

Положительный эффект складывался из полученных хороших и удовлетворительных результатов купирования боли. При анализе полученных результатов отмечено, что наиболее эффективным препарат оказался у больных с умеренной и средней интенсивностью боли и продолжительностью до 2—3 мес.

Нами отмечено также, что у 53,5% больных, страдающих болями на фоне метастазирования в кости скелета и первичным поражением костной ткани, эффект анальгезии развивался в течение 30 мин и качество обезболивания было более выраженным, чем у остальных больных.

Побочные реакции наблюдали у 5 (17,8%) больных. Тошнота отмечена у 3 (10,7%) больных, причем у 2 из них на фоне проводимой химиотерапии и у 1 — на фоне лучевого лечения, сухость во рту — у 1 больного и бессонница — у 1 больной.

Исследование было завершено у 26 больных, прекращено у 2 в связи с отказом приема препарата из-за его неэффективности, несмотря на увеличение доз.

Выводы. 1. Терапия препаратом кетанов хорошо купирует боль умеренной и средней интенсивности у онкологических больных, особенно если боль вызвана метастазами в кости скелета или первичной опухолью костной ткани.

2. Строгая почасовая схема приводит к облегчению боли и улучшению качества жизни пациента.

3. Препарат хорошо переносится, возможность амбулаторного лечения и самостоятельного приема высвобождает медперсонал.

4. Кетанов не вызывает толерантности или физической зависимости и является альтернативой наркотическим анальгетикам на первом этапе лечения болевого синдрома.

5. Одновременное применение адъювантной терапии пролонгирует анальгезирующий эффект препарата.

Side effects were detected in 6 (17.8%) patients. Nausea was seen in 3 (10.7%) cases including 2 patients on chemotherapy and 1 on radiotherapy, 1 patient complained of dry mouth and another one had insomnia.

The study was completed in 26 and discontinued in 2 cases due to drug inefficiency notwithstanding dose escalation.

Conclusions. 1. Ketanov therapy is an effective tool to control moderate to medium pain in cancer patients especially with bone affection.

2. Strict time schedule of ketanov administration results in pain relief and improvement of patient quality of life.

3. The drug is well tolerated and may be administered outpatiently.

4. Ketanov does not induce tolerance or physical addiction and is a good alternative to narcotic analgesics at first stages of pain control.

5. Concurrent adjuvant therapy increases duration of ketanov analgesic effect.

6. Ketanov produces minor side effects and may be administered alone to control pain in cancer patients.

6. Побочные реакции минимальны, что позволяет широко использовать препарат в клинической практике как самостоятельный вид обезболивания у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Москалев И. В. // Боль и ее лечение. — 1995. — № 3. — С. 26.
2. Павленко С. С. // Там же. — 1999. — № 10. — С. 4—5.
3. Gordon R. L. // Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32, N 2. — P. 193—196.

Поступила 19.09.99 / Submitted 19.09.99

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.441-006.6-037

*И. Ж. Сатылганов, Т. Г. Глазкова, Е. А. Смирнова,
Н. Т. Райхлин*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет от 3 до 12% всех злокачественных новообразований этого органа [5, 11]. Он привлекает большое внимание исследователей из-за особых биологических, морфологических и функциональных свойств. МРЩЖ возникает как в спорадической, так и в наследственной форме у лиц обоего пола. По клиническому течению медуллярный рак является промежуточным звеном между дифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы.

*I. Zh. Satylganov, T. G. Glazkova, E. A. Smirnova,
N. T. Reikhlin*

MORPHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Institute of Clinical Oncology

Medullary thyroid carcinoma (MTC) accounts for 3% to 12% of all thyroid malignancies [5, 9, 11]. The investigators focus on this disease due to its peculiar biological, morphological and functional characteristics. MTC may develop sporadically or be inherited by patients of both genders. As to its clinical course MTC is an intermediate element between differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. Survival in MTC demonstrates a great variability and ranges from several months to 30 years after diagnosis [1]. Clinical

Однако выживаемость больных МРЩЖ значительно различается. Она варьирует от нескольких месяцев до 30 лет после установления диагноза [1]. Корреляция клинико-морфологических критериев прогноза жизни больных исследована мало. Поэтому поиск надежных дифференциально-диагностических и прогностических критериев, основанных на морфологических особенностях МРЩЖ, является актуальным.

Цель исследования состояла в выявлении наиболее информативных клинических и морфологических признаков прогноза выживаемости больных МРЩЖ. Непосредственной задачей являлось определение прогностической роли ультраструктурных признаков, полученных в результате электронно-микроскопического исследования (ЭМИ).

Материалом послужили данные о 114 больных (41 мужчина, 36%; 73 женщины, 64%), оперированных в ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1978 по 1998 г. с гистологически верифицированным диагнозом МРЩЖ. Соотношение больных мужчин и женщин составило примерно 1:2, что соответствует данным литературы [8, 9, 12]. Возраст больных колебался от 14 до 82 лет (средний возраст мужчин 47 ± 2 года, женщин 49 ± 2 года). Распределение больных МРЩЖ по возрасту приведено в табл. 1.

Распределение больных по возрасту от 30 до 70 лет оказалось равномерным и составило по десятилетиям примерно 20%. Локализация опухоли в правой доле отмечена почти у половины больных, т. е. у 56 (49,1%), в левой доле — у 42 (36,9%) и в обеих долях — у 16 (14%). В 86 (75,4%) случаях отмечалась уницентрическая интраатиреоидная форма роста опухоли, в 24 (21,1%) — мультицентрическая интраатиреоидная форма и в 4 (3,5%) — уницентрическая экстраатиреоидная.

Для гистологического исследования парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и на амилоид конго красным. Из общего числа наблюдений 28 были исследованы электронно-микроскопическим методом. Для ультраструктурного анализа был использован свежий и фиксированный в формалине материал, обработанный стандартным способом, при этом из каждой опухоли вырезали 5—10 кусочков, взятых из разных участков. В среднем исследовали по 5 сеток. В каждой сетке подсчитывали по 100 клеток, всего около 500 клеток из каждого случая. При наличии исследуемого признака не более чем в 30% просчитанных клеток данное количество расценивали градацией «мало», до 50% — «много».

Для вычисления информативности признаков и выбора оптимальной совокупности прогностических факторов были использованы математические методы обучения распознаванию образов, реализованные в пакете прикладных программ АСТА [2—4], разработанных в лаборатории медицинской кибернетики ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Информативность признаков оценена на основе меры Шеннона с адаптацией на выборки малого объема [2].

Для выявления наиболее информативных гистологических признаков, влияющих на исход заболевания, сформированы и сопоставлены 2 группы больных. 1-ю группу с неблагоприятным течением заболевания составляли больные, умершие в течение первых 5 лет после начала лечения,

Таблица 1

Распределение больных МРЩЖ по возрасту

Distribution of MTC patients with respect to gender and age

Возраст, годы	Число больных	
	абс.	%
До 19	2	1,8
20—29	12	10,5
30—39	22	19,3
40—49	26	22,8
50—59	24	21,0
60—69	23	20,2
70—79	4	3,5
80 и старше	1	0,9
Years of age	No	%
	Patients	

and morphological prognostic factors of the disease have been studied poorly which makes interesting the search of reliable criteria for differential diagnosis and prognosis based on MTC morphology.

The purpose of this study was to find most informative clinical and morphological tests to predict survival of patients with MTC and, in particular, to assess the prognostic role of ultrastructural signs obtained by electron microscopy.

The study was performed in 41 (36%) male and 73 (64%) female patients with histologically verified MTC managed at the N.N.Blokhin Memorial CRC during 1978-1998. The patients' age ranged from 14 to 82 years (mean 47 ± 2 years in males and 49 ± 2 years in females). Distribution of the cases with respect to age is given in table 1. Men to women ratio was 1:2 which agreed with published data [8,9,12]. The cases aged 30 to 70 years were evenly distributed in time periods (20% per decade). Tumor site was thyroid right lobe in 56 (49.1%), left lobe in 42 (36.9%) and both lobes in 16 (14%) cases. 86 (75.4%) patients had unicentric intrathyroid, 24 (21.1%) had multicentric intrathyroid and 4 (3.5%) had unicentric extrathyroid tumors.

Van Gieson hematoxylin-eosin, picrofucshin and Congo red (amyloid) staining was used to perform histological study of tumor specimens. Electron microscopy was carried out in 28 cases. Ultrastructural analysis was made in fresh and formalin-fixed specimens prepared by standard technique. 5 to 10 fragments were taken from different segments of each tumor. An average of 5 nets (100 cells each), i.e. 500 cells, were studied in every case. The presence of a sign in question in 30% of the cells or less was considered as low, in up to 50% as moderate and in more than 50% as high prevalence.

Mathematical methods for pattern recognition learning using an ASTA application package [2-4] developed at the Medical Cybernetics Laboratory, N.N.Blokhin Memorial CRC, were utilized to calculate informative value and to select optimal sets of prognostic factors. Informative value of signs was assessed by Shannon's measure adapted for small samples [2].

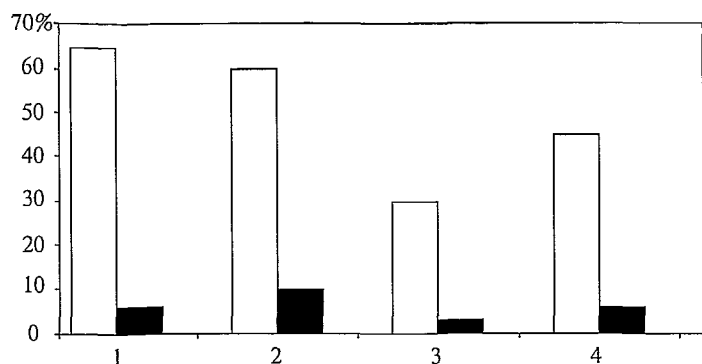


Рис. 1. Гистограмма распределения больных по морфологическим признакам в группах с благоприятным (светлые столбики) и неблагоприятным (темные столбики) течением заболевания.

1 — инвазия капсулы; 2 — инвазия сосудов; 3 — размер опухоли более 4 см; 4 — двусторонние метастазы в лимфоузлы шеи.

Fig. 1. Case distribution with respect to morphological signs in groups with favorable (light bars) and poor (dark bars) prognosis. 1, capsule invasion; 2, vessel invasion; 3, tumor more than 4 cm; 4, bilateral cervical lymph node involvement.

и больные, у которых в течение этого срока возникли метастазы или рецидивы, 2-ю группу с благоприятным течением — больные, пережившие этот срок без рецидива и метастазов. Информативность основных прогностических факторов приведена в табл. 2 (все факторы упорядочены по уменьшению информативности).

У больных 1-й группы достоверно чаще ($p < 0,05$) по сравнению с больными 2-й группы наблюдались следующие признаки: наличие инвазии капсулы (65,0% против 6,4%), инвазия в сосуды (60,0% против 9,6%), размеры опухоли более 4 см (30% против 3,2%), двусторонние метастазы в лимфоузлы шеи (45% против 6%). Эти соотношения частоты признаков представлены на рис. 1.

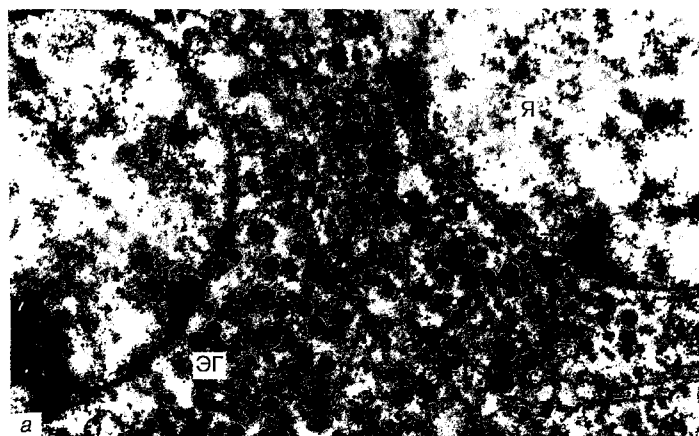


Таблица 2

Table 2

Информативность гистологических факторов прогноза
Informative value of histological prognostic factors

Признак	Информативность
Инвазия капсулы / Capsule invasion	0,250
Инвазия сосудов / Vessel invasion	0,181
Двусторонние метастазы в лимфоузлы / Bilateral cervical lymph node involvement	0,109
Размер опухоли / Tumor size	0,080
Sign	Informative value

To select most informative signs as to disease outcome the patients were stratified into two groups. Group 1 consisted of patients with poor disease course who died or developed metastases/recurrence within 5 years from treatment start. Group 2 consisted of patients with favorable disease course who survived 5 years disease free. Table 2 summarizes informative values of basic prognostic factors in descending order.

Group 1 patients (poor prognosis) presented with a significantly higher prevalence as compared to group 2 of the following signs: capsule invasion (65.0% vs 6.4%), vessel invasion (60.0% vs 9.6%), tumor size more than 4 cm (30% vs 3.2%), bilateral cervical lymph node involvement (45% vs 6%). The sign frequencies are demonstrated in fig. 1.

Electron microscopy on the basis of human tumor ultrastructural classification [6,7,10] discovered two categories of cells in MTC and other neoplasms, as follows: category 1, differentiated cells with cytospecific ultrastructural signs characteristic of C-cell thyroid carcinoma (endocrine granules in tumor cytoplasm) (fig. 2, a) and category 2, undifferentiated cells free from ultrastructural cytospecific features

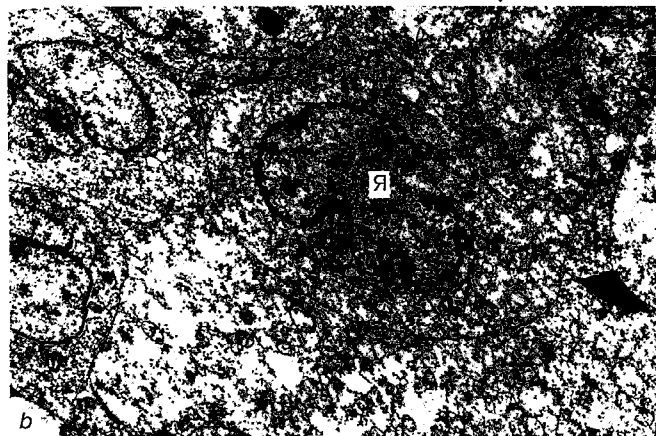


Рис. 2. Медулярный рак щитовидной железы.

a — опухолевые клетки содержат округлой формы ядра, в цитоплазме определяются множественные темные гомогенного вида эндокринные гранулы. Электронная микроскопия (ЭМ) $\times 8000$;

b — опухолевая клетка, в цитоплазме которой определяется малое количество клеточных органелл. ЭМ $\times 6000$.

Я — ядро, ЭГ — эндокринные гранулы.

Fig. 2. Medullary thyroid cancer.

a, tumor cells contain round nuclei, there are many dark homogenous endocrine granules. Electron microscopy, $\times 8000$;

b, a tumor cell with few organelles in cytoplasm. Electron microscopy, $\times 6000$.

N, nucleus; EG, endocrine granules.

При ЭМИ, которое проводили на основе ультраструктурной классификации опухолей человека [6, 7, 10], в МРЩЖ, как и в других новообразованиях, обнаруживается две группы клеток: первая — дифференцированные, с цитоспецифическими ультраструктурными признаками, характерными для С-клеточного рака щитовидной железы (наличие эндокринных гранул в цитоплазме опухолевых клеток) (рис. 2, а), и вторая — недифференцированные, без ультраструктурных цитоспецифических признаков (рис. 2, б). Опухолевые клетки обеих групп могут быть в зависимости от степени развития внутриклеточных органелл разделены на богатые органоидами, с умеренным количеством органоидов и бедные органоидами. Соотношение опухолевых клеток в первой и второй группах, насыщенность цитоплазмы органоидами, степень полиморфизма ядер, ядерно-цитоплазматическое соотношение, развитие специализированных контактов, митозов могут иметь решающее значение в определении прогноза заболевания.

Количественная характеристика электронно-микроскопических особенностей МРЩЖ, полученная на основе статистического анализа 61 ультраструктурного признака, позволила выделить 6 наиболее информативных (табл. 3).

У больных 1-й группы инвагинация ядра наблюдалась в 75% случаев, нуклеолонемное ядрышко — в 63%, эндокринные гранулы — в 25%, богатые органеллами клетки — в 13%, десмосомы — в 25% и преобладание дифференцированных клеток — в 12% случаев, а у больных 2-й группы — в 28, 36, 64, 78, 72 и 57% случаев соответственно. Соотношение частоты этих признаков показано на рис. 3.

Нами предпринята попытка определить количественные характеристики корреляции наиболее важных для прогноза ультраструктурных признаков друг с другом. Инвагинирование ядра в 100% случаев отмечалось в клетках, бедных клеточными органеллами. Малое количество эндокринных гранул коррелирует в 41% случаев с нуклеолонемным строением ядрышек, в 41% — с преобладанием в опухоли недифференцированных клеток и в 88% случаев — с малым количеством десмосом. Преобладание в опухоли дифференцированных клеток коррелирует в 96% случаев с большим содержанием в клетках эндокринных гранул, в 91% — с нуклеолонемным строением ядрышек, в 76% — с компактным расположением опухолевых клеток.

Таким образом, результаты ЭМИ и последующего многофакторного анализа позволили установить четкие ультраструктурные критерии, указывающие на степень зрелости клеток МРЩЖ и определяющие его прогноз. Выделено несколько наиболее информативных ультраструктурных признаков, к которым относятся: 1) соотношение дифференцированных и недифференцированных клеток, т. е. клеток первой и второй групп (преобладание недифференцированных клеток коррелирует с плохим прогнозом); 2) количество органоидов в цитоплазме опухолевых клеток как первой, так и второй группы (преобладание бедных органоидами клеток сочетается с худшим прогнозом); 3) полиморфизм ядер, инвагинация ядерной мембраны, глыбчатость хроматина, четкие, в том числе нуклеолонемные, ядрышки (клеток с такими признаками больше в опухолях с неблагоприятным течением); 4) эндокринные гранулы

Таблица 3

Table 3

Информативность ультраструктурных признаков в пятилетнем прогнозе течения заболевания

Informative value of ultrastructural signs in prediction of 5-year disease course

Признак	Информативность
Инвагинация ядра Nuclear invagination	0,662
Эндокринные гранулы Endocrine granules	0,636
Десмосомы Desmosomes	0,556
Нуклеолонемное ядрышко Nucleolonemata	0,516
Преобладание дифференцированных клеток Preponderance of differentiated cells	0,516
Количество клеточных органелл Cellular organelle count	0,385
Sign	Informative value

(fig.2,b). Tumor cells of both categories could be stratified with respect to development of intracellular organelles into cells with high, moderate and low organoid count. Tumor cell ratios, cytoplasm organoid content, nuclear polymorphism, nucleus-cytoplasm ratios, development of special contacts, mitoses may be of much importance for disease prognosis.

Quantification of electron microscopy findings on the basis of statistical analysis of ultrastructural characteristics distinguished 6 most informative signs (table 3).

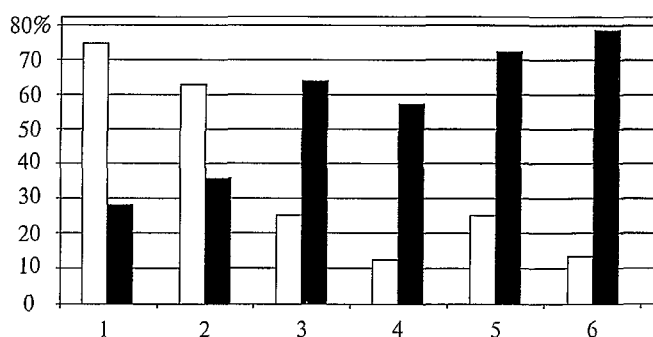


Рис. 3. Гистограмма распределения в 2 группах больных с благоприятными и неблагоприятными ультраструктурными признаками.

Светлые столбики — живы до 5 лет, темные — более 5 лет.

1 — инвагинация ядра; 2 — нуклеолонемное ядрышко; 3 — эндокринные гранулы; 4 — преобладание дифференцированных клеток; 5 — десмосомы; 6 — богатые органеллами клетки.

Fig.3. Case distribution in two groups with prognostically good and poor ultrastructural signs.

Light bars, patients surviving 5 years or less; dark bars, patients surviving more than 5 years.

1, nuclear invagination; 2, nucleolonemata; 3, endocrine granules; 4, preponderance of differentiated cells; 5, desmosomes; 6, organelle-rich cells.

различного размера, формы, плотности (клетки с небольшим количеством эндокринных гранул преобладают также в опухолях с плохим прогнозом); 5) специализированные контакты, в том числе десмосомы (их значительно меньше в менее дифференцированных опухолях с плохим прогнозом). Перечисленные признаки в отдельности, но особенно при частичной или полной совокупности и определяют степень анаплазии опухоли и прогноз заболевания. При этом достоверность неблагоприятного прогноза повышается с 87% при одном наиболее информативном признаке до 93% при всех четырех признаках.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код 99-04-50026).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бомаш Н. Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 1981.
2. Вапник В. Н., Глазкова Т. Г., Кошечев В. А. и др. Алгоритмы и программы восстановления зависимостей. — М., 1984.
3. Глазкова Т. Г., Бондарев Н. Г. // Конференция «Методы обучения распознавания образов»: Материалы. — М., 1993. — С. 23—27.
4. Глазкова Т. Г. Оценка информации в классификации и прогнозировании. Учебное пособие. — М., 1997.
5. Пачес А. И., Пропп Р. М. Рак щитовидной железы. — М., 1995.
6. Райхлин Н. Т. // Вопр. онкол. — 1983. — № 8. — С. 84—96.
7. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А. // Арх. пат. — 1984. — № 8. — С. 3—13.
8. Fuchshuber P., Loree T., Hicks W. et al. // Ann. Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 81—86.
9. Papotti M., Negro F., Carney J. A. et al. // Virch. Arch. — 1997. — Vol. 430, N 5. — P. 397—405.
10. Raikhlin N. // Acta histochem. — 1986. — Bd 33, Suppl. — P. 243—245.
11. Schmid K. W. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 1998. — Vol. 11, N 87. — P. 367—374.
12. Schroder S., Bocker W., Baisch H. et al. // Cancer. — 1988. — Vol. 61. — P. 806—816.

Поступила 28.10.99 / Submitted 28.10.99

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.24-006.86-092

Н. Т. Райхлин, Е. А. Смирнова, Б. Х. Бебезов, М. И. Давыдов,
Б. Е. Полоцкий, Т. Г. Глазкова

ЭНДОКРИННО-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО: УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

НИИ клинической онкологии

В соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей легкого ВОЗ [3], эндокринно-клеточные опухоли апудомы, называемые карциноидами, делят на типичные и атипичные. Ряд авторов [5, 13] не без основания предлагают выделять три типа карциноидов легкого — высокодифференцированный (типичный),

Patients from group 1 presented with nuclear invagination in 75%, nucleolonemata in 63%, endocrine granules in 25%, organelle-rich cells in 13%, desmosomes in 25% and preponderance of differentiated cells in 12%. Patients from group 2 had nuclear invagination in 28%, nucleolonemata in 36%, endocrine granules in 64%, organelle-rich cells in 78%, desmosomes in 72% and preponderance of differentiated cells in 57% (fig.4).

We attempted assessment of correlation of most important prognostic factors. Nuclear invagination was seen in 100% of organelle-poor cells. Small endocrine granular count correlated with nucleolonemata (41%), preponderance of undifferentiated cells (41%) and low desmosome count (88%). While preponderance of differentiated cells correlated with high endocrine granular count (96%), no nucleolonemata (91%) and compact location of tumor cells (76%).

The electron microscopy and multifactor analysis determined clear-cut ultrastructural signs reflecting MTC cell maturity and predictive of disease course. The most informative signs are (1) differentiated/undifferentiated cell ratio (preponderance of undifferentiated cells correlated with poor prognosis), (2) tumor cell cytoplasm organoid count (low organoid count correlated with poor prognosis), (3) nuclear polymorphism, nuclear invagination, clear-cut nucleoli including nucleolonemata (preponderance of these signs corresponded to poor prognosis), (4) endocrine granules of different size, shape, density (cells with small endocrine granule count preponderated in poor prognosis cases), (5) specialized contacts including desmosomes (much lower prevalence in poorly differentiated tumors with poor prognosis). These signs especially if present together reflect tumor anaplasia and are predictive of disease course. Significance of poor prognosis increases from 87% in the presence of a single informative sign to 93% in the presence of all four signs.

This study was supported by the Russian Fundamental Study Foundation (grant 99-04-50026).

N.T.Reihlin, E.A.Smirnova, B.H.Bebegov, M.I.Davydov,
B.E.Polotsky, T.G.Glazkova

ENDOCRINE-CELL TUMORS OF LUNG: ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES AND CLINICAL COURSE

Institute of Clinical Oncology

The WHO International Histological Classification of Lung Tumors [3] classifies endocrine-cell tumors (apudomas or carcinoids) as typical and atypical. Some authors [5,13] suggest that three types of lung carcinoids should be specified, i.e. well differentiated (typical), moderately differentiated (atypical) and poorly differentiated (anaplastic) tumors.