

В случаях же их метастатического поражения ни один больной контрольной группы не пережил 36 мес (табл. 4). Медиана при N1—3 составила $9,8 \pm 2,1$ мес в хирургической группе, $13,1 \pm 8,7$ мес — в группе с альтернирующей ХТ и $10,4 \pm 1,2$ мес — с последовательной ХТ.

Таким образом, абсолютно очевидно, что перспективы лечения больных МКРЛ напрямую связаны с разработкой эффективных схем адъювантной ПХТ. При поражении регионарных внутригрудных лимфоузлов любого уровня операция возможна и в обязательном порядке должна дополняться ПХТ, так как без нее результаты лечения неудовлетворительны. В настоящее время преимущество имеет альтернирующая ХТ.

Выводы. 1. Хирургический метод лечения больных МКРЛ может рассматриваться только как компонент комбинированного с обязательной адъювантной ПХТ. Как самостоятельное лечение операция носит паллиативный характер.

2. Послеоперационная ПХТ удовлетворительно переносится больными и не оказывает существенного влияния на жизненно важные функции организма больного.

3. Трехлетняя выживаемость больных МКРЛ после комбинированного лечения определяется состоянием медиастинальных лимфоузлов.

4. Эффективность альтернирующей ПХТ достоверно выше по сравнению с последовательной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cook R. M., Miller Y. E., Bunn P. A. // *Curr. Prob. Cancer.* — 1993. — Vol. 17. — P. 69—144.
2. *Current Therapy for Small Cell Lung Cancer* / Paul A. Bunn // *Seminars Oncol.* — 1996. — Vol. 23, N 6. — Suppl. 16. — P. 1—4.
3. Karrer K. // *Second Central European Conf. Lung Cancer*, April 1994. — Ljubljana, 1994. — P. 48.
4. Karrer K., Ulsperger E. // *Acta Oncol.* — 1995. — Vol. 34, N 7. — P. 899—906.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.3-006.04-076.4-037

Н. Т. Райхлин, Е. А. Смирнова, Х. В. Бадалян, О. В. Чистякова,
Ю. И. Патютко

АПУДОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕЧЕНИ, ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ)

НИИ клинической онкологии

Точная морфологическая дифференциальная диагностика, определение степени зрелости и прогноза опухолей эндокринной части поджелудочной железы и других органов гепатодуоденальной (ГД) зоны, а также всей группы эндокринно-клеточных опухолей (апудом) имеют принципиальное значение, так как в зависимости от гистогенеза новообразований,

30.1%. Table 2 analyzes the survival with respect to adjuvant therapy schedule.

Median survival was 14.8 ± 4.0 months in the surgery group, 21.5 ± 7.5 months in the alternating CT and 11.4 ± 1.8 months in successive CT groups, 12.4 ± 1.2 in the combined group.

It is of most interest to analyze treatment results with respect to regional lymph node status. Adjuvant CT had no effect on patients' survival in node-negative cases (table 3). While none of the node-positive patients from the control group survived 36 months (table 4). Median survival in N1-3 was 9.8 ± 2.1 months in the surgery group, 13.1 ± 8.7 months in the alternating CT group and 10.4 ± 1.2 months in successive CT group.

These findings suggest that prospects of cure for patients with SCLC are directly related to development of new schedules of adjuvant PCT. Surgery can be performed at various levels of intrathoracic metastases and should be supplemented with PCT (alternating CT seems to be preferable today).

Conclusions. 1. Surgical approach should be considered a part of combined modality treatment with mandatory adjuvant PCT. Surgery alone is but a palliation.

2. Postoperative PCT is rather well tolerated by patients and has no serious effect on vital functions of the body.

3. 3-year survival in SCLC after combination modality treatment depends upon regional lymph node status.

4. Response to alternating PCT is significantly higher as compared to successive schedules.

5. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1995. — Vol. 76. — P. 832—839.
6. Tanaka Y., Shikaura S. // *International Congress of Radiation Oncology*. June 21—25, 1993. — Kyoto, 1993. — P. 105.

Поступила 01.06.2000/ Submitted 01.06.2000

N.T.Raihlín, E.A.Smirnova, H.V.Badalyan, O.V.Chistyakova,
Yu.I.Patyutko

APUDOMAS OF THE PANCREAS, LIVER, DUODENUM (ELECTRON MICROSCOPY, DIAGNOSIS, PROGNOSIS)

Institute of Clinical Oncology

Accurate morphological differentiation, assessment of maturity and prognosis of endocrinal tumors of the pancreas and other hepatoduodenal (HD) sites as well as of all endocrine cell tumors (apudomas) are of principal importance because their clinical characteristics and prognosis, as well as choice of treatment strategy, surgery extension and postoperative management

фенотипа составляющих их клеток, функциональной активности они обладают разными клиническими свойствами, прогнозом и требуют разных способов лечения, объема оперативных вмешательств, разного послеоперационного ведения [2—4, 7, 9, 14, 16—18].

Эндокринно-клеточные опухоли в печени и двенадцатиперстной кишке развиваются редко. Наиболее часто они встречаются в поджелудочной железе, где имеются три места локализации эндокринных клеток АПУД-системы (или диффузной эндокринной системы). Эти клетки, называемые апудоцитами [10, 14], располагаются в островках Лангерганса, среди эпителия протоков и в ацинусах, прилежащих к островкам. Часть апудоцитов в ацинусах обозначаются как ациноостровковые клетки, имеющие эндокринно-экзокринный характер [5, 6, 11].

Имеются различные клинико-морфологические классификации эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны [20].

Все они в настоящее время базируются на типе апудоцитов и синтезируемых в них гормонах. Наиболее удачной является классификация эндокринных опухолей поджелудочной железы, разработанная международной группой авторов и опубликованная в 1997 г. [20].

В ее основу положено определение степени злокачественности опухолей (доброкачественные, пограничные, раки разной степени злокачественности), которая в конечном итоге диктует правильный диагноз, оптимальную лечебную тактику, прогноз, в том числе длительность безрецидивного течения, время и объем метастазирования, продолжительность жизни.

Однако, по общему признанию специалистов, общепринятые в онкологии гистологические критерии злокачественности (клеточный полиморфизм, атипия ядер, гистологическое строение, характер роста, инвазия, регионарные метастазы и т. д.) применительно к эндокринным опухолям, в том числе поджелудочной железы и органов ГД-зоны, не являются надежными показателями прогноза, что подчеркивается и авторами последней классификации [20].

Учитывая сказанное выше и принимая во внимание прогностическое значение ультраструктурных маркеров, установленное для эндокринно-клеточных и иных опухолей других локализаций [13, 15], авторы настоящего исследования поставили задачу выявить электронно-микроскопические критерии, связанные со степенью злокачественности и прогнозом эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужила 81 опухоль: 78 эндокринно-клеточных новообразований и 3 опухоли поджелудочной железы экзокринного генеза, которые цитологически были диагностированы как эндокринно-клеточные. Из 78 эндокринно-клеточных опухолей было 57 опухолей поджелудочной железы, 7 опухолей двенадцатиперстной кишки, 13 опухолей печени (11 первичных и 2 метастатические) и 1 опухоль желудка. Все больные оперированы в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в период с 1971 по 1999 г.

Больные обследовались клинически, до операции в 42 наблюдениях были проведены под контролем ультразвуковой вычислительной томографии или компьютерной томографии тонкоигльная пункция и цитологическое исследование под световым микроскопом. В 16 наблюдениях из 42, кроме цитологического исследования, проводилось электронно-микроскопическое изучение пунктатов. После операции во всех наблюдениях (81 случай) проведено гистологическое исследование. У 30 больных из 81 опухоли изучались электронно-микроскопически. Анализ электронно-микроскопических особенностей опухолевых клеток проводился по разработанной ранее классификации [12], по

depend upon tumor histogenesis, cell phenotype and functional activity [2-7,9,14,16,17,19].

The pancreas is the commonest and liver and duodenum are the rarest sites of endocrine cell tumors. Endocrine cells belonging to the APUD system (or diffuse endocrine system) are referred to as apudocytes [10,14] and found in islets of Langerhans, ductal epithelium and acinuses adjacent to the islets. A part of apudocytes located in the acinuses are termed endocrine-exocrine acino-islet cells [5,6,11].

There are different clinical and morphological classifications of endocrine cell tumors of the pancreas and HD [20]. All of them are based on type of apudocytes and hormones they synthesize. A typing developed by an international team of authors and published in 1997 [20] seems most reasonable.

This typing is based on tumor malignancy grade (benign, border-line, cancers of various malignancy grades) which determines eventually correct diagnosis, optimal treatment strategy and prognosis including time of disease-free survival, time to and extent of metastasis, time of life.

However, many oncologists consider the commonly adopted histological criteria of malignancy (cell polymorphism, nuclear atypia, histological structure, growth type, invasion, regional metastasis, etc.) not reliable factors of prognosis of endocrine tumors (including those sited in the pancreas or HD region) which is also noted by the authors of [20].

Considering the above-said and the prognostic importance of ultrastructural markers for endocrine-cell and tumors of other type in other sites [13,15] we performed a study to find electron microscopic signs related to malignancy and prognosis of endocrine-cell tumors of the pancreas and HD region.

Materials and Methods. The study was performed on 81 tumor specimens including 78 endocrine-cell and 3 exocrine tumors of pancreas that were diagnosed cytologically as endocrine-cell type. Sites of the 78 endocrine-cell tumors were the pancreas (57), the duodenum (7), the liver (13, including 11 primary and 2 metastatic tumors), the stomach (1). All the patients underwent surgery at the N.N.Blokhin CRC during 1971-1999. The patients had clinical examination. Fine-needle biopsy under ultrasound computed or computed tomography guidance with cytological and light microscopic study of the specimens was made pre-operatively in 42 cases. In 16 of the 42 cases the cytological study was supplemented by electron microscopy. Histological study of surgical specimens was performed postoperatively in all (81) the cases. Electron microscopy was carried out in 30/81 cases. The electron microscopic features of tumor cells were classified in accordance with the previously developed system [12], i.e. the cells were stratified into ultrastructurally differentiated and undifferentiated, organoid-rich/poor, light and dark, having normal or polymorphous nuclei, etc., basing on site, tissue and cell specific findings. All the clinical and morphological features were related to 5-year survival of the patients. Statistical significance of differences was analyzed by Student's t-test and Pearson's χ^2 -test for error equation.

Results and Discussion. Clinical study. Of the 78 patients with endocrine-cell tumors of the pancreas and HD region 35 (44.9%) were males and 43 (55.1%) were females, i.e. the male-to-female ratio was 1:1.22. Case distribution with respect to age was as follows: 40 (51.4%) patients from 20 to 49, 22 (28.2%) patients from 50 to 59, 7 (8.9%) patients under 20 and 9 (11.5%) patients above 60 years of age. The pancreatic tumors were mainly located in the body and tail (33), less frequently in the head (23) of the pancreas, and total involvement was detected in 1 case.

Analysis of 5-year survival with respect to tumor location, metastasis, treatment modality, patient age, tumor size was performed in 73 cases. Mean life time of patients with tumor location in the body and tail of the pancreas was 9.07 years against 5.72 years

которой на основании определения органо-, ткане- и цитоспецифических признаков выделяют ультраструктурно дифференцированные и недифференцированные клетки, клетки богатые и бедные органоидами, светлые и темные, с обычными или полиморфными ядрами и т. д. Все клинические и морфологические данные соотносились с 5-летней выживаемостью больных. Достоверность различий оценивалась методами t-Стьюдента и Пирсона для уравнения ошибки.

Результаты и обсуждение. Клинические исследования. Из 78 больных эндокринно-клеточными опухолями поджелудочной железы и органов ГД-зоны мужчин было 35 (44,9%), женщин 43 (55,1%), т. е. соотношение равнялось 1:1,22. Незначительно преобладали женщины. Половина больных (40, 51,4%) были в возрасте 20—49 лет, 22 (28,8%) больных — в возрасте 50—59 лет, реже (7, 8,9%) до 20 лет и после 60 лет (9 больных, 11,5%). В поджелудочной железе опухоли преимущественно располагались в области тела и хвоста — 33 больных, реже в головке — 23 больных, в 1 наблюдении было тотальное поражение.

На основании анализа отдаленных результатов 73 больных была прослежена их 5-летняя выживаемость в зависимости от локализации опухоли, наличия метастазов, вида лечения, возраста, размеров опухоли. Как оказалось, больные с локализацией опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы в среднем живут 9,07 года, а с локализацией в головке — в среднем 5,72 года, однако разница оказалась статистически недостоверной ($p=0,37$). При локализации опухоли в печени средняя продолжительность жизни больных составляла 2,78 года. 5-летняя выживаемость больных эндокринно-клеточными опухолями поджелудочной железы при метастазах в печень составила в среднем 1,6 года против 5,6 года без наличия метастазов, т. е. образование метастазов в печень ухудшает прогноз, разница статистически достоверна ($p<0,05$). При радикальном удалении опухоли поджелудочной железы и метастазов в регионарные лимфоузлы последние не оказывают существенного влияния на прогноз, и средняя 5-летняя выживаемость таких больных составляет 76,5%. При паллиативной операции с последующим лечением 5-летняя выживаемость была ниже, чем при радикальной, и составляла в среднем 2,2 года, разница статистически достоверна, но 20% больных после паллиативной операции и последующей химиотерапии и лучевого лечения жили 5 лет и более. Не оказалось существенной разницы при анализе 5-летней выживаемости в зависимости от возраста и размеров опухоли. Хотя прогноз и был несколько хуже у некоторых больных в возрасте до 30 лет и после 51 года и при наличии опухоли диаметром 8—10 см и больше, но разница статистически была недостоверной ($p>0,05$).

Из 78 больных только у 28 (36%) имелась специфическая клиническая картина в виде тех или иных проявлений карциноидного синдрома (18 больных), значительно реже синдрома Золлингера — Эллисона (6 больных) или триада Випла (4 больных). У всех этих больных в крови было обнаружено повышенное содержание серотонина, гастрин, инсулина или в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты. У остальных 50 (64%) больных опухоли были функционально неактивны и протекали без специфических гормональных нарушений. Пятилетняя выживаемость больных с наличием того или иного синдрома и без него существенно не различалась.

Итак, анализ некоторых клинических проявлений эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны свидетельствует об определенных трудностях их

для tumor location in the head of the pancreas, the difference not being statistically significant ($p=0,37$). Mean life time of patients with liver tumors was 2.78 years. The 5-year survival of cases with endocrine-cell pancreatic tumors and liver metastases was 1.6 years against 5.6 years in metastasis-free cases which meant that the presence of liver metastases was a statistically significant ($p<0,05$) factor of poor prognosis. In cases undergoing definite surgery for pancreatic tumors and regional lymph node metastases the node involvement was not relevant for the prognosis, the mean 5-year survival reaching 76.5%. Time of 5-year survival after palliative surgery and therapy to follow (2.2 years) was less than after radical operations, the difference being statistically significant. However, 20% of the patients undergoing palliative surgery with chemo- and radiotherapy to follow survived 5 years. There was no significant difference in the 5-year survival with respect to patient age and tumor size. Although the prognosis was poorer in some cases under 30 and above 51 years of age having tumors 8-10 cm or greater the difference was not statistically significant ($p>0,05$).

Only 28 (36%) of 78 patients had specific clinical signs of carcinoid syndrome (18), Zollinger-Ellison syndrome (6) or Whipple triad (4). All these cases presented with elevated serum serotonin, gastrin, insulin and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. In the remaining 50 (64%) cases the tumors were not functionally active and did not induce any hormonal disorders. There was no statistically significant difference between patients with and without the syndromes in the 5-year survival.

So, the analysis of some clinical signs of endocrine-cell tumors of the pancreas and HD region discovered that the primary and differential diagnosis, determination of tumor malignancy and prognosis was problematic which was confirmed by the published data [4,7,8,20].

Morphological Study (cytology, histology, electron microscopy). Preoperative cytological study of biopsy specimens helped to make correct diagnosis in 34 (81%) of 42 patients. The preoperative cytological diagnosis was changed after histological or electron microscopical study in 8 (19%) cases including 5 cases with the cytological diagnosis of adenocarcinoma which was changed to endocrine-cell tumor after histological verification and 3 cases with cytologically diagnosed endocrine-cell tumors in whom the histological study discovered a microcystic adenoma (2) or a solid pseudopapillary tumor (1). The preoperative electron microscopy of specimens was performed in 16/42 cases, of which the cytological diagnosis was confirmed in 12 cases including 5 with endocrine-cell tumors, 4 with adenocarcinomas and 3 with inflammatory disease. The cytological diagnosis was changed after electron microscopy in 4/16 cases. In cases with the cytological diagnosis of endocrine-cell tumors confirmed by electron microscopy we could also determine tumor maturity. Preponderance of ultrastructurally undifferentiated and dark cells, invaginated nuclei, organoid-poor cells were evidence of a poorer prognosis similarly to lung carcinoid [15] as compared to tumors with many differentiated cells, organoid-rich cytoplasm, no or few dark cells and invaginated nuclei that had a better prognosis.

Thus, electron microscopy of punch biopsy specimens helped to make a more accurate differential diagnosis of endocrine-cell tumors of the pancreas and HD region as well as tumors of other histo- or cytogenesis in 25% of cases.

In accordance with histological classification of endocrine-cell tumors of the pancreas [20] all tumors undergoing electron

первичной и дифференциальной диагностики, решения вопроса о степени их злокачественности и прогноза, что подтверждается и данными литературы [4, 7, 8, 20].

Морфологические исследования (цитология, гистология, электронная микроскопия). Цитологическое дооперационное исследование пунктатов позволило правильно поставить диагноз в 34 (81%) случаях из 42. В 8 (19%) наблюдениях дооперационный цитологический диагноз после гистологического или электронно-микроскопического исследования был изменен: в 5 случаях до операции цитологически выставлялся диагноз аденокарциномы, а после гистологического исследования — эндокринно-клеточной опухоли: в 3 случаях цитологически до операции диагностировали эндокринно-клеточную опухоль, а при гистологическом исследовании послеоперационного материала у 2 больных оказалась микрокистозная аденома, а у 1 — солидная псевдопапиллярная опухоль. Электронно-микроскопическое дооперационное исследование пунктатов было проведено в 16 из 42 наблюдений, из которых в 12 случаях цитологический диагноз был подтвержден, в том числе в 5 случаях оказалась эндокринно-клеточная опухоль, в 4 — аденокарцинома, еще в 3 наблюдениях был диагностирован воспалительный процесс. В 4 наблюдениях из 16 после электронно-микроскопического исследования цитологический диагноз был изменен. В тех случаях, когда электронно-микроскопически удалось подтвердить или уточнить цито-логический диагноз эндокринно-клеточной опухоли, представилось также возможным на основании их ультраструктурных особенностей определить степень зрелости этих опухолей. Преобладание в пунктатах опухоли ультраструктурно недифференцированных клеток, темных клеток, инвагинированных ядер, клеток, бедных органоидами, свидетельствовало, как и при карциномах легкого [15], о менее благоприятном прогнозе, чем при наличии в опухоли большого количества дифференцированных клеток, насыщении цитоплазмы органоидами, отсутствии или незначительном количестве темных клеток и ядер с инвагинациями, когда прогноз оказался более благоприятным.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование цитологических пунктатов позволяет в 25% наблюдений уточнять дифференциальную диагностику эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны и новообразований другого гисто- и цитогенеза.

В соответствии с гистологической классификацией эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы [20] все исследованные нами электронно-микроскопически эндокринно-клеточные опухоли были разделены в зависимости от их гистологического полиморфизма и атипичности на три группы.

1-я группа — пограничные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом. По некоторым классификациям [1, 19], эти опухоли называют карциноидами, или типичными карциноидами. Следует подчеркнуть, что термин «карциноид» фактически обозначает только опухоли из ЕС-клеток, имеющие определенное гистологическое строение, но им иногда пользуются для обозначения всей группы эндокринно-клеточных опухолей, например в классификации ВОЗ 1983 г. [1] или в классификации ВОЗ 1999 г. опухолей легкого [19] и др., что в принципе является неправильным. На нашем материале таких опухолей, обследованных электронно-микроскопически, было 8. Их диаметр колеблется от 3 до 5 см. Они были гистологически

microscopy in our study were stratified into three groups with respect to histological polymorphism and atypia.

Group 1 consisted of border-line tumors with uncertain malignant potential. According to some classifications [1,18] these tumors are referred to as carcinoids. It should be mentioned that the term 'carcinoid' actually defines tumors consisting of EC with a certain histological structure only, but is often used to designate the whole group of endocrine-cell tumors (e.g. in WHO 1983 typing [1]) or lung tumors (WHO 1999 typing [18]) which is not right. In our study electron microscopy was performed in 8 of such tumors. They were 3 to 5 cm in diameter, histologically well differentiated (fig.1,a) and presented no evidence of intravascular, intra- or extraorganic invasion.

Electron microscopy discovered a large proportion of ultrastructurally differentiated cells (50-70%) that had many endocrine granules in cytoplasm (fig.2,a), were rich of other organooids, had normal nuclei and clear cytoplasm. These patients were followed-up for 5 to 20 years. All of them are alive and disease-free.

Group 2 consisted of tumors with low grade of malignancy (well or moderately differentiated carcinomas). These tumors were previously attributed to atypical or malignant carcinoids. We carried out electron microscopy in 14 of such tumors. They were 5-8 cm in diameter and presented with cellular and nuclear histological polymorphism (fig.1,b). 3 cases presented with evidence of invasion into surrounding tissue or vessels. 5 patients had metastases. Electron microscopy discovered preponderance of ultrastructurally differentiated cells (50-70%) in 2, similar numbers of differentiated and undifferentiated cells in 7 and preponderance of undifferentiated cells with few endocrine granules and other organooids (fig.2,b) (some of them having dark cytoplasm and polymorphous nuclei with invaginations) in another 5 cases. These patients had different life terms. The 2 patients with 50-70% of ultrastructurally differentiated cells are alive for 15 and 22 years. Of the 7 patients with similar numbers of ultrastructurally differentiated and undifferentiated cells 1 survived 5 years and is alive, 3 patients survived 4-5 years and died and 2 patients are alive for about 2 years. Of the 5 cases with preponderance of ultrastructurally undifferentiated cells (50-70%) 3 failed to survive 5 years and 2 were lost to follow-up.

Analysis of tumor ultrastructural features in group 2 (low grade tumors) with respect to patients' survival is of much importance.

First, it demonstrates that differentiation of pancreatic and HD endocrine-cell tumors may be different at histological and ultrastructural levels (similarly to tumors of the same and different origin in other sites). This difference is most marked in the first two tumors of group 2 in which there was a large proportion (50-70%) of ultrastructurally differentiated cells though histologically these tumors had the same degree of polymorphism and atypia as the remaining 12 neoplasms. These 12 tumors also demonstrated different ultrastructural differentiation. 7 of them contained similar numbers of ultrastructurally differentiated and undifferentiated cells and 5 demonstrated preponderance (50-70%) of ultrastructurally undifferentiated cells.

Second, it follows from the above-said and is of much importance that ratio of differentiated to undifferentiated cells in pancreatic and HD endocrine-cell tumors is to a certain extent a determinant factor of disease course or prognosis. Of 14 patients with similar degrees of histological polymorphism

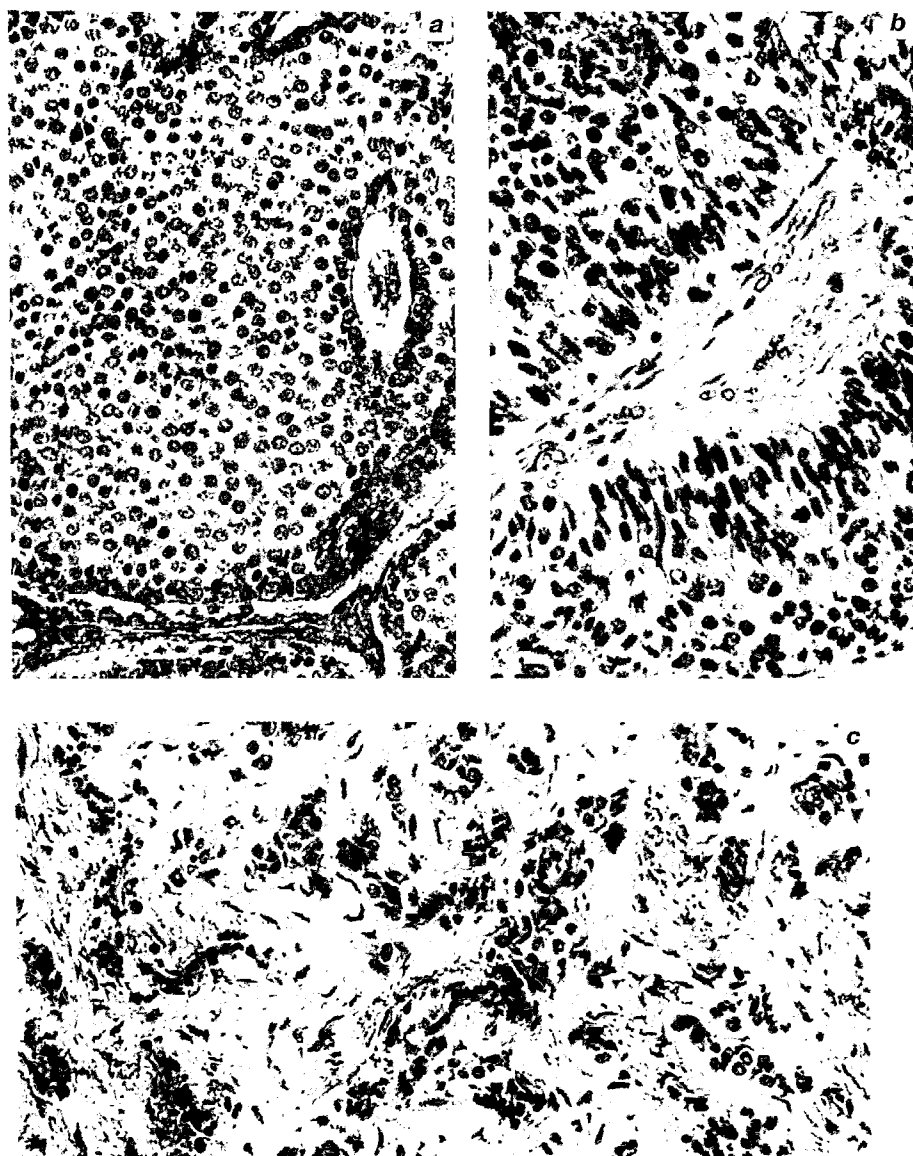


Рис. 1. Гистологическое строение эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы.

Окраска гематоксилин-еозином.

a — пограничные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом (1-я группа). Опухолевые клетки мономорфного вида, образуют различной формы солидные поля. $\times 400$; *b* — опухоль низкой степени злокачественности (2-я группа). Опухолевые клетки различного размера, выражен ядерный полиморфизм. Клетки образуют тяжи. Встречаются митозы. $\times 400$; *c* — опухоль высокой степени злокачественности (3-я группа). Скопления резко полиморфных клеток различного размера образуют неправильной формы поля, расположенные среди соединительной ткани. $\times 250$.

Fig. 1. Histological structure of endocrine-cell tumors of the pancreas.

Hematoxylin-eosin staining.

a, border-line tumor with uncertain malignancy potential (group 1). Monomorphous cells form solid fields of various shapes. $\times 400$; *b*, low grade tumor (group 2). Tumor cells of different size with marked polymorphism. The cells form cords. There are mitoses. $\times 400$; *c*, high grade tumor (group 3). Clusters of sharply polymorphous cells of different size form irregular fields in connective tissue. $\times 250$.

хорошо дифференцированы (рис. 1, *a*) и не имели признаков внутрисосудистой, органной или внеорганной инвазии.

При электронно-микроскопическом исследовании в этой группе опухолей было обнаружено значительное преобладание ультраструктурно дифференцированных клеток (50—70%), которые содержали в цитоплазме большое количество эндокринных гранул (рис. 2, *a*), были богаты другими органоидами, их ядра имели обычный вид, цитоплазма была светлой. Эти больные прослежены от 5 до 20 лет, все они живы, не имели в этот период рецидивов и метастазов.

2-я группа — опухоли низкой степени злокачественности (хорошо или умеренно дифференцированные раки). Ранее их относили в группу атипичных или злокачественных карциноидов. Электронно-микроскопически изучено 14 опухолей этой группы. Диаметр данных опухолей достигал 5—8 см. Гистологически в них наблюдался клеточный и особенно ядерный полиморфизм (рис. 1, *b*). У 3 больных в опухоли отмечались признаки инвазии в окружающую ткань или сосуды. Метастазы встречались у 5 больных. При электронно-микроскопическом исследовании было обнаружено, что в 2 опухолях преобладают ультраструктурно

and atypia 2 cases with preponderance of ultrastructurally differentiated cells (50—70%) are alive for 15 and 22 years while among 5 patients with 50—70% of ultrastructurally undifferentiated cells 3 died and 2 were lost to follow-up. Of 7 patients with similar numbers of ultrastructurally differentiated and undifferentiated cells 1 survived 5 years and is alive, 3 patients survived 4—5 years and died and 2 patients are alive for about 2 years.

Group 3: high grade tumors (poorly differentiated carcinomas). 5 tumors were studied by electron microscopy. They were 8 to 10 cm in diameter and had polymorphous, small-cell and spindle-cell histological structure (fig. 1, *c*). The cells formed continuous fields or separate stromal foci, demonstrated mitosis, areas of invasion into vessels and surrounding tissue.

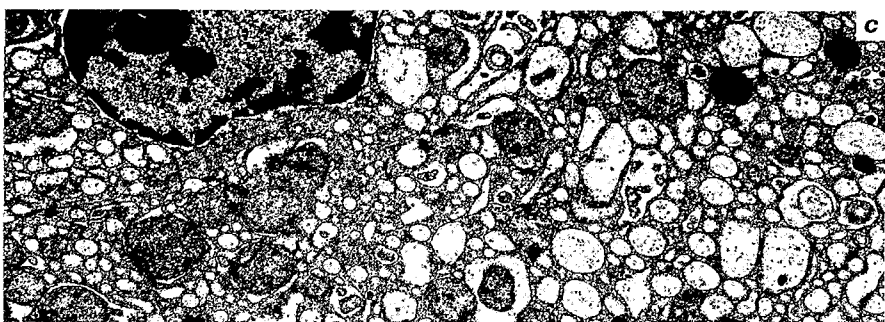
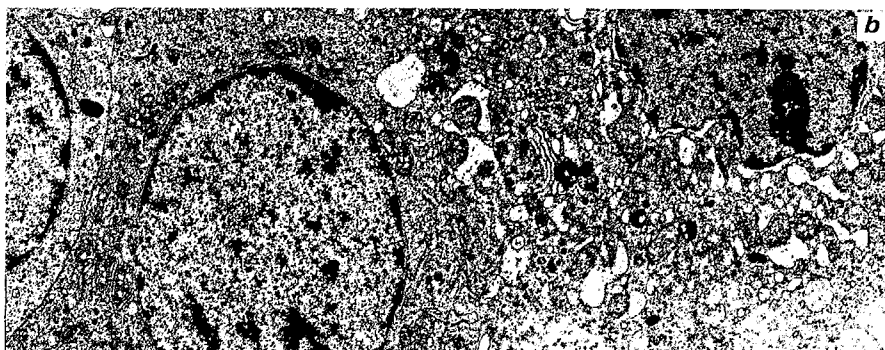
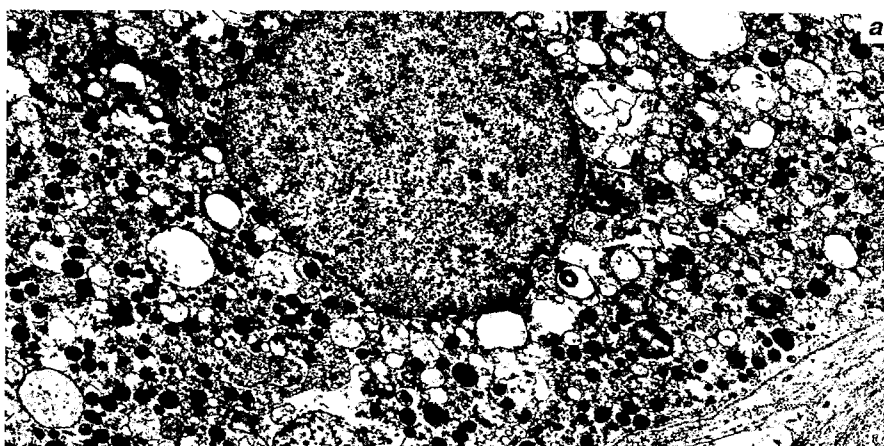
Regional lymph node involvement was detected in 2 cases. Electron microscopy discovered similar numbers of ultrastructurally differentiated and undifferentiated cells, endocrine-exocrine cells (fig. 2, *c*), i.e. so called chimeras or acinic-islet cells, in all the 5 cases. 3 of these 5 patients are alive for more than 5 years and the other 2 are under follow-up for 4 and 2 years. This means that patients with histologically diagnosed

Рис. 2. Ультраструктурное строение эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы.

a — пограничная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом (1-я группа). Дифференцированные клетки. В цитоплазме содержится большое количество эндокринных гранул. Эндокринные гранулы разного размера, электронно плотные. $\times 10\,000$; *b* — опухоль низкой степени злокачественности (2-я группа). Недифференцированные опухолевые клетки. В цитоплазме единичные эндокринные гранулы и лизосомы. Другие органоиды развиты незначительно. $\times 4\,000$; *c* — опухоль высокой степени злокачественности (2-я группа). В клетке видны единичные эндокринные гранулы со светлым ободком и крупные экзокринные гранулы. $\times 8\,000$.

Fig. 2. Ultrastructural composition of endocrine-cell tumors of the pancreas.

a, border-line tumor with uncertain malignancy potential (group 1). Differentiated cells. The cytoplasm contains a large number of endocrine granules. The endocrine granules have different size, are electronically dense. $\times 10\,000$; *b*, low grade tumor (group 2). Undifferentiated tumor cells. The cytoplasm contains single endocrine granules and lysosomes. Other organoids are poorly developed. $\times 4\,000$; *c*, high grade tumor (group 3). The cell contains few endocrine granules with a light rim and large exocrine granules. $\times 8\,000$.



дифференцированные клетки (50—70%), в 7 опухолях количество ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных клеток было примерно одинаковым и еще в 5 опухолях преобладали ультраструктурно недифференцированные клетки, бедные эндокринными гранулами и другими органоидами (рис. 2, *b*), иногда с темной цитоплазмой и полиморфными ядрами с инвагинациями. Продолжительность жизни этих больных была разной. Первые 2 больных (содержат 50—70% ультраструктурно дифференцированных опухолевых клеток) живы соответственно 15—22 года. Из следующих 7 больных (процент ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных опухолевых клеток равный) 5 лет жив 1 больной, умерли, прожив 4—5 лет, 3 больных, 3 больных живы около 2 лет. Из 5 больных, у которых в опухолях преобладали ультраструктурно недифференцированные клетки (50—70%), до 5 лет умерли 3; 2 больных не прослежены.

Анализ ультраструктурных особенностей опухолей больных 2-й группы (опухоли низкой степени злокачественности) в сопоставлении с их выживаемостью представляет особый интерес.

endocrine-cell cancer of high malignancy grade but with a similar number of ultrastructurally differentiated and undifferentiated cells had a better prognosis than it could be expected.

Conclusions. 1. Clinical signs of specific hormonal changes were found in 36% with endocrine-cell tumors of the pancreas, liver, duodenum and stomach. Of them carcinoid syndrome was recorded in 71.4%, Zollinger-Ellison syndrome in 14.3% and Whipple triad in 14.3% of cases. 64% of the tumors were clinically silent.

2. There was no significant relationship between character and degree of functional activity of the tumor and survival.

3. The 5-year survival of patients with endocrine-cell tumors of the pancreas and HD region undergoing definite surgery did not depend upon tumor size, degree of histological polymorphism and atypia, regional lymph node involvement. Liver metastases were a poor prognostic sign.

4. There were no significant differences in the survival with respect to age, tumor location in the pancreas. Liver tumors had a poorer prognosis than pancreatic ones.

Во-первых, он свидетельствует, что степень дифференцировки эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны, как и опухолей другого и такого же гистогенеза и различной локализации, на гистологическом и ультраструктурном уровне может не совпадать. Особенно ярко это видно на примере первых двух опухолей этой группы, в которых ультраструктурно дифференцированные клетки значительно преобладали (50—70%), хотя гистологически эти опухоли имели ту же степень полиморфизма и атипии, что и остальные 12 опухолей. Эти 12 опухолей также имели разную степень ультраструктурной дифференцировки. В 7 из них были представлены ультраструктурно дифференцированные и недифференцированные клетки в одинаковом количестве, а в 5 других преобладали ультраструктурно недифференцированные клетки (50—70%).

Во-вторых, что вытекает из вышесказанного и особенно важно, соотношение в эндокринно-клеточных опухолях поджелудочной железы и органов ГД-зоны ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных клеток в значительной степени определяет течение данных новообразований, т.е. их прогноз. Из 14 больных, имевших одинаковую степень гистологического полиморфизма и атипии, двое первых больных с преобладанием в опухоли ультраструктурно дифференцированных клеток (50—70%) живы соответственно 15 и 22 года, а в группе из 5 больных, у которых в опухоли 50—70% клеток были ультраструктурно недифференцированы, до 5 лет умерли 3, а 2 не прослежены. У 7 больных в опухолях имелось умеренное количество ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных клеток, 5 лет жив 1 больной, 3 умерли на 4—5-й год и 3 живы около 2 лет.

3-я группа — опухоли высокой степени злокачественности (низкодифференцированные раки). Электронно-микроскопически изучено 5 опухолей. Диаметр этих новообразований в среднем составлял 8—10 см. Гистологически они имели полиморфно-клеточное, мелкоклеточное или веретенчатое строение (рис. 1, с).

Клетки росли сплошными полями или в виде отдельных очагов, расположенных в строме, встречались митозы, участки инвазии в сосуды или прилежащую ткань.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдались у 2 больных. При электронно-микроскопическом исследовании у всех 5 больных было установлено в опухоли примерно равное количество ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных клеток, встречались и эндокринно-экзокринные клетки (рис. 2, с), так называемые клетки-«химеры» или ациноостровковые. Из 5 больных живы более 5 лет 3, еще 2 наблюдаются в течение соответственно 4 и 2 лет.

Следовательно, и в этой группе больных, у которых имелся гистологически эндокринно-клеточный рак высокой степени злокачественности, но количество ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных клеток было одинаковым, прогноз оказался относительно более благоприятный, чем можно было ожидать.

Выводы. 1. При эндокринно-клеточных опухолях поджелудочной железы, печени, двенадцатиперстной кишки, желудка специфические гормональные нарушения проявились клинически у 36% больных, из них карциноидный синдром встретился в 71,4 % случаев, синдром Золингера — Эллисона — в 14,3% случаев, триада Випла — в 14,3% случаев. Клинически немymi оказалось 64% опухолей.

5. Electron microscopic features of endocrine-cell tumors of the pancreas and HD region (ratio of ultrastructurally differentiated to undifferentiated cells, cytoplasm organoid saturation, nuclear atypia, the presence of dark cells, etc.) are reliable ultrastructural signs of tumor differentiation, malignancy grade and prognosis.

6. The prognosis was the better and the disease-free survival and life time were longer in proportion to the number of ultrastructurally differentiated cells and the cytoplasm saturation with organoids, and inversely proportional to nuclear polymorphism and the number of dark cells.

7. Since the common signs of tumor malignancy and prognosis (tumor size, location, functional activity, histological and cellular polymorphism and atypia, regional node involvement etc.) are low informative for endocrine-cell tumors, it is reasonable to use electron microscopy in order to detect valuable criteria for differential diagnosis, differentiation degree, malignancy and prognosis of endocrine-cell tumors.

The study was supported by Russian Foundation for Fundamental Research (Code 99-04-50026).

2. Не обнаружено существенного влияния характера и степени выраженности функциональной активности на выживаемость больных.

3. 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных не зависела от размеров эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны, степени их гистологического полиморфизма и атипии, наличия метастазов в регионарные лимфоузлы. При метастазах в печень прогноз ухудшается.

4. Достоверных различий в выживаемости больных в зависимости от возраста, локализации опухоли в той или иной части поджелудочной железы найдено не было. При локализации опухоли в печени прогноз хуже, чем при локализации в поджелудочной железе.

5. Электронно-микроскопические особенности эндокринно-клеточных опухолей поджелудочной железы и органов ГД-зоны (соотношение ультраструктурно дифференцированных и недифференцированных клеток, насыщенность цитоплазмы органоидами, атипизм ядер, наличие темных клеток и т.д.) являются надежными ультраструктурными признаками степени дифференцировки опухоли, ее злокачественности и прогноза.

6. Чем больше в опухоли ультраструктурно дифференцированных клеток, выше насыщение ее цитоплазмы органоидами, менее полиморфны ядра и меньше темных клеток, тем лучше прогноз, длительность безрецидивного течения и продолжительность жизни.

7. Учитывая, что общепринятые признаки определения степени злокачественности и прогноза (размер опухоли, ее локализация, функциональная активность, гистологический и клеточный полиморфизм и атипия, регионарные метастазы и др.) применительно к эндокринно-клеточным опухолям не обладают достаточной информативностью, для решения этих вопросов следует использовать электронную микроскопию, которая выявляет ценные критерии не только для дифференциальной диагностики, но и

для установления степени дифференцировки и злокачественности эндокринно-клеточных опухолей и оценки их прогноза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (код № 99-04-50026).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гистологическая классификация опухолей эндокринной системы. Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 1983.
2. Головин Д. И. // Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. — Л., 1982.
3. Головин Д. И., Хмельницкий О. К. // Инкреторные гранулоциты (апудомы). — Л., 1983.
4. Гуревич Л. Е., Казанцева И. А., Калинин А. П. и др. // Всесоюз. съезд эндокринологов «Актуальные проблемы эндокринологии», III: Тезисы докладов. — М., 1996. — С. 45–46.
5. Елецкий Ю. К., Яглов В. В. // Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М., 1978.
6. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы // Под ред. М. Гроссмана, В. Сперанца, Н. Басса, Е. Лезоге. — М., 1981.
7. Казанцева И. А., Гуревич Л. Е., Полякова Г. А., Скуба Н. Д. // Рос. симпозиум «Хирургия эндокринных желез», 4-й: Материалы. Уфа, 1995. — СПб., 1995. — С. 57–60.
8. Казанцева И. А., Гуревич Л. Е., Калинин А. П. и др. // Арх. пат. — 1999. — № 6. — С. 32–38.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 618.11-006.04-091

Е. С. Герштейн, С. О. Никогосян, В. П. Козаченко,
Н. Е. Кушлинский

АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО ТИПА В ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ И ПРОГНОЗОМ

НИИ клинической онкологии

Рак яичников является одной из наиболее инвазивных злокачественных опухолей, при этом у большинства больных заболевание диагностируется на достаточно поздних стадиях, когда опухоль уже распространена по брюшине. Трудности ранней диагностики и высокий метастатический и инвазивный потенциал рака яичников определяют необходимость углубленного изучения механизмов распространения опухоли, знание которых могло бы стать основой для создания новых препаратов, целенаправленно воздействующих на процессы метастазирования и инвазии.

В последние годы уже не вызывает сомнения тот факт, что протеолитический каскад активации плазминогена и, в частности, его ключевое звено — активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) — играет важную роль в процессах метастазирования и инвазии различных злокачественных опухолей [1, 7, 15, 16]. Плазмин, образующийся в результате осуществления этого каскада протеолитических реакций,

9. Калинин А. В. // Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 46–52.
10. Кветной И. М., Райхлин Н. Т. // Клин. мед. — 1978. — № 11. — С. 15–22.
11. Пермяков Н. К., Подольский А. Е., Титова Г. П. // Ультразвуковой анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М., 1973.
12. Райхлин Н. Т. // Арх. пат. — 1984. — Вып. 8. — С. 3–13.
13. Райхлин Н. Т., Филиппова Н. А., Любимова О. Е. и др. // Там же. — 1987. — Вып. 8. — С. 5–9.
14. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. // АПУД-система (общепатологические и онкологические аспекты). — Обнинск, 1993. — С. 1–2.
15. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Полоцкий Б. Е. и др. // Арх. пат. — 1999. — Вып. 5. — С. 69–79.
16. Смирнов В. Б., Квитко Н. Н., Бородатая Е. В., Гуревич Л. Е. // Рос. симпозиум «Хирургия эндокринных желез», 4-й: Материалы. УФА, 1995. — СПб., 1995. — С. 172–176.
17. Heitz Ph. N., Polak I. M., Kloppel G. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1978. — Vol. 87. — Suppl. 215. — P. 56–57.
18. Heitz Ph. N., Kasper M., Polak I. M. et al. // Hum. Pathol. — 1982. — Vol. 13, N 3. — P. 263–271.
19. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. WHO. — Geneva, 1999.
20. Solcia E., Capella C., Kloppel G. // Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. — 3-rd Ser. — Fasc 20. — Maryland, 1997. — P. 25–28.

Поступила 20.09.2000 / Submitted 20.09.2000

E.S.Gershtein, S.O.Nikogosyan, V.P.Kozachenko,
N.E.Kushlinsky

UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN OVARIAN TUMORS: RELATIONSHIP WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS AND PROGNOSIS

Institute of Clinical Oncology

Ovarian cancer is a most invasive malignancy, a majority of the cases having advanced disease with peritoneal involvement at diagnosis. Taking into account the difficulty of early diagnosis and high metastatic and invasive potentials of ovarian cancer it is very important to study in depth mechanisms of disease progression to provide a basis for development of new drugs targeted specifically to metastasis and invasion mechanisms.

It is commonly accepted at present that proteolytic cascade of plasminogen activation, in particular, its key enzyme, urokinase plasminogen activator (uPA), plays a significant role in metastasis and invasion of a variety of malignant tumors [1, 7, 15, 16]. The product of the proteolytic reactions, plasmin, destroys components of tumor stroma and extracellular matrix as well as activates metalloproteases that also destroy these structures [15]. The uPA activity is regulated in several ways, e.g. is down regulated by two protein inhibitors belonging to serpins (PAI-1 and PAI-2) [4].