

*М. И. Давыдов, А. С. Аллахвердян, А. Г. Перевощиков,  
А. Б. Германов, И. С. Стилиди, В. С. Мазурин,  
В. А. Кузьмичев, А. В. Хлебнов*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ**

*НИИ клинической онкологии*

Неoadъювантная химиотерапия кардиоэзофагеального рака не нашла широкого применения в нашей стране, хотя зарубежные исследователи отмечают высокую эффективность этого метода [2, 6—8].

Перспективным является применение предоперационной регионарной химиотерапии. Об этом свидетельствует опыт зарубежных исследователей [5, 10—12]. По их данным, предоперационная регионарная химиотерапия способствует значительному увеличению продолжительности жизни больных кардиоэзофагеальным раком и удлинению безрецидивного интервала при местно-распространенных опухолях. Применение предоперационной регионарной химиотерапии позволяет повысить 5-летнюю выживаемость до 32,2—57,9%.

Высокую эффективность предоперационной регионарной химиотерапии кардиоэзофагеального рака подтверждают морфологические исследования операционного материала [2—4, 9, 11]. Авторы отмечают выраженные патоморфологические изменения в опухолях, наступающие после неoadъювантной химиотерапии. Однако изучение лекарственного патоморфоза у данной категории больных, как правило, носит ограниченный и несистематизированный характер, что не всегда позволяет объективно оценить эффективность проведенного лечения. Также не исследована зависимость отдаленных результатов лечения от выраженности лечебного патоморфоза.

Основываясь на собственном клиническом опыте, мы изучили особенности и выраженность морфологических изменений в опухоли у больных кардиоэзофагеальным раком после предоперационной регионарной полихимиотерапии, а также зависимость 3-летних результатов лечения от степени выраженности лечебного патоморфоза.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 129 больных кардиоэзофагеальным раком, получивших хирургическое и комбинированное лечение в 1988—1992 гг.

Хирургическое лечение проведено 84 больным, комбинированное с предоперационной регионарной химиотерапией — 45. Комбинированное лечение проводилось больным с гистологически подтвержденным диагнозом до начала лечения.

Все больные находились в IIIA и IIIB стадиях развития процесса. В группах больных, получавших хирургическое и комбинированное лечение, IIIA стадия выявлена у 56 и у 53%, а IIIB стадия — у 44 и 47% пациентов соответственно. Во всех случаях оперативные вмешательства были расценены как радикальные.

В зависимости от распространенности опухоли выполняли проксимальную резекцию желудка и нижнегрудного отдела пищевода либо гастрэктомию с интраплевральным формированием соответственно

*M. I. Davydov, A. S. Allahverdian, A. G. Perevoschikov,  
A. B. Germanov, I. S. Stilidi, V. S. Mazurin,  
V. A. Kuzmichev, A. V. Khlebnov*

## **MORPHOLOGICAL AND CLINICAL EFFICACY EVALUATION OF PREOPERATIVE REGIONAL POLYCHEMOTHERAPY IN CANCER OF THE ESOPHAGUS AND CARDIA**

*Research Institute of Clinical Oncology*

Neoadjuvant chemotherapy of cancer of the esophagus and cardia is not widely used in this country though found highly efficient by foreign oncologists [2,6-8].

The preoperative regional chemotherapy is a promising modality. This is proved by the experience of foreign investigators [5,10-12]. They show that the preoperative regional chemotherapy increases considerably life time of patients with cancer of the esophagus and cardia and disease-free survival in cases with locally advanced lesions. The preoperative regional chemotherapy increases the 5-year survival upto 32.2-57.9%.

The high efficacy of the preoperative regional chemotherapy is also confirmed by morphological study of operative specimens [2-4,9,11]. The authors report of marked pathomorphological changes in the tumors as a result of neoadjuvant chemotherapy.

However, the study of drug pathomorphosis in the category of patients in question as a rule is limited and occasional, and therefore cannot give objective evidence of efficacy of the treatment undertaken. Relationship of late treatment results and degree of therapeutic pathomorphosis has not been studied yet either.

Basing on our clinical experience we studied characteristics and degree of morphological changes in tumors of patients with cancer of the esophagus and cardia after preoperative regional chemotherapy, as well as relationship of 3-year follow-up results and degree of therapeutic pathomorphosis.

**Materials and Methods.** We analyzed treatment results in 129 patients with cancer of the esophagus and cardia receiving surgical and combined treatment during 1988-1992.

Surgery was performed in 84 and combined treatment including preoperative regional chemotherapy in 45 cases. Combined treatment was given to the patients with diagnosis of cancer of the esophagus and cardia verified histologically prior to treatment.

All the patients had stage IIIA and IIIB stage disease. Stage IIIA disease was detected in 56% and 53%, stage IIIB - in 44% and 47% patients of the groups receiving surgical and combined treatment, respectively. Radical surgery was performed in all the cases.

The surgery consisted of proximal resection of the stomach and lower thoracic esophageal segment or gastrectomy with intrapleural esophagogastric or esophagointestinal anastomosis. In all the cases radical surgery was supplemented with wide upper abdominal and mediastinal lymph node dissection. The surgery was performed via a left abdominothoracotomy.

Regional chemotherapy was given by transfemoral catheterization of the celiac axis (after Seldinger). The drug intra-arterial administration using dispensers was started on the day of catheter insertion according to the following schedule: 5-fluorouracil (USSR) 1000 mg/m<sup>2</sup> over 6 h,

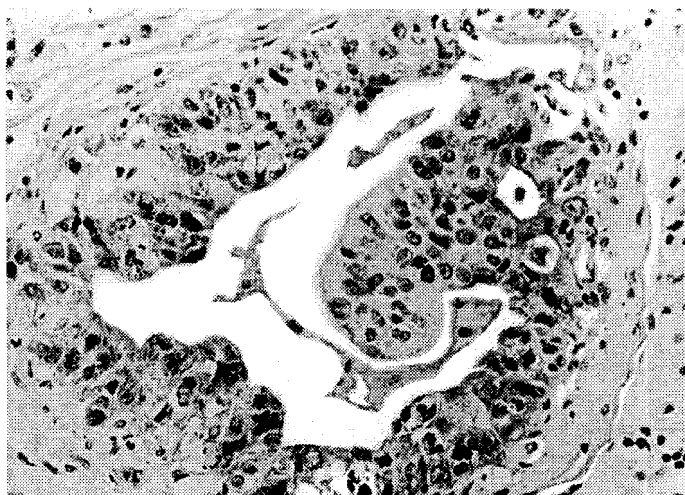


Рис. 1. Высокодифференцированная аденокарцинома: начальные некробиотические изменения в отдельных раковых клетках; I степень лечебного патоморфоза. x 160. Здесь и на рис. 2—6 окраска гематоксилин-эозином.

Fig.1. Highly differentiated adenocarcinoma. There are initial necrobiotic changes in single cancer cells. Grade I therapeutic pathomorphosis. x 160.

Here and in figs. 2 through 6 hematoxylin-eosin staining.

пищеводно-желудочному и пищеводно-тонкокишечному анастомозу. Во всех случаях при радикальных операциях выполняли расширенную лимфодиссекцию верхнего этажа брюшной полости и средостения. Больных оперировали левосторонним абдоминалоракальным доступом.

Для проведения регионарной химиотерапии катетеризировали чревный ствол аорты через правую бедренную артерию (по Сельдингеру). Внутриаптериальное введение химиопрепаратов начинали в день установки катетера с помощью дозаторов по следующей схеме: 5-фторурацил (СССР) по 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 6 ч в 1, 2 и 3-й дни лечения; платидиам (ЧССР) 120 мг/м<sup>2</sup> в течение 6 ч после гипергидратации в 4-й день.

Согласно программе исследования 35 больных были оперированы через 5—7 сут после окончания химиотерапии, а 9 — через 15—17 сут. Одна больная оперирована через 6 ч после окончания химиотерапии по витальным показаниям в связи с начавшимся кровотечением из опухоли.

Для оценки степени повреждения опухоли использовали основные морфологические критерии, предложенные Г. А. Лавниковой [1].

**Результаты и обсуждение.** При светооптическом изучении материала, полученного от больных кардиоэзофагеальным раком, обнаружено, что в 64,4% (29 больных) случаев опухоль имела строение аденокарциномы различной степени дифференцировки, в 17,8% (8 больных) обнаружен перстневидноклеточный рак, в 6,7% (3 больных) — плоскоклеточный рак с признаками ороговения или без них, в 6,7% (3 больных) — недифференцированный рак и у 1 больного (2,9%) — железисто-плоскоклеточный рак.

Гистологическое исследование операционного материала показало, что у 19 (42,2%) больных после проведенной регионарной химиотерапии обнаружена I степень повреждения опухоли. Ее верификация представляет наибольшие трудности из-за наблюдаемых в большинстве нелеченых новообразований спонтанных регрессивных изменений [1]. Среди морфологических находок, характерных для этой степени патоморфоза в опухоли, следует отметить появление в единичных раковых клетках начальных некробиотических изменений в

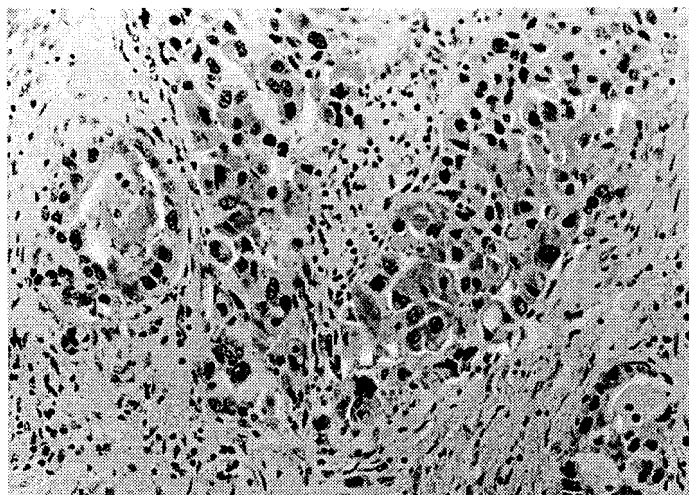


Рис. 2. Аденокарцинома: участки дискомплексации железисто-подобных структур на отдельные группы раковых клеток; II степень лечебного патоморфоза. x 200.

Fig.2. Adenocarcinoma. There are areas of discomplexation of gland-like structures into separate groups of cancer cells. Grade II therapeutic pathomorphosis. x 200.

days 1, 2 and 3; platidium (CSSR) 120 mg/m<sup>2</sup> over 6 h following hyperhydration on day 4.

According to the protocol of the study 35 patients underwent surgery at 5 to 7 days and 9 patients at 15 to 17 days following chemotherapy cessation. One patient was operated on at 6 h after chemotherapy was ceased by vital indications due to tumor hemorrhage.

Tumor damage was assessed by morphological criteria proposed by G.A.Lavnikova [1].

**Results and Discussion.** Light-optic study of specimens from the patients with cancer of the esophagus and cardia discovered adenocarcinoma with different degrees of differentiation in 64.4% (29 cases), signet-ring cell carcinoma in 17.8% (8 cases), squamous cell carcinoma in 6.7% (3 cases), undifferentiated carcinoma in 6.7% (3 cases), and acinar squamous cell carcinoma in 2.9% (1 case).

Histological study of operative specimens found grade I tumor damage after regional chemotherapy in 19 (42.2%) patients. Its verification is rather difficult due to spontaneous regressive changes in many untreated tumors [1]. Of the morphological findings characteristic of this degree of tumor pathomorphosis we should like to mention occurrence in single cancer cells of initial necrobiotic changes as cytoplasm lightening, nucleus polymorphism with karyoplasm hyperchromia and unclear-cut karyolemma outlines at some regions. There were solitary abnormal cell forms with cytological signs of dystrophic changes (fig.1). Tumor histoarchitectonics was preserved and the above-mentioned changes were detected by comparison of the postoperative and prechemotherapy bioptic specimens.

The grade I pathomorphosis signs were discovered in 41.4% (12/29) of adenocarcinomas, 62.5% (5/8) of squamous cell carcinomas, and 66.5% (2/3) of undifferentiated carcinomas (table 1).

Grade II pathomorphosis was identified in 16 (35.6%) patients. The changes were mainly focal and as a rule more

Таблица 1

Лечебный патоморфоз в опухоли при кардиоэзофагеальном раке  
Therapeutic pathomorphosis in cancer of the esophagus and cardia

Table 1

| Гистологическое строение опухоли           |                                          | Степень лечебного патоморфоза     |           |          |         | Всего больных |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|----------|---------|---------------|
|                                            |                                          | I                                 | II        | III      | IV      |               |
| Аденокарцинома дифференцированная          | Differentiated adenocarcinoma            | 1                                 | 4         | —        | —       | 5 (11,1)      |
| Аденокарцинома умеренно дифференцированная | Moderately differentiated adenocarcinoma | 6                                 | 5         | —        | —       | 11 (24,4)     |
| Аденокарцинома низкодифференцированная     | Poorly differentiated adenocarcinoma     | 5                                 | 2         | 6        | —       | 13 (28,9)     |
| Перстневидноклеточный рак                  | Signet-ring cell carcinoma               | 5                                 | 3         | —        | —       | 8 (17,8)      |
| Плоскоклеточный ороговевающий рак          | Squamous cell keratinous carcinoma       | —                                 | —         | 1        | —       | 1 (2,2)       |
| Плоскоклеточный неороговевающий рак        | Squamous cell non-keratinous carcinoma   | —                                 | —         | 2        | 1       | 3 (6,7)       |
| Железисто-плоскоклеточный рак              | Acinar squamous cell carcinoma           | —                                 | 1         | —        | —       | 1 (2,2)       |
| Недифференцированный рак                   | Undifferentiated carcinoma               | 2                                 | 1         | —        | —       | 3 (6,7)       |
| Итого...                                   | Total...                                 | 19 (42,2)                         | 16 (35,6) | 9 (20,0) | 1 (2,2) | 45 (100)      |
| Tumor histology                            |                                          | I                                 | II        | III      | IV      | Total         |
|                                            |                                          | Therapeutic pathomorphosis degree |           |          |         | No. of cases  |

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках указано процентное соотношение.

Note. Here and in table 2 numbers in parentheses show percentage of patients.

виде просветления цитоплазмы, полиморфизма ядер с гиперхромией кариоплазмы и размытостью контуров кариолеммы на отдельных участках. Появляются также единичные уродливые клеточные формы с цитологическими признаками дистрофических изменений (рис. 1). В целом гистоархитектоника опухолей была сохранена, а наблюдаемые изменения были выявлены только после сравнительного анализа с биопсийным материалом, полученным до проведенной химиотерапии.

Вышеописанные признаки, относящиеся к I степени повреждения опухоли, были определены у 41,4% (12 из 29) больных с аденокарциномой, у 62,5% (5 из 8) — перстневидноклеточным раком и у 66,7% (2 из 3) — недифференцированным раком (табл. 1).

II степень лечебного патоморфоза была идентифицирована у 16 (35,6%) пациентов. Обнаруженные изменения имели преимущественно очаговый характер и, как правило, были более выражены в центральных отделах новообразований. Несмотря на то что паренхима опухоли в основном была сохранной, удалось обнаружить участки выраженной в различной степени дисконфлексии железистоподобных структур на отдельные группы раковых клеток (рис. 2), разделенные прослойкой соединительной ткани.

Следует отметить, что десмопластическая реакция стромы была более выражена в центральных отделах опухолей, где определялись единичные фокусы или скопления раковых клеток в состоянии некроза. В периферических отделах некоторых опухолей были также обнаружены железистые структуры с резко выраженными некробиотическими и дистрофическими изменениями раковых клеток. Наряду с наблюдаемым резким полиморфизмом и дистрофией паренхиматозных клеточ-

Таблица 2

Table 2

Зависимость 3-летней выживаемости от степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли  
Rate of 3-year survival with respect to degree of tumor therapeutic pathomorphosis

| Степень лечебного патоморфоза     | Число больных | Число больных, переживших срок наблюдения, годы |           |           |
|-----------------------------------|---------------|-------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                   |               | 1                                               | 2         | 3         |
| I                                 | 15 (45,5)     | 12                                              | 10        | 6         |
| II                                | 12 (36,4)     | 12                                              | 10        | 8         |
| III                               | 5 (15,1)      | 5                                               | 5         | 5         |
| IV                                | 1 (3,0)       | 1                                               | 1         | 1         |
| Всего ...<br>Total ...            | 33 (100)      | 30 (90,9)                                       | 26 (78,8) | 20 (60,6) |
| Therapeutic pathomorphosis degree | No. of cases  | 1                                               | 2         | 3         |
|                                   |               | No. of survivors of years                       |           |           |

marked in tumor center. In spite of the tumor parenchyma being mainly intact there were regions of discomplexation of gland-like structures into individual cancer cell groups (fig.2) separated by connective tissue.

It should be noted that the desmoplastic stromal reaction was more noticeable in central tumor portions which contained solitary foci or conglomerations of cancer cells in the state of necrosis. Peripheral segments of several tumors also contained glandular structures with clearly marked necrobiotic and dystrophic changes in cancer cells. Together with the polymorphism and dystrophy of tumor parenchymatous cell elements there were so called therapeutic forms (fig.3).

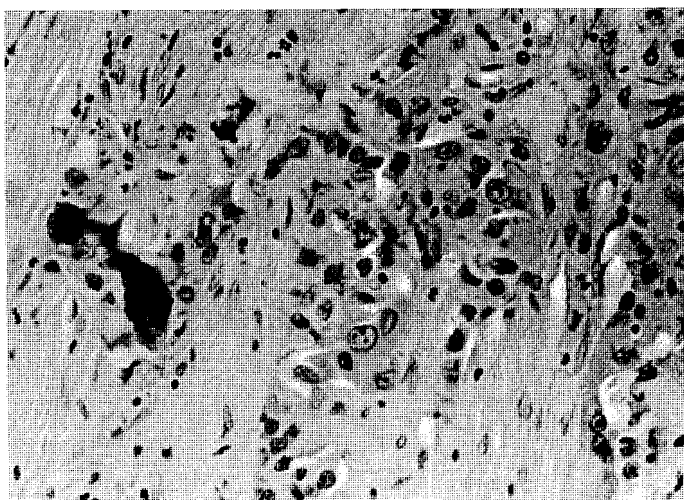


Рис. 3. Умеренно дифференцированная аденокарцинома: так называемые лечебные формы раковых клеток; II степень лечебного патоморфоза. x 250.

Fig. 3. Moderately differentiated adenocarcinoma. There are "therapeutic" cancer cell forms. Grade II therapeutic pathomorphosis. x 250.

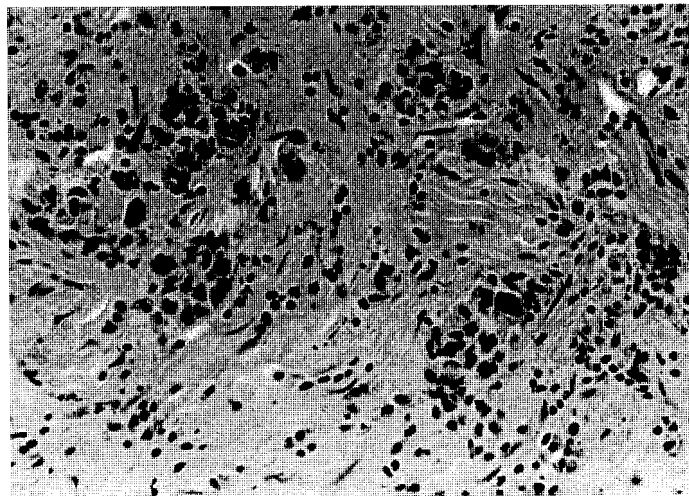


Рис. 4. Аденокарцинома: центральный отдел опухоли; группы единичных некротизированных раковых клеток среди фиброзированной стромы; III степень лечебного патоморфоза. x 200.

Fig. 4. Adenocarcinoma. Central segment. There are groups of necrotic cancer cells in the fibrous stroma. Grade III therapeutic pathomorphosis. x 200.

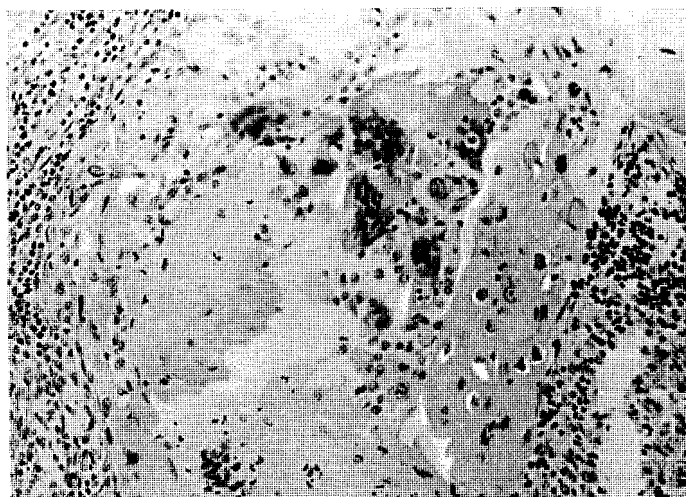


Рис. 5. Плоскоклеточный рак: гигантские многоядерные клетки рассасывания инородных тел; III степень лечебного патоморфоза. x 200.

Fig. 5. Squamous cell carcinoma. There are giant multinuclear cells from dissociation of foreign bodies. Grade III therapeutic pathomorphosis. x 200.

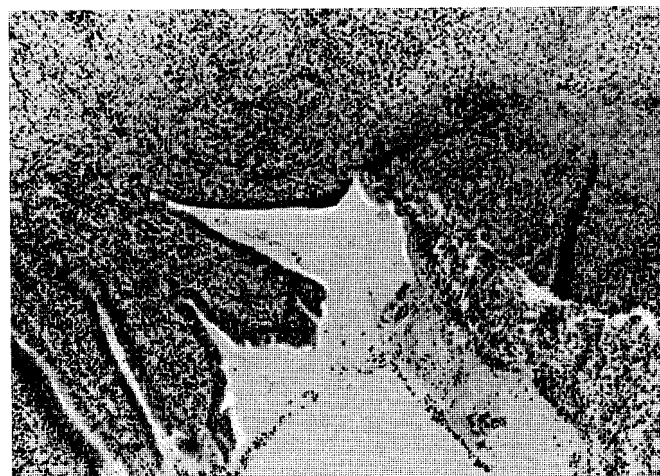


Рис. 6. Участок изъязвления в месте локализации опухоли: разрастание грануляционной ткани; IV степень лечебного патоморфоза. x 63.

Fig. 6. Ulcerated region in the place of the tumor. Growth of granulations. Grade IV therapeutic pathomorphosis. x 63.

ных элементов опухоли появляются также так называемые лечебные формы (рис. 3).

II степень повреждения опухоли зафиксирована у 37,9% (11 из 29) больных с аденокарциномой, у 3 из 8 (37,5%) больных перстневидноклеточным раком, у 1 больного недифференцированным раком (33,3%) и у единственного больного железисто-плоскоклеточным раком.

Лечебный патоморфоз III степени выявлен у 9 (20,0%) больных: у 6 больных с низкодифференцированной аденокарциномой и у 3 больных плоскоклеточным раком.

При исследовании отмечались обширные поля некротических масс (преимущественно в центральных отделах), среди которых определялись единичные комплексы рако-

Grade II tumor damage was discovered in 37.9% (11/29) of adenocarcinomas, 37.5% (3/8) of signet-ring cell carcinomas, in 33.3% (1) of undifferentiated carcinomas and in the only acinar squamous cell carcinoma.

Grade III therapeutic pathomorphosis was detected in 9 (20.0%) patients including 6 cases with poorly differentiated adenocarcinoma and 3 cases with squamous cell carcinoma.

The investigation discovered large necrotic areas (mainly in central sections) with solitary complexes of cancer cells showing marked necrobiotic and dystrophic changes. There also were cells with similar changes in peripheral segments of the tumors (fig. 4).

вых клеток с резко выраженными некробиотическими и дистрофическими изменениями. Клеточные элементы с подобными изменениями наблюдались также и в периферических участках изученных опухолей (рис. 4).

При исследовании опухолей больных плоскоклеточным раком на фоне выраженного стромального фиброза были обнаружены участки кератотических масс с прилежащими к ним гигантскими многоядерными клетками рассасывания инородных тел (рис. 5). В отдельных случаях отмечена выраженная лимфоидная и эозинофильная инфильтрация стромы опухолей.

Наиболее выраженные изменения в опухоли при кардиоэзофагеальном раке после химиотерапии, которые соответствовали IV степени лечебного патоморфоза, в наших наблюдениях выявлены при плоскоклеточном неороговевающем раке (1 наблюдение, больной оперирован через 5 дней после завершения химиотерапии). В этом случае в месте локализации опухоли выявлен участок изъязвления, покрытый гнойно-некротическими массами, с полным исчезновением паренхиматозных элементов опухоли и разрастанием грануляционной ткани (рис. 6). Имелись признаки умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной и эозинофильной инфильтрации. В качестве так называемых следов предшествующей опухоли можно рассматривать обнаруженные в серийных гистологических срезах гранулемы вокруг очагов некроза.

Таким образом, во всех 45 случаях кардиоэзофагеального рака мы наблюдали выраженные в той или иной степени изменения в морфологической структуре опухоли, обусловленные предоперационной регионарной химиотерапией. Результаты проведенного исследования показали, что наибольшей чувствительностью к лечению обладают плоскоклеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома.

Для изучения прогностической значимости лечебного патоморфоза в опухоли у больных кардиоэзофагеальным раком мы рассматриваем 3-летние результаты лечения больных, перенесших хирургическое или комбинированное лечение.

Больные после комбинированного лечения с регионарной предоперационной химиотерапией (33 человека) наблюдались в течение 3 лет. Из них 3 года и более прожили 20 человек. Таким образом, показатель 3-летней выживаемости в этой группе составляет  $60,6 \pm 8,5\%$ .

Для сравнения в группе хирургического лечения аналогичный показатель составил  $39,3 \pm 5,3$  (33 из 84 больных). Показатель 3-летней выживаемости в группе больных, получивших предоперационную регионарную химиотерапию, достоверно выше ( $t = 2,0$ ).

Использование предоперационной регионарной химиотерапии в качестве дополнения к хирургическим операциям, при которых выполняется расширенная лимфодиссекция верхнего этажа брюшной полости, по-видимому, и позволило достичь в этой группе больных значительно более высокой 3-летней выживаемости.

Анализ данных о выживаемости больных, получивших предоперационную регионарную химиотерапию, свидетельствует о важном прогностическом значении

The squamous cell carcinomas showed keratotic areas with adjacent giant multinuclear cells as a result of dissociation of foreign bodies against the background of marked stromal fibrosis (fig. 5). There was marked lymphoid and eosinophile infiltration of tumor stroma in some cases.

The most marked changes classified as grade IV pathomorphosis were observed after chemotherapy in one case with squamous cell carcinoma (the patient underwent surgery 5 days following chemotherapy). In the place of tumor we found an ulcerated area covered with pus and necrotic mass, complete disappearance of tumor parenchyma and growth of granulations (fig. 6). There were signs of moderate lymphoplasmocytic and eosinophile infiltration. So called tumor traces were represented by granulomas surrounding the necrotic foci as found in serial histological specimens.

Thus, all the 45 cases studied showed differently marked changes in tumor morphology related to preoperative regional chemotherapy. Squamous cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma demonstrated the greatest response to the treatment.

In order to assess prognostic value of therapeutic pathomorphosis in cancer of the esophagus and cardia we studied 3-year follow-up results in patients undergoing either surgery or combined treatment.

There were 33 patients followed up for 3 years after combined treatment including regional preoperative chemotherapy. Of them 20 patients survived 3 and more years. Thus, the 3-year survival in this group was  $60.6 \pm 8.5\%$ .

While in the surgical group the rate was  $39.3 \pm 5.3\%$  (33/84). The difference in the 3-year survival rates was statistically significant ( $t = 2.0$ ).

We think that it was preoperative regional chemotherapy as an adjunct to surgery consisting of wide upper abdominal lymph node dissection that accounted for the increase in the 3-year survival.

Analysis of survival data of the patients receiving preoperative regional chemotherapy proves the prognostic importance of degree of tumor therapeutic pathomorphosis (table 2). 6 ( $40.0 \pm 13.0\%$ ) of the 15 patients showing grade I pathomorphosis after preoperative regional chemotherapy survived 3 and more years. This characteristic was not significantly different as compared to the surgical group ( $t < 0.1$ ).

The 3-year survival in the grade II pathomorphosis patients was  $66.7 \pm 14.2\%$  (8/12).

All the 6 patients with grade III or IV pathomorphosis survived 3 years. The 3-year survival (100%) in this small group of patients was significantly higher ( $t < 8.0$ ) than in the surgical group.

The overall 3-year survival in the patients with marked therapeutic pathomorphosis (grade II-IV) was  $77.8 \pm 10.1\%$  (14/18), the difference being statistically significant ( $t < 3.0$ ) as compared with the surgical group.

Thus, the 3-year survival was considerably improved in the patients undergoing preoperative regional chemotherapy and demonstrating grade II-IV tumor patho-



степени выраженности лечебного патоморфоза в опухоли (табл. 2). Из 15 больных, у которых в опухоли после регионарной химиотерапии выявлен лечебный патоморфоз I степени, 3 года и более прожили 6 (40,0±13,0%). Этот показатель достоверно не отличается от такового в группе хирургического лечения ( $t < 0,1$ ).

При II степени лечебного патоморфоза в опухоли 66,7±14,2% (8 из 12) больных прожили более 3 лет.

Из 6 больных, у которых в опухоли выявлен патоморфоз III или IV степени, все пережили 3-летний срок. В этой небольшой группе больных 3-летняя выживаемость (100%) достоверно выше ( $t > 8,0$ ), чем в группе больных, получивших хирургическое лечение.

Общая 3-летняя выживаемость у больных с выраженным лечебным патоморфозом (II—IV степени) составляет 77,8±10,1% (14 из 18). Этот показатель также достоверно выше ( $t > 3,0$ ), чем в группе хирургического лечения.

Таким образом, достоверное улучшение показателя 3-летней выживаемости нами отмечено у тех больных из группы с предоперационной регионарной химиотерапией, у которых в опухоли выявлены признаки, характерные для лечебного патоморфоза II—IV степени. Можно сделать вывод, что лучших отдаленных результатов лечения следует ожидать у больных, радикально оперированных после регионарной химиотерапии кардиоэзофагеального рака, в опухоли которых выявлены признаки лечебного патоморфоза II—IV степени, причем 3-летняя выживаемость прямо пропорциональна степени выраженности лечебного патоморфоза.

**Выводы.** В результате проведенного морфологического исследования операционных препаратов 45 больных кардиоэзофагеальным раком, получивших предоперационную регионарную химиотерапию, можно сделать следующие выводы:

— предоперационная регионарная химиотерапия кардиоэзофагеального рака во всех случаях вызывает выраженный в различной степени лечебный патоморфоз в опухоли;

— наиболее чувствительны к используемой предоперационной химиотерапии плоскоклеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома.

Изучение результатов 3-летней выживаемости этой категории больных в связи с данными о степени выраженности лечебного патоморфоза показало их прямую связь. Так, в группе больных, получивших предоперационную регионарную химиотерапию, показатель 3-летней выживаемости составил 60,6%; 77,8% больных, у которых после предоперационной регионарной химиотерапии выявлен выраженный лечебный патоморфоз (II—IV степени), прожили более 3 лет. В группе хирургического лечения аналогичный показатель составил 39,3%, причем в группе больных с III и IV степенью выраженности лечебного патоморфоза после предоперационной химиотерапии 3-летняя выживаемость составила 100%.

Таким образом, степень выраженности лечебного патоморфоза в опухоли при кардиоэзофагеальном раке после неoadъювантной химиотерапии может служить объективным критерием оценки эффективности проведенного лечения и использоваться в качестве фактора прогноза.

phosis. The conclusion may be drawn that better follow-up results may be expected in patients undergoing radical surgery following regional chemotherapy for cancer of the esophagus and cardia who had signs of grade II-IV pathomorphosis of the tumor. The 3-year survival showed direct relationship with pathomorphosis degree.

**Conclusion.** The following conclusions may be made as a result of morphological study of operative specimens from 45 patients with cancer of the esophagus and cardia receiving preoperative regional chemotherapy:

- preoperative regional chemotherapy of cancer of the esophagus and cardia in all cases resulted in differently marked therapeutic pathomorphosis in the tumor;

- the response to the preoperative chemotherapy was the most noticeable in squamous cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma.

The rate of 3-year survival in this patient category was directly related to degree of tumor pathomorphosis. The 3-year survival in the preoperative regional chemotherapy group was 60.6%, 77.8% of the patients demonstrating grade II-IV pathomorphosis after preoperative regional chemotherapy survived more than 3 years. The 3-year survival in the surgery group was 39.3%, while the patients with grade III and IV pathomorphosis after preoperative regional chemotherapy had a 100% 3-year survival.

Thus, degree of therapeutic pathomorphosis of cancer of the esophagus and cardia after neoadjuvant chemotherapy may be an objective criterion for evaluation of treatment efficacy and an informative prognostic factor.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лавникова Г. А. // Вестн. АМН СССР. — 1976. — № 6. — С. 17—18.
2. Ajani J. A., Roth J. A., Ryan B. et al. // J. clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8, N 7. — P. 1231—1238.
3. Bunte H., Meyer H.-J., Meyer J. et al. // Oncologie. — 1989. — Vol. 12, N 2. — P. 11.
4. Flores A. D. // Cancer J. Surg. — 1989. — Vol. 32, N 6. — P. 404—409.
5. Fujimoto S., Akao T., Itol B. // Cancer (Philad.). — 1976. — Vol. 37. — P. 1648—1654.
6. Higgins G. A. // Cancer Stomach. — 1983. — N 5. — P. 11—14.
7. Kelsen D. // Isr. J. med. Sci. — 1988. — Vol. 24, N 9—10. — P. 557—561.
8. Klein H. O. Preoperative chemotherapy in gastric cancer. Primary Chemotherapy in Cancer Medicine. — New York, 1989. — P. 283—293.
9. Kumagai Kazuhide, Yasui Akira, Nishide Yoshiaki et al. // J. Jap. Soc. Cancer Therapy. — 1990. — Vol. 25, N 5. — P. 972—977.
10. Kitamura Masatsugu, Arai Kuniyoshi, Miyashita Kaoru, Kosaki Goro // Ibid. — N 3. — P. 972—977.
11. Stephens F. O. // International Congress, 2-nd: Proceedings, Paris, 19—21 Febr., 1988. — Paris; London, 1988. — P. 753—760.
12. Temple W. J. // Cancer J. Surg. — 1990. — Vol. 33, N 2. — P. 85—86.

Поступила 08.09.94 / Submitted 08.09.04