременной химиолучевой терапии у больных плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода, однако полученные данные требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях.

Ключевые слова: рак пищевода; плоскоклеточный рак пищевода; химиолучевая терапия; CROSS; FOLFOX; неоадъювантное лечение

Для цитирования: Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., Крымзалова Н.Д., Глумнушина Д.В. Сравнение двух режимов одновременной химиолучевой терапии по схемам CROSS и FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода: одноцентровое когортное исследование с использованием псевдорандомизации. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1106-1115.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

disease-free survival among operated patients was 5.1 and 27.5 months, respectively (log-rank p = 0.126). In multivariable analysis, the treatment regimen was not an independent predictor of either survival outcome.

Conclusion. No statistically significant differences in oncological outcomes were found between the CROSS and FOLFOX regimens. Neutropenia was numerically more frequent with CROSS. The absence of statistical significance does not establish equivalence. FOLFOX may be considered a clinically acceptable concurrent chemoradiotherapy option for patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. However, these findings require confirmation in larger prospective studies.

Keywords: esophageal cancer; esophageal squamous cell carcinoma; chemoradiotherapy; CROSS; FOLFOX; propensity score matching; neoadjuvant treatment

For Citation: Evgeny A. Toneev, Natalia V. Dengina, Ekaterina P. Anokhina, Natalia D. Krymzalova, Daria V. Glumnushina. Comparison of Two Concurrent Chemoradiotherapy Approaches Using the CROSS and FOLFOX Regimens in Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Cohort Study with Propensity Score Matching. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 00–00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

✉ Контакты: Тонеев Евгений Александрович, e.toneev@inbox.ru

Введение

Рак пищевода характеризуется неблагоприятным прогнозом, а выбор предоперационной стратегии определяется гистологическим вариантом опухоли, ее локализацией, стадией заболевания и общим функциональным статусом пациента [1, 2]. Протокол CROSS является одним из наиболее изученных вариантов неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) [3–6]. Режим ХЛТ с использованием схемы химиотерапии (ХТ) FOLFOX рассматривается как возможная альтернатива, однако прямых сравнительных исследований этих режимов немного [7–10]. Вместе с тем данные о сравнении CROSS и FOLFOX в составе одновременной ХЛТ при плоскоклеточном раке пищевода в условиях клинической работы Российской Федерации остаются крайне ограниченными, что определяет актуальность настоящего исследования. Целью работы было сравнить переносимость, непосредственные результаты, патоморфологический ответ и отдаленные онкологические исходы после ХЛТ с использованием режима CROSS и лучевой терапии с химиотерапией FOLFOX у больных с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное когортное исследование 132 пациентов, получивших одновременную ХЛТ по схемам CROSS (n = 104) или FOLFOX (n = 28).

Критериями включения были: возраст 18 лет и старше, морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак грудного отдела пищевода, отсутствие отдаленных метастазов на момент начала лечения, проведение одновременной ХЛТ по схеме CROSS или FOLFOX с последующей оценкой возможности хирургического этапа, а также наличие данных о завершенности лечения, токсичности, клиническом ответе и последующем наблюдении. Критериями невключения были: аденокарцинома пищевода или пищеводно-желудочного перехода, опухоль шейного отдела пищевода, наличие отдаленных метастазов, проведение паллиативной лучевой терапии, использование иных схем химиотерапии, предшествующее противоопухолевое лечение по поводу рака пищевода, отсутствие данных для оценки клинического ответа или отдаленных исходов.

Первичное стадирование включало эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ–КТ при наличии клинических показаний и технической доступности. Эндоскопическое ультразвуковое исследование выполнялось выборочно и не являлось обязательным методом стадирования в данной ретроспективной когорте. Решение о проведении ХЛТ принималось на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта. Одновременную ХЛТ с радикальной целью проводили пациентам, функциональное состояние которых позволяло выполнить запланированную комбинированную программу, функциональный статус не являлся критерием выбора между режимами CROSS и FOLFOX.

После завершения ХЛТ всем пациентам проводилось рестадирование с оценкой клинического ответа, функционального статуса и возможности хирургического этапа. Решение о хирургическом лечении принималось на мультидисциплинарном консилиуме с учетом резектабельности опухоли, общего состояния пациента, операционно-анестезиологического риска, наличия или отсутствия прогрессирования заболевания, а также согласия пациента на операцию. При выявлении клинического полного ответа часть пациентов отказывалась от хирургического этапа в пользу строгого динамического наблюдения. Таким образом, хирургический этап рассматривался как возможный компонент радикальной тактики после ХЛТ, но его выполнение зависело от результатов рестадирования и клинического состояния пациента.

Для уменьшения систематических различий между группами рассчитывали вероятность назначения FOLFOX (*propensity score*) методом бинарной логистической регрессии с включением пола, возраста, индекса массы тела, клинической стадии и индекса коморбидности Чарлсона. Применяли оптимальное сопоставление (*optimal matching*) 1:2 с точным соответствием по полу и клинической стадии, без замены и фиксированного калипера. Баланс оценивали по абсолютным стандартизованным различиям (*standardized mean differences*, SMD) ковариат до и после PSM; |SMD|<0,1 считали показателем хорошего баланса. Дополнительно оценивали перекрытие распределений *propensity score*. После сопоставления в анализ вошли 84 пациента: 28 в группе FOLFOX и 56 в группе CROSS. Лучевую терапию проводили дистанционным фотонным облучением с разовой очаговой дозой 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 45–50,4 Гр. Использовали 3D-конформное или IMRT-планирование с учетом дозиметрических ограничений для легких, сердца и спинного мозга. Локализацию опухоли в грудном отделе пищевода учитывали при контурировании объема облучения; она не определяла выбор режима химиотерапии. Принципы планирования, разовая доза и диапазон суммарной дозы были едиными для обеих групп. При CROSS назначали паклитаксел 50 мг/м² и карбоплатин AUC 2 один раз в неделю на фоне лучевой терапии. При FOLFOX назначали оксалиплатин 85 мг/м² в первый день, лейковорин 200 мг/м² — в первый и второй дни, 5-фторурацил 400 мг/м² — болюсно в первый день с последующей 46-часовой инфузией 2400 мг/м²; всего два курса с интервалом две недели на фоне лучевой терапии. Оценивали завершенность лечения, нежелательные явления по CTCAE 5.0, клинический ответ по RECIST 1.1 и данным метаболического ответа по ПЭТ–КТ, патоморфологический ответ у оперированных пациентов по шкале Mandard, общую и безрецидивную выживаемость. Общую выживаемость рассчитывали во всей сопоставленной когорте от начала лечения до смерти от любой причины или последнего наблюдения. Безрецидивную выживаемость (DFS) рассчитывали только у оперированных пациентов от даты операции до рецидива или смерти; неоперированных пациентов в этот анализ не включали. Административная дата отсечки — 01.01.2026. Медиану продолжительности наблюдения рассчитывали отдельно для каждой группы обратным методом Каплана — Майера.

Статистические расчеты выполняли с использованием программного обеспечения StatTech v.4.8.11 (ООО «Статтех», Россия), а также среды R (версия 4.4.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики, характеристики опухолевого процесса и параметры лучевой терапии сопоставленных групп представлены в табл. 1, 2.

После сопоставления статистически значимых различий по cT и cN не выявлено. Полное соответствие достигнуто по полу и клинической стадии (|SMD| = 0); для индекса массы тела |SMD| не превышало 0,1. Остаточные различия сохранялись по возрасту (|SMD| = 0,24) и индексу Чарлсона (|SMD| = 0,37), поэтому полного баланса ковариат достичь не удалось. Все пациенты завершили запланированную ХЛТ. Нежелательные явления представлены в табл. 3.

Нейтропения 1–2-й степени численно чаще регистрировалась при CROSS; нейтропения 3–4-й степени отмечена только в этой группе. Межгрупповые различия не достигли статистической значимости. Фебрильной нейтропении не было. Негематологические нежелательные явления преимущественно соответствовали легкой и умеренной степени; значимых различий по их частоте не выявлено (табл. 3).

Хирургический этап был выполнен у 23 из 56 (41,1 %) пациентов группы CROSS и у 11 из 28 (39,3 %) группы FOLFOX (p = 1,000). Тридцатидневная послеоперационная летальность составила 4 из 23 случаев (17,4 %) в группе CROSS и 0 из 11 случаев (0 %) в группе FOLFOX, статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,280).

Хирургический этап не выполнен у 50 пациентов: 33 в группе CROSS и 17 в группе FOLFOX. Основными причинами отказа от хирургического вмешательства были низкие функциональные резервы и высокий операционно-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в сопоставленных группах

Показатели	Категории	Вид лечения		p-value
		CROSS (n = 56)	FolFox (n = 28)	
Пол, абс. (%)	женский	12 (21,4 %)	6 (21,4 %)	1,000
	мужской	44 (78,6 %)	22 (78,6 %)	
Возраст, M (SD)		62,43 (8,18)	60,79 (6,76)	0,362
ИМТ, Me [IQR]		23,50 [20,68; 25,95]	22,23 [18,89; 25,85]	0,310
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	нет гипертензии	17 (30,4 %)	5 (17,9 %)	0,295
	есть гипертензия	39 (69,6 %)	23 (82,1 %)	
ХСН, абс. (%)	ХСН0	39 (69,6 %)	21 (75,0 %)	0,798
	ХСН1	17 (30,4 %)	7 (25,0 %)	
ИБС, абс. (%)	нет	43 (76,8 %)	23 (82,1 %)	0,779
	есть	13 (23,2 %)	5 (17,9 %)	
СД, абс. (%)	есть	12 (21,4 %)	4 (14,3 %)	0,561
	нет	44 (78,6 %)	24 (85,7 %)	
Курение, абс. (%)	нет	21 (37,5 %)	8 (28,6 %)	0,473
	да	35 (62,5 %)	20 (71,4 %)	
Индекс Чарлсона, Me [IQR]		5,00 [4,00; 5,00]	5,00 [5,00; 6,00]	0,124

ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь.

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients in the matched groups

Variable	Category	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p-value
Sex, n (%)	Female	12 (21.4 %)	6 (21.4 %)	1,000
	Male	44 (78.6 %)	22 (78.6 %)	
Age, years, mean (SD)		62,43 (8,18)	60.79 (6.76)	0.362
BMI, kg/m², median [IQR]		23,50 [20,68; 25,95]	22.23 [18.89; 25.85]	0.310
Hypertension, n (%)	Absent	17 (30.4 %)	5 (17.9 %)	0,295
	Present	39 (69.6 %)	23 (82.1 %)	
Chronic heart failure, n (%)	Absent	39 (69.6 %)	21 (75.0 %)	0,798
	Present	17 (30.4 %)	7 (25.0 %)	
Ischemic heart disease, n (%)	Absent	43 (76.8 %)	23 (82.1 %)	0,779
	Present	13 (23.2 %)	5 (17.9 %)	
Diabetes mellitus, n (%)	Present	12 (21.4 %)	4 (14.3 %)	0,561
	Absent	44 (78.6 %)	24 (85.7 %)	
Smoking, n (%)	No	21 (37.5 %)	8 (28.6 %)	0,473
	Yes	35 (62.5 %)	20 (71.4 %)	
Charlson Comorbidity Index, median [IQR]		5,00 [4,00; 5,00]	5.00 [5.00; 6.00]	0.124

BMI, body mass index; CHF, chronic heart failure; IHD, ischemic heart disease; DM, diabetes mellitus; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

анестезиологический риск, прогрессирование либо клинический полный ответ с отказом пациента от операции в пользу строгого динамического наблюдения. У оперированных пациентов значимых различий в распределении степеней регресса по Mandard не выявлено (p = 0,364). TRG1 зарегистрирован у семи из 11 больных группы FOLFOX (63,6 %) и у восьми из 23 группы CROSS (34,8 %); TRG4-5 — у шести из 23 пациентов группы CROSS (26,1 %) и ни у одного пациента группы FOLFOX. Эти наблюдения имеют описательный характер ввиду малого числа оперированных больных. Ассоциации режима лечения и исходных характеристик с отдаленными результатами оценены в многофакторном анализе (табл. 4).

В многофакторной Cox-регрессионной модели режим лечения не являлся независимым фактором, ассоциированным с общей или безрецидивной выживаемостью. Для общей выживаемости статистически значимыми факторами были стадия III–IV по сравнению со

Таблица 2. Характеристики опухолевого процесса и параметры лучевой терапии в сопоставленных группах

Показатели	Категории	Вид лечения		p-value
		CROSS (n = 56)	FolFox (n = 28)	
cT, абс. (%)	cT2	22 (39,3 %)	16 (57,1 %)	0,230
	cT3	33 (58,9 %)	11 (39,3 %)	
	cT4	1 (1,8 %)	1 (3,6 %)	
cN, абс. (%)	N0	20 (35,7 %)	11 (39,3 %)	0,603
	N1	14 (25,0 %)	9 (32,1 %)	
	N2	22 (39,3 %)	8 (28,6 %)	
Протяженность опухоли, M (SD)		51,38 (21,91)	71,79 (29,66)	< 0,001

Table 2. Tumor characteristics and radiotherapy parameters in the matched groups

Variable	Category	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p-value
cT category, n (%)	cT2	22 (39.3 %)	16 (57.1 %)	0.230
	cT3	33 (58.9 %)	11 (39.3 %)	
	cT4	1 (1.8 %)	1 (3.6 %)	
cN category, n (%)	cN0	20 (35.7 %)	11 (39.3 %)	0.603
	cN1	14 (25.0 %)	9 (32.1 %)	
	cN2	22 (39.3 %)	8 (28.6 %)	
Tumor length, cm, mean (SD)		51.38 (21.91)	71.79 (29.66)	< 0.001

cT, clinical primary tumor category; cN, clinical regional lymph node category; SD, standard deviation

Таблица 3. Нежелательные явления при проведении одновременной химиолучевой терапии в сопоставленных группах

Показатель	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p
Нейтропения 1–2-й степени	18 (32,1 %)	4 (14,3 %)	0,114
Нейтропения 3–4-й степени	6 (10,7 %)	0 (0,0 %)	0,172
Фебрильная нейтропения	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–
Применение Г-КСФ	5 (8,9 %)	0 (0,0 %)	0,164
Тошнота ≥ 1-й степени	23 (41,1 %)	18 (64,3 %)	0,064
Тошнота ≥ 2-й степени	6 (10,7 %)	2 (7,1 %)	0,713
Рвота ≥ 1-й степени	15 (26,8 %)	4 (14,3 %)	0,272
Лучевой эзофагит ≥ 1-й степени	29 (51,8 %)	15 (53,6 %)	1,000
Лучевой эзофагит ≥ 2-й степени	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	1,000
Лучевой дерматит ≥ 1-й степени	26 (46,4 %)	12 (42,9 %)	0,819
Лучевой дерматит ≥ 2-й степени	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	1,000
Стоматит ≥ 1-й степени	17 (30,4 %)	10 (35,7 %)	0,629
Стоматит ≥ 2-й степени	2 (3,6 %)	2 (7,1 %)	0,598

Степень токсичности оценивали по CTCAE 5.0; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Table 3. Adverse events during concurrent chemoradiotherapy in the matched groups

Variable	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p-value
Grade 1–2 neutropenia	18 (32.1 %)	4 (14.3 %)	0.114
Grade 3–4 neutropenia	6 (10.7 %)	0 (0.0 %)	0.172
Febrile neutropenia	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	–
G-CSF administration	5 (8.9 %)	0 (0.0 %)	0.164
Grade ≥ 1 nausea	23 (41.1 %)	18 (64.3 %)	0.064
Grade ≥ 2 nausea	6 (10.7 %)	2 (7.1 %)	0.713
Grade ≥ 1 vomiting	15 (26.8 %)	4 (14.3 %)	0.272
Grade ≥ 1 radiation esophagitis	29 (51.8 %)	15 (53.6 %)	1.000
Grade ≥ 2 radiation esophagitis	1 (1.8 %)	0 (0.0 %)	1.000
Grade ≥ 1 radiation dermatitis	26 (46.4 %)	12 (42.9 %)	0.819
Grade ≥ 2 radiation dermatitis	1 (1.8 %)	0 (0.0 %)	1.000
Grade ≥ 1 stomatitis	17 (30.4 %)	10 (35.7 %)	0.629
Grade ≥ 2 stomatitis	2 (3.6 %)	2 (7.1 %)	0.598

Toxicity was graded according to CTCAE version 5.0. G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

стадиями I–II и индекс массы тела; индекс коморбидности Чарлсона демонстрировал пограничную ассоциацию. В модели выживаемости без прогрессирования (DFS) статистически значимых независимых предикторов выявлено не было, что требует осторожной интерпретации с учетом малого числа оперированных пациентов и ограниченного числа событий. Медиана времени наблюдения, рассчитанная обратным методом Каплана — Майера, составила 52,4 мес. в группе CROSS и 28,2 мес. в группе FOLFOX.

Таблица 4. Многофакторный анализ факторов, ассоциированных с общей и безрецидивной выживаемостью

Переменная	OS: HR (95 % ДИ), p	DFS: HR (95 % ДИ), p
Лечение: FOLFOX vs CROSS	0,67 (0,37–1,21), p = 0,180	0,42 (0,14–1,29), p = 0,130
Возраст, на 1 год	1,03 (0,99–1,07), p = 0,171	1,06 (0,99–1,15), p = 0,115
Пол: мужской vs женский	1,43 (0,71–2,87), p = 0,313	3,04 (0,75–12,39), p = 0,120
Стадия III–IV vs I–II	1,77 (1,03–3,04), p = 0,039	2,50 (0,89–6,97), p = 0,081
ИМТ, на 1 кг/м^2	0,93 (0,87–0,99), p = 0,030	1,00 (0,87–1,16), p = 0,950
Индекс Чарлсона, баллы	1,26 (1,00–1,57), p = 0,050	1,19 (0,76–1,85), p = 0,447

Анализ DFS выполнен у оперированных пациентов; ИМТ — индекс массы тела.

Table 4. Multivariable analysis of factors associated with overall and disease-free survival

Variable	OS: HR (95% CI), p-value	DFS: HR (95% CI), p-value
Treatment: FOLFOX vs. CROSS	0,67 (0,37–1,21), p = 0,180	0,42 (0,14–1.29), p = 0,130
Age, per 1-year increase	1,03 (0,99–1,07), p = 0,171	1,06 (0,99–1,15), p = 0,115
Sex: male vs. female	1,43 (0,71–2,87), p = 0.313	3,04 (0,75–12,39), p = 0,120
Stage III–IV vs. I–II	1,77 (1,03–3,04), p = 0,039	2,50 (0,89–6,97), p = 0,081
BMI, per 1 kg/m² increase	0,93 (0,87–0,99), p = 0,030	1,00 (0,87–1,16), p = 0,950
Charlson Comorbidity Index, per 1-point increase	1,26 (1,00–1,57), p = 0,050	1,19 (0,76–1,85), p = 0,447

DFS analysis was performed in operated patients. BMI, body mass index.

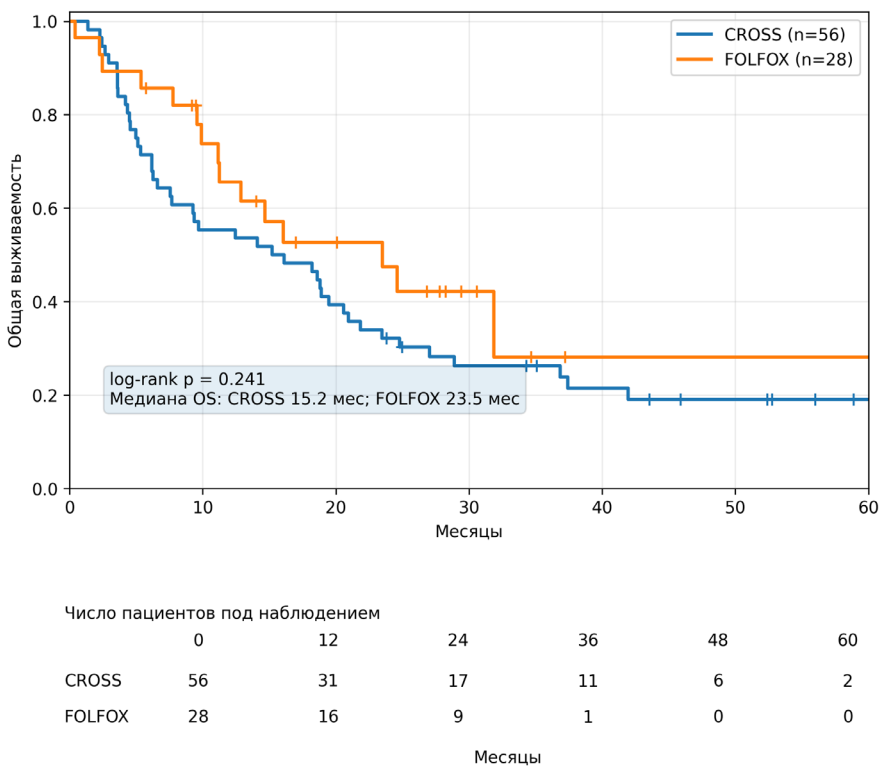


Рис. 1. Общая выживаемость во всей сопоставленной когорте
Fig. 1. Overall survival in the entire matched cohort

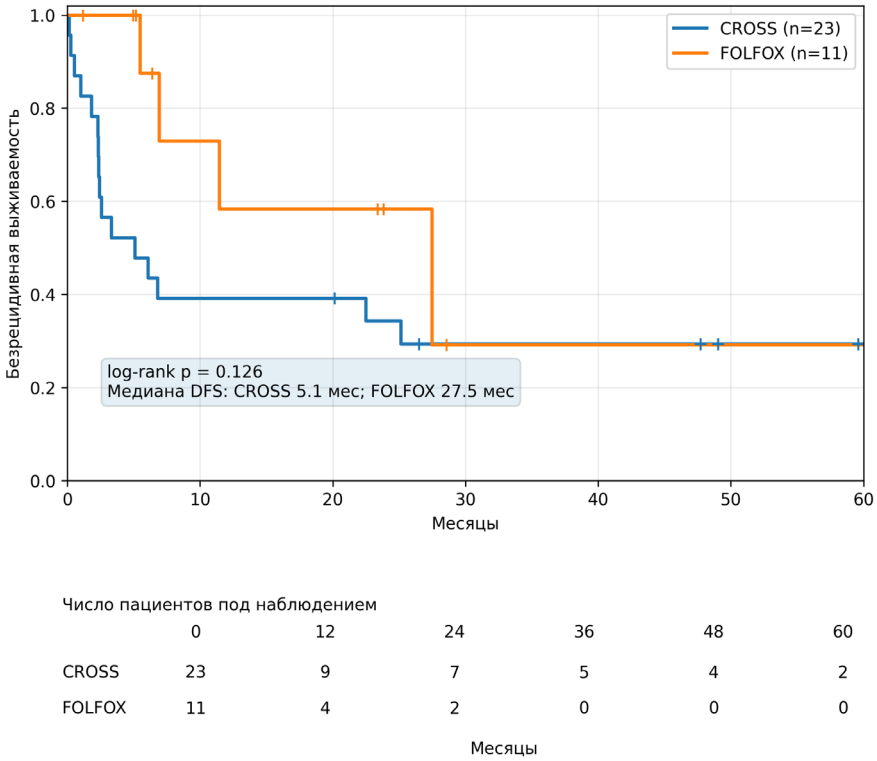


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у оперированных пациентов
Fig. 2. Disease-free survival in operated patients

Медиана общей выживаемости составила 15,2 мес. в группе CROSS и 23,5 мес. в группе FOLFOX, статистически значимых различий между группами не выявлено (*log-rank* p = 0,241).

Медиана безрецидивной выживаемости составила 5,1 мес. в группе CROSS и 27,5 мес. в группе FOLFOX. Статистически значимых различий между группами не получено (*log-rank* p = 0,126). Низкая медиана DFS в группе CROSS у оперированных пациентов обусловлена тем, что в качестве события учитывали не только рецидив, но и смерть без предшествующего документированного рецидива. Среди 16 событий DFS рецидив был первым событием у семи пациентов, смерть без зарегистрированного рецидива у девяти. Часть летальных исходов относилась к раннему послеоперационному периоду и была связана с хирургическими осложнениями.

Обсуждение

В представленном одноцентровом исследовании после сопоставления групп методом *propensity score matching* статистически значимых различий между CROSS и ХЛТ с использованием FOLFOX по основным клиническим и онкологическим исходам у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода не выявлено. Все пациенты завершили запланированный курс ХЛТ, частота клинического полного ответа и выполнения хирургического этапа была сходной. Нейтропения численно чаще регистрировалась при CROSS, причем случаи 3–4-й степени отмечались только в этой группе. По негематологической токсичности статистически значимых различий не установлено. Эти результаты следует рассматривать с учетом небольшого объема выборки и особенностей отбора пациентов для операции.

CROSS остается одним из наиболее изученных режимов неоадъювантной ХЛТ при резектабельном плоскоклеточном раке пищевода [4, 11]. При десятилетнем наблюдении преимущество ХЛТ с последующей операцией сохранялось: общая выживаемость составила 38 против 25 % после только хирургического лечения [5]. Однако исходное исследование включало отобранных пациентов 18–75 лет, со статусом ECOG ≤ 2 и потерей массы тела ≤ 10 %, что ограничивает распространение его результатов на более широкую популяцию. В исследовании H. Wang и соавт. с участием 3301 пациента расширение критериев CROSS не сопровождалось увеличением частоты полного патоморфологического ответа и радикальных операций, но было связано с более высокой частотой послеоперационных осложнений (61,8 против 58,3 %) и летальности (4,6 против 3,2 %) [12]. Последующий анализ той же группы показал связь худшей общей выживаемости прежде всего с возрастом

старше 75 лет, потерей массы тела более 10 % и менее благоприятным статусом ECOG [13]. Метаанализ Z. Liang и соавт., объединивший семь рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 1372 пациентов, подтвердил преимущество неоадъювантной ХЛТ перед ХТ по выживаемости, полному патоморфологическому ответу и частоте R0-резекций, одновременно показав более высокую послеоперационную летальность и частоту нежелательных явлений ≥ 3-й степени [14]. Следовательно, при оценке альтернатив CROSS необходимо учитывать как противоопухолевую эффективность, так и переносимость лечения и результаты хирургического этапа.

Данные о применении FOLFOX в сочетании с лучевой терапией при раке пищевода ограничены. Среди опубликованных работ значительную часть составляют исследования специально отобранных больных, которым противопоказан цисплатин, либо пациентов, получавших самостоятельную радикальную ХЛТ. В нашей когорте после ХЛТ предусматривалась оценка возможности операции, однако хирургический этап был выполнен менее чем у половины пациентов каждой группы. Это обстоятельство необходимо учитывать при сопоставлении собственных результатов с литературными данными о неоадъювантном лечении.

В РКИ T. Conroy и соавт. при самостоятельной радикальной ХЛТ местнораспространенного рака пищевода FOLFOX не улучшал выживаемость без прогрессирования по сравнению с 5-фторурацилом и цисплатином: медианы составили 9,7 и 9,4 мес. соответственно (ОР 0,93; p = 0,64). Вместе с тем при FOLFOX наблюдалось меньше летальных исходов, связанных с непереносимостью лечения (1 против 6), и реже повышался уровень креатинина [7]. В последующих небольших исследованиях применения FOLFOX при плоскоклеточном раке пищевода также были получены удовлетворительные результаты [10, 15]. В ретроспективной работе M. Yada и соавт. оценивали радикальную ХЛТ с FOLFOX у 15 пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода и противопоказаниями к цисплатину. Несмотря на неблагоприятный профиль больных (медиана возраста — 72,5 года), все завершили два курса FOLFOX и запланированную лучевую терапию; полный клинический ответ зарегистрирован в 40,0 % случаев, а шестимесячная общая выживаемость составила 85,7 % [8]. Эти публикации подтверждают возможность применения режима в изученных клинических ситуациях, но не дают окончательного ответа о его сравнительной эффективности как компонента неоадъювантной ХЛТ. Различия показаний и последующей лечебной тактики ограничивают прямое сравнение с нашей когортой.

Статистически значимых различий по общей выживаемости и безрецидивной выживаемости у оперированных пациентов не выявлено; в многофакторных моделях режим ХЛТ также не был независимым фактором этих исходов. Однако отсутствие статистической значимости не доказывает эквивалентность или не меньшую эффективность FOLFOX по сравнению с CROSS. Исследование имело ретроспективный дизайн и ограниченный объем выборки и не было спланировано для проверки не меньшей эффективности. Отдельной осторожности требует оценка безрецидивной выживаемости, проведенная только в небольшой подгруппе оперированных больных с ограниченным числом событий.

Частота TRG1 у оперированных пациентов была численно выше при FOLFOX: семь из 11 (63,6 %) против восьми из 23 (34,8 %) при CROSS. TRG4–5 в группе FOLFOX не наблюдались. Однако статистически значимых различий в распределении степеней регресса по Mandard не выявлено (p = 0,364). Поэтому результаты оценки патоморфологического ответа имеют описательный характер и требуют подтверждения в более крупной выборке. В систематическом обзоре и метаанализе C. Gaber и соавт., включившем 84 исследования и 6451 пациента с неметастатическим раком пищевода, частота полного патоморфологического ответа после неоадъювантной ХЛТ при плоскоклеточном раке составляла 32 % (95 %-ный ДИ: 26–39 %), после неоадъювантной ХТ 9 % (95 %-ный ДИ: 6–14 %) [16]. Эти данные характеризуют выраженность ответа на ХЛТ, однако сами по себе не позволяют судить о преимуществах отдельных режимов в нашей когорте.

Прямое сопоставление частоты полного ответа также ограничено различиями режимов ХЛТ и доз лучевой терапии в исследованиях, включенных в метаанализ.

Основные ограничения исследования — это ретроспективный одноцентровый дизайн, небольшая группа FOLFOX и малое число оперированных пациентов. PSM не обеспечил полного баланса ковариат: сохранялись остаточные различия по возрасту (|SMD| = 0,24) и индексу коморбидности Чарлсона (|SMD| = 0,37). Нельзя исключить остаточное смешение, не устраненное сопоставлением и многофакторной корректировкой. Это ограничивает оценку самостоятельного влияния режима ХЛТ и требует осторожности при интерпретации наблюдаемых различий. Вместе с тем исследование отражает результаты лечения пациентов с потенциально резектабельным плоскоклеточным раком пищевода в повседневной клинической практике.

Полученные результаты поддерживают дальнейшее изучение FOLFOX в составе ХЛТ. Для определения его места в лечении плоскоклеточного рака пищевода необходимы многоцентровые проспективные исследования с достаточной статистической мощностью и стандартизированными критериями отбора пациентов.

Заключение

1. В сопоставленной одноцентровой когорте статистически значимых различий между CROSS и FOLFOX по основным клиническим и онкологическим исходам не выявлено. Все пациенты завершили запланированную ХЛТ.

2. Нейтропения 1–2-й степени численно чаще отмечалась при CROSS, а 3–4-й степени — только в этой группе; различия не достигли статистической значимости. Частота TRG1 была численно выше при FOLFOX, однако распределение степеней регресса значимо не различалось. Ретроспективный дизайн, остаточный дисбаланс групп и небольшая хирургическая подгруппа ограничивают выводы: результаты не доказывают эквивалентность режимов или преимущество одного из них.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом, протокол № 5 от 1 июня 2022 г.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision) and was approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 5, 1 June 2022).

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Тонеев Е.А. — концепция исследования, сбор и анализ клинического материала, написание текста;
Деньгина Н.В. — дизайн исследования, интерпретация данных и редактирование;
Анохина Е.П., Крымзалова Н.Д. — сбор материала, обзор литературы и подготовка рукописи;
Глумнушина Д.В. — статистический анализ и интерпретация результатов.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' Contribution
The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.
Toneev E.A. — study concept, clinical data collection and analysis, manuscript drafting;
Dengina N.V. — study design, data interpretation and editing;
Anokhina E.P., Krymzalova N.D. — data collection, literature review and manuscript preparation;
Glumnushina D.V. — statistical analysis and interpretation of the results.
All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., et al. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(5): 84-95.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95. [Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., et al. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(5): 84-95.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95 (In Rus)].
3. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Мартынов А.А., et al. Хирургическое и комплексное лечение больных раком грудного отдела пищевода в региональном онкологическом центре. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 65(5): 579-588.-DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588. [Toneev E.A., Pikin O.V., Martynov A.A., et al. Surgical and multimodality treatment of patients with cancer of the thoracic esophagus in the regional oncology center. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya= Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023; 65(5): 579-588.-DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588 (In Rus)].
4. van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B., et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2074-2084.-DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
5. Eyck B.M., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18): 1995-2004.-DOI: 10.1200/JCO.20.03614.
6. van Laarhoven H., Verhoeven R.H.A., van Berge Henegouwen M., et al. Real-world outcomes of the CROSS regimen in patients with resectable esophageal or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: a nationwide cohort study in the Netherlands. *EClinicalMedicine*. 2025; 80: 103067.-DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.103067.
7. Conroy T., Galais M.P., Raoul J.L., et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial.

Lancet Oncol. 2014; 15(3): 305-314.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.

8. Yada M., Yamamoto S., Honma Y., et al. Retrospective analysis of definitive chemoradiotherapy with FOLFOX in patients with esophageal cancer intolerant to cisplatin. *In Vivo*. 2024; 38(2): 761-766.-DOI: 10.21873/invivo.13499.
9. Kadono T., Yamamoto S., Hirose T., et al. Safety and short-term efficacy of preoperative FOLFOX therapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma who are ineligible for cisplatin. *Esophagus*. 2023; 20(1): 109-115.-DOI: 10.1007/s10388-022-00951-4.
10. Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Шагдалеев Р.Ф., et al. Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX. *Медицинский совет*. 2024; 18(21): 62-69.-DOI: 10.21518/ms2024-527. [Toneev E.A., Dengina N.V., Shagdaleev R.F., et al. The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen. *Meditsinskiy Sovet= Medical Council*. 2024; 18(21): 62-69.-DOI: 10.21518/ms2024-527 (In Rus)].
11. Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., et al. Результаты химиолучевого лечения рака грудного отдела пищевода в режиме CROSS. *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 24(3): 103-113.-DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113. [Toneev E.A., Dengina N.V., Anokhina E.P., et al. Results of chemoradiotherapy with CROSS regimen for middle third esophageal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2025; 24(3): 103-113.-DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113 (In Rus)].
12. Wang H.H., de Heer E.C., Hulshoff J.B., et al. Effect of extending the original CROSS criteria on tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer patients: a national multicenter cohort analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(7): 3951-3960.-DOI: 10.1245/s10434-020-09372-y.
13. Wang H.H., Nolte I.M., Verhoeven R.H.A., et al. Impact of extending the original criteria in the Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer followed by Surgery Study (CROSS) regimen on treatment outcome in locally advanced esophageal cancer patients. *ESMO Open*. 2025; 10(5): 105098.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.105098.
14. Liang Z., Chen T., Li W., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer: an updated meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2024; 103(3): e36785.-DOI: 10.1097/MD.0000000000036785.
15. Shiraishi K., Okada M., Yamamoto S., et al. The efficacy and safety of FOLFOX therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 8031.-DOI: 10.1038/s41598-025-92657-7.
16. Gaber C.E., Sarker J., Abdelaziz A.I., et al. Pathologic complete response in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2024; 13(4): e7076.-DOI: 10.1002/cam4.7076.

Поступила в редакцию / Received / 05.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 11.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Александрович Тонеев / Evgeny A. Toneev / ORCID ID: 0000-0001-8590-2350; eLibrary SPIN: 2236-3277.

Наталья Владимировна Деньгина / Natalia V. Dengina / ORCID ID: 0000-0002-6608-2745.

Екатерина Павловна Анохина / Ekaterina P. Anokhina / ORCID ID: 0000-0002-8121-4654.

Наталия Дмитриевна Крымзалова / Natalia D. Krymzalova / ORCID ID: 0009-0001-0777-0142.

Дарья Валериевна Глумнушина / Daria V. Glumnushina / ORCID ID: 0009-0000-3679-7187.