

Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологические и молекулярные особенности

В.В. Делекторская

Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБНУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина»;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Владимировна Делекторская delektorskaya@yandex.ru

Обзор посвящен анализу современных представлений о нейроэндокринных опухолях (НЭО) пищеварительной системы человека, которые представляют собой гетерогенную группу эпителиальных новообразований, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Обобщены сведения об особенностях последних гистологических классификаций и критериях морфологической диагностики различных типов нейроэндокринных новообразований с учетом гистологических и иммуногистохимических параметров. В свете этих критериев обсуждаются вопросы номенклатуры, а также системы градации и стадирования. Высокодифференцированные НЭО обычно имеют характерные гистологические признаки в виде гнездовых, трабекулярных или железистых структур с низкой митотической активностью и индексом мечения Ki-67 и классифицируются главным образом как G1 или G2. Напротив, низкодифференцированный нейроэндокринный рак имеет диффузный характер роста, высокую степень ядерной атипичности и клеточной пролиферации, некрозы. Эти опухоли всегда классифицируются как G3 и далее подразделяются на мелкоклеточный и крупноклеточный типы на основе гистологических особенностей. Иммуногистохимическое исследование является мощным инструментом для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки опухолевых клеток с учетом экспрессии хромогранина А и/или синаптофизина. Степень злокачественности (Grade, G) основана на пролиферативной активности опухоли, которая оценивается по количеству митозов или иммуногистохимической экспрессии Ki-67. Обсуждены также отдельные маркеры, которые полезны для определения первичного органа НЭО при анализе метастатических поражений. НЭО являются сложными новообразованиями с точки зрения клинического ведения и оценки прогноза. Только морфологическая картина и иммунофенотипические особенности не имеют предсказательной значимости. Доказано, что Ki-67 является единственным значимым прогностическим маркером и может предсказать эффективность терапии. В обзоре, кроме того, представлены данные о ключевых сигнальных путях и молекулярных маркерах, вовлеченных в развитие нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Новые возможности молекулярно-направленной терапии стали доступны для больных НЭО. Рецепторы соматостатина (SSTR) демонстрируют экспрессию и высокое сродство к аналогам соматостатина в этих опухолях. Положительное иммуногистохимическое окрашивание, особенно выявление подтипа SSTR 2A, как было показано, ассоциировано с хорошим терапевтическим ответом на лечение аналогами соматостатина. Выявление экспрессии SSTR помогает предсказать не только эффективность лечения, но и прогноз течения НЭО. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR играет важную роль в развитии НЭО и является мишенью для специфических ингибиторов. Однако конкретные молекулы, которые могут помочь предсказать ответ на лечение, а также уровни их экспрессии и прогностическое значение еще предстоит определить. Выявление специфических прогностических и предиктивных молекулярных маркеров в НЭО может значительно улучшить биологическую и морфологическую характеристику индивидуальных нейроэндокринных новообразований и выбор пациентов для таргетной терапии.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, классификация, морфологическая диагностика, дифференцировка, степень злокачественности, прогноз, иммуногистохимия, молекулярные маркеры

DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.052–060

Neuroendocrine tumors of the digestive system: pathologic and molecular characteristics

V. V. Delektorskaya

Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia

This review deals with the analysis of up-to-date concepts of the human neuroendocrine tumors (NETs) of the digestive system, which are a heterogeneous group of epithelial neoplasms arising from the diffuse neuroendocrine system of the gastrointestinal tract and pancreas. The review summarizes the information about the specifics of the recent histological classifications and criteria of diagnosis the different types of neuroendocrine neoplasms accounting histological and immunohistochemical parameters. In the light of these criteria, current issues of the nomenclature, as well as systems of grading and staging are discussed. Well-differentiated NETs generally present characteristic histopathological features with nests, trabecular or gland-like formations, low mitotic activity and Ki-67 labeling indices and are mostly classified as either G1 or G2 NET. In contrast, poorly differentiated neuroendocrine carcinomas have diffuse growth pattern, high-grade nuclear atypia and cellular proliferation, necrosis. They are always classified as G3 and further subclassified into small-cell or large-cell types based on their histological features. Immunohistochemistry is a powerful tool in confirming neuroendocrine differentiation of tumor cells by the expression of chromogranin A and/or synaptophysin. The grade (G) is based on the proliferative activity of the tumor assessed by the mitotic rate or by Ki-67 immunohistochemistry. Several markers are useful in the identification of a primary organ of NETs in metastatic lesions are

also discussed. NETs represent challenging neoplasms in terms of clinical management and prognosis assessment. Morphology alone and immunophenotypic features have no specific predictive implications. Ki-67 has been proven the only significant prognostic marker and can predict response to therapy. Additionally, data on key signaling pathways and potential predictive molecular markers involved in the development of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas are presented in this review. New molecular targeted therapies have become available in patients with NETs. Somatostatin receptors (SSTRs) are expressed by these tumors and show high affinity for somatostatin analogues. Immunohistochemical positive staining, especially of the subtype SSTR 2A, has been shown to be well associated with therapeutic response to somatostatin analogue therapy. Detecting the expression of SSTRs helps to predict not only the efficacy of treatment but also the prognosis in NETs. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway plays a crucial role in development of neuroendocrine neoplasms and is targeted by specific inhibitors. However, the exact cellular molecules, which may help predict response, their expression levels and prognostic values are still to be defined. Determining specific prognostic and predictive molecular markers in NETs can significantly improve biological and morphological characterization of individual neuroendocrine neoplasms and identification of patients that may benefit from targeted therapy.

Key words: neuroendocrine tumor, gastrointestinal tract, pancreas, classification, morphological diagnosis, differentiation, grade, prognosis, immunohistochemistry, molecular markers

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) объединяют группу относительно редких эпителиальных новообразований из клеток с нейроэндокринным фенотипом [1]. Нейроэндокринные клетки содержатся в значительном количестве в органах пищеварения и являются частью общей диффузной нейроэндокринной системы. НЭО пищеварительной системы могут возникать в любом из органов тубулярного желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железе (ПЖ) и представляют собой наиболее распространенную группу новообразований, составляющую более 60 % нейроэндокринных неоплазий (НЭН) всех анатомических локализаций. Эти опухоли обладают общей способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны и в зависимости от уровня гормональной активности и клинической симптоматики делятся на функционирующие и нефункционирующие новообразования [2–4]. Несмотря на то, что НЭО пищеварительной системы относятся к редким опухолям, доля которых составляет не более 2 % среди всех новообразований данной локализации, частота их выявления и распространенность постоянно увеличиваются на протяжении нескольких последних десятилетий [5].

С того момента, как в 1907 г. S. Oberndorfer [6] ввел термин «карциноид», который долгое время рассматривали в контексте опухолей «доброкачественного поведения», представления о природе нейроэндокринных новообразований, особенностях их развития и течения неоднократно менялись, являясь предметом многочисленных дискуссий [2, 7–11].

Важное место в ряду методов, которые помогли дать более глубокую оценку особенностям биологии различных вариантов НЭО, заняла электронная микроскопия, с помощью которой было показано присутствие в цитоплазме нейроэндокринных клеток различного количества электронно-плотных гранул и мелких везикул, ассоциированных с целым рядом секреторных продуктов и нейротрансмиттеров [12, 13].

Расширить общепринятые взгляды на природу НЭО позволило использование достижений современных

иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярно-биологических исследований, благодаря которым произошла значительная эволюция в подходах к номенклатуре и оценке злокачественного потенциала новообразований данного типа [14–16].

Несмотря на сходные гистологические, ИГХ- и ультраструктурные особенности, нейроэндокринные новообразования ЖКТ и ПЖ образуют крайне разнородную группу в отношении «биологического поведения» и клинических проявлений [3, 17, 18].

Рациональный подход к номенклатуре НЭО пищеварительной системы обеспечила классификация Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), опубликованная в 2000 г., в которой впервые была представлена обоснованная терминология и прогностическая стратификация данного типа неоплазий [19]. Учитывая, что общепризнанный термин «карциноид» не мог в полной мере охватить весь спектр нейроэндокринных новообразований ЖКТ и ПЖ, классификация WHO 2000 г. заменила его более общими терминами «эндокринная опухоль» и «эндокринный рак». Предложена единая схема классификации, выделяющая 3 основные категории опухолей независимо от места их развития. Кроме того, для оценки дифференцировки опухоли были введены две основные категории, разделяющие высоко- и низкодифференцированные новообразования, которые значительно различаются по своему клиническому течению [20, 21]. Данная классификация разработала критерии для практического использования. Однако ее применение было ограничено необходимостью встраивать информацию, относящуюся к стадированию, в систему определения степени злокачественности (Grade, G) опухоли.

В дальнейшем Европейское общество по изучению НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) разработало две дополняющие друг друга классификации: систему определения степени злокачественности НЭО ЖКТ и ПЖ (ENETS, 2006, 2007), а также дополнительную систему TNM-стадирования по локализации [22]. Другой вариант TNM-классификации

НЭО ЖКТ и ПЖ был предложен Американским объединенным комитетом по онкологии (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и включен в 7-ю редакцию Руководства по определению стадий злокачественных опухолей (AJCC, 2009) [23, 24].

Эта концепция основана на том, что клиническое поведение нейроэндокринных новообразований, главным образом, определяют биологические характеристики и стадия на момент диагностики [25]. Длительное клиническое наблюдение свидетельствует, что НЭО являются злокачественной категорией. Так же как для других эпителиальных опухолей, системы гистологической градации и стадирования определяют злокачественный потенциал НЭО и классифицируют их с учетом этих показателей, достоверно коррелирующих с выживаемостью данной категории больных.

Таким образом, согласно современным представлениям, все нейроэндокринные новообразования обладают потенциалом злокачественности, при этом их клиническое течение может варьировать от индолентного до высокоагрессивного, сопровождающегося быстрым развитием метастазов и рецидивов заболевания. Для точной диагностики, оценки прогноза и выбора адекватной терапии НЭО необходимы четкие базовые установки для их классификации в процессе морфологического исследования, а также внедрение новых молекулярных маркеров оценки индивидуального прогноза и мишеней для таргетной противоопухолевой терапии заболевания.

Современная номенклатура и гистологическая классификация

Для практического использования в процессе морфологической диагностики НЭО пищеварительной системы в настоящее время применяется классификация WHO, разработанная в 2010 г., в которую вошли установленные ранее критерии определения степени злокачественности (ENETS, 2006, 2007) и TNM-стадирования (AJCC, 2009) [26].

Для характеристики широкого морфологического и биологического спектра НЭН ЖКТ и ПЖ последняя редакция классификации использует стандартные определения «нейроэндокринная опухоль» и «нейроэндокринный рак». Все высококодифференцированные новообразования, независимо от того, ведут ли они себя «доброкачественно» или дают метастазы, называются термином «нейроэндокринная опухоль» (neuroendocrine tumor, NET) и имеют низкую или промежуточную степень злокачественности (G1 или G2 соответственно). Все низкокодифференцированные новообразования называются термином «нейроэндокринный рак» или «нейроэндокринная карцинома» (neuroendocrine carcinoma, NEC) и имеют высокую степень злокачественности, соответствующую градации G3. В соответствии с классификацией WHO 2010 г. для обозначения всей группы нейроэндокринных новообразований ЖКТ и ПЖ предложен термин «ней-

роэндокринные неоплазии» (neuroendocrine neoplasm, NEN), который объединяет опухоли и карциномы всех степеней злокачественности (низкой, промежуточной, высокой). Термин «нейроэндокринные» отражает способность опухолевых клеток экспрессировать белковые маркеры, общие для нервной и эндокринной систем. Термин «карциноид», который был ранее отменен и употреблялся только в контексте карциноидного синдрома, в новой классификации применяется в отношении всех высококодифференцированных НЭО ЖКТ, имеющих низкую степень злокачественности (NET G1) [26–28]. В табл. 1 представлена современная номенклатура, применяемая к различным типам нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы (WHO, 2010).

Таблица 1. Классификации НЭН пищеварительной системы (WHO, 2010)

НЭО G1/NET G1 (карциноид)
НЭО G2/NET G2
Нейроэндокринный рак (НЭР), G3 (НЭР G3/NEC G3): мелкоклеточный тип крупноклеточный тип

Морфологические особенности. При оценке гистологического строения НЭН пищеварительной системы важным является выявление признаков нейроэндокринной морфологии и разграничение двух основных групп: высоко- и низкокодифференцированных новообразований.

Высокодифференцированные НЭО (G1 и G2) демонстрируют типичную, хорошо организованную гистологическую структуру: органоидную, трабекулярную, альвеолярную или инсулярную модели строения с тонкой фиброваскулярной стромой, разграничивающей гнезда опухолевых клеток, которые иногда формируют цепочки, структуры типа периферических «палисадов» и «розеток». Опухоль построена однотипными клетками округлой или овальной формы с эозинофильной, умеренно развитой цитоплазмой и круглыми ядрами с незаметными ядрышками и характерным гранулярным хроматином типа salt & pepper (рис. 1а). Эти опухоли могут демонстрировать целый спектр вариантов гистологического строения, включая веретенчатый, папиллярный, онкоцитарный, светлоклеточный, муцинсекретирующий, пигментный, с образованием в строме хряща, кости, гиалина, амилоида и другими вариантами дифференцировки.

Категория низкокодифференцированного НЭР (G3) включает новообразования, которые классифицируют как мелко- и крупноклеточные типы. НЭР мелкоклеточного типа состоит из мелких однотипных клеток округлой, овальной или вытянутой формы со скудной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами. Ключевым диагностическим признаком является вид ядер, содержащих характерный нежный хроматин и незаметные ядрышки. Для опухоли характерны об-

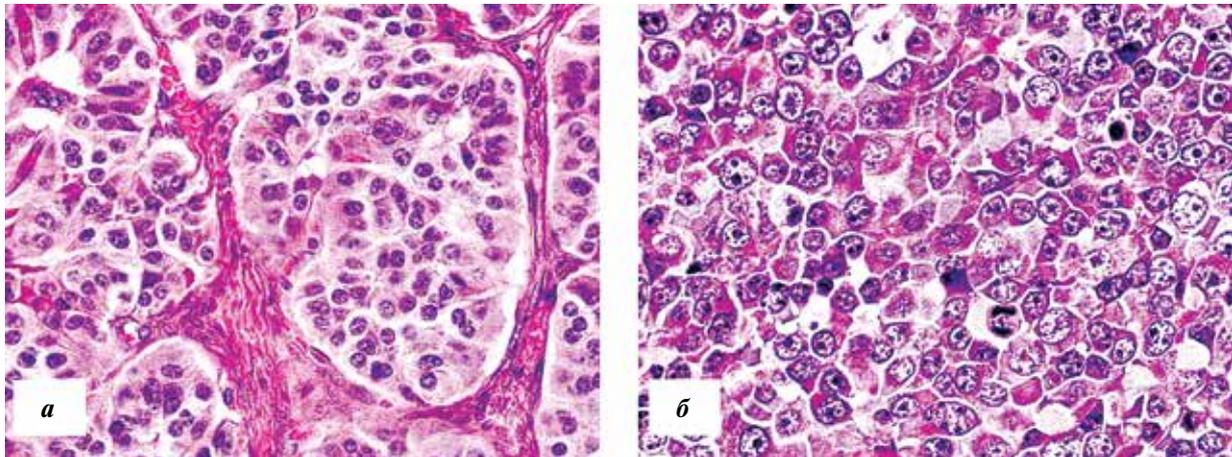


Рис. 1. НЭН различных отделов пищеварительной системы: а — НЭО ПЖ, высокодифференцированная опухоль построена однотипными клетками с характерными округлыми ядрами, содержащими гранулярный хроматин ($\times 600$); б — НЭР толстой кишки крупноклеточного типа, ядра клеток содержат отчетливые ядрышки, видны фигуры митозов ($\times 600$). Окраска гематоксилином и эозином

ширные зоны некроза и высокая митотическая активность. Морфологический диагноз базируется преимущественно на оценке гистологических особенностей опухоли. НЭР крупноклеточного типа построен из клеток крупного/промежуточного размера с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, значительной ядерной атипией, при этом опухоль может сохранять нейроэндокринную морфологию, содержит мультифокальные некрозы, большое число митозов и ядра с гранулярным хроматином и отчетливыми ядрышками (рис. 1б). Для подтверждения диагноза, как правило, необходимо ИГХ- или электронно-микроскопическое исследование [29, 30].

Отдельные специфичные по локализациям классификации НЭО пищеварительной системы (WHO, 2010) отражают анатомические и функциональные особенности конкретного органа: пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, подвздошной кишки, червеобразного отростка, толстой кишки, ПЖ. Важно подчеркнуть, что место развития определяет различные типы НЭО, которые имеют разный прогноз течения заболевания в зависимости от конкретной первичной локализации новообразования [31–33].

НЭО пищеварительной системы различаются по функциональной активности и спектру продуцируемых гормонов; кроме того, они могут быть одним из проявлений наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии (MEN-1). Функционирующие НЭО наиболее часто наблюдаются в ПЖ, при этом чаще всего встречаются такие типы, как инсулинома и гастринома, а к редким разновидностям относятся випома, глюкагонома, соматостатинома, опухоль из РР-клеток. Эти опухоли сопровождаются развитием гормональных синдромов, что облегчает их диагностику. Нефункциональные опухоли обычно обнаруживаются на более поздних стадиях заболевания и нередко имеют метастазы на момент диагностики [34–37].

Степень злокачественности. Определение биологического потенциала злокачественности НЭО считается наиболее сложной диагностической проблемой. В соответствии с современными представлениями, отраженными в классификациях WHO/ENETS/AJCC (2010) [22, 26], различная степень злокачественности этих опухолей (G1, G2, G3) основана на оценке гистологии и определении пролиферирующей фракции (уровня митотической активности и индекса Ki-67) (табл. 2).

Ключевым моментом является подсчет количества митозов в 50 полях зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$) (high power fields, HPF) и ИГХ-определение индекса Ki-67 (клон MIB-1) как процента окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности. Результат выражается как среднее число митозов в 10 HPF (или 2 мм^2) и средний процент окрашенных ядер опухолевых клеток (индекс Ki-67) (см. табл. 2) [38–40].

Таблица 2. Система определения степени злокачественности (WHO/ENETS/AJCC)

Grade	Количество митозов в 10 HPF (2 мм^2)	Индекс Ki-67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

Определение пролиферативной активности опухолевых клеток с помощью подсчета индекса Ki-67 является необходимым условием современной морфологической диагностики и служит базой для дальнейшей клинической оценки агрессивности течения заболевания и обоснованного назначения соответствующих режимов лекарственного лечения. Данный показатель достоверно коррелирует с выживаемостью

больных НЭО и является ключевым при выборе вариантов био- и химиотерапии [41–43].

Стадия заболевания. Для того чтобы далее стратифицировать НЭО пищеварительной системы в отношении прогноза их течения, новообразования классифицируются в соответствии с системами pTNM-стадирования, которые были разработаны ENETS (2006, 2007) и AJCC/UICC (2009) [22–24, 26]. Системы TNM-стадирования ENETS и AJCC/UICC (7-я редакция, 2009) используют общепринятые показатели и совпадают для большинства отделов ЖКТ, но имеют существенные отличия для НЭО ПЖ и аппендикса. Дополнительными критериями оценки прогноза являются данные о наличии инвазии кровеносных и лимфатических сосудов, нейроинвазии, участков некроза.

Таким образом, современная морфологическая диагностика широкого спектра НЭН пищеварительной системы базируется на трех обязательных этапах, которые обеспечивают взаимодополняющую информацию и включают определение гистологической дифференцировки, степени злокачественности и стадии заболевания [28, 38].

Клеточный иммунофенотип и молекулярные особенности

В настоящее время морфологическая диагностика НЭН любого отдела пищеварительной системы невозможна без выполнения ИГХ-анализа, который позволяет подтвердить эпителиальную и нейроэндокринную природу опухоли, различить отдельные подтипы НЭО, уточнить гормональный статус, а также определить место развития первичной опухоли при исследовании метастазов без выявленного первичного очага [44–46].

Диагностические маркеры. Для подтверждения нейроэндокринной природы опухоли рекомендованы два основных маркера: **хромогранин А** — один из наиболее характерных неспецифических маркеров, связанный с плотными секреторными гранулами, и **синаптофи-**

зин — маркер мелких везикул. Важно отметить, что экспрессия хромогранина А может варьировать или отсутствовать в низкодифференцированных формах, при этом наличие синаптофизина обязательно для постановки диагноза НЭН (рис. 2а).

Мембранный рецептор молекул нейрорадгезии CD56 (NCAM), а также маркеры цитоплазматических протеинов нейронспецифическая эналаза и PGP9.5 обладают высокой чувствительностью, но не являются достаточно специфичными и не рекомендованы для рутинного использования в диагностике НЭО. Важно отметить, что CD56 рассматривается как наиболее чувствительный маркер для мелкоклеточного типа НЭР, однако, учитывая его низкую специфичность, интерпретировать ИГХ-данные всегда следует в контексте соответствующей морфологической структуры опухоли [46].

Гормоны, определяющие специфический тип секреции клеток опухоли, в отличие от хромогранина А и синаптофизина не относятся к факторам, которые нужно обязательно выявлять при ИГХ-исследовании нейроэндокринных новообразований, так как нефункционирующие НЭО пищеварительной системы, несмотря на отсутствие клинических симптомов гормональной гиперсекреции, могут демонстрировать ИГХ-позитивность к различным гормонам [46].

Для подтверждения эпителиальной природы НЭО используют ИГХ-окрашивание на кератины. Большинство НЭН демонстрируют положительную экспрессию при окрашивании антителами к панцитокератину (AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам (СК8, СК18, САМ 5.2) [44].

При исследовании метастазов высокодифференцированных НЭО без выявленного первичного очага с диагностической целью рекомендованы два основных ИГХ-маркера: CDX2 и TTF1 [47–50]. С помощью данных транскрипционных факторов можно различить наиболее частые первоисточники метастатических опухолей, а именно ЖКТ, ПЖ и легкое [51, 52].

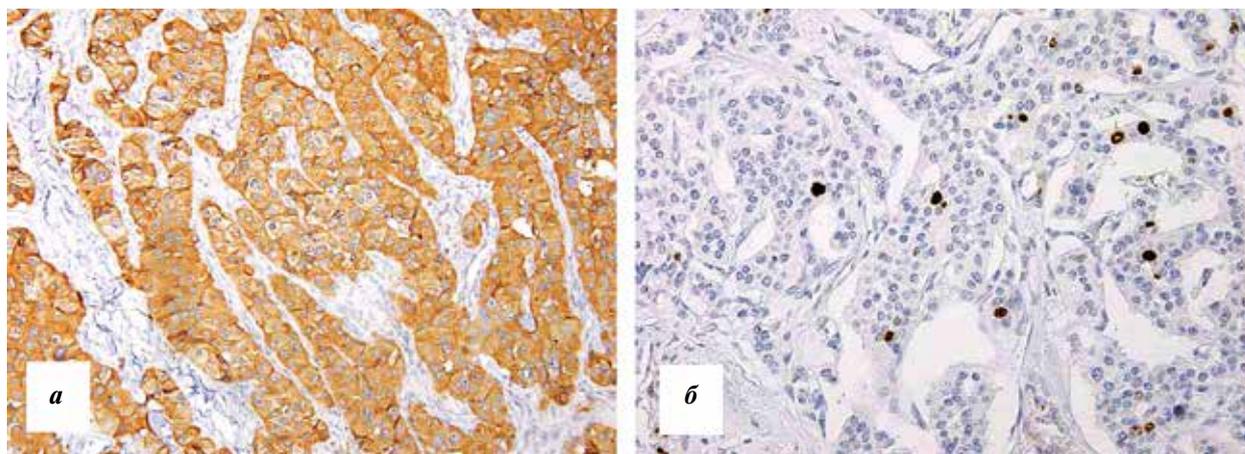


Рис. 2. ИГХ-исследование НЭО ПЖ: а — диффузная цитоплазматическая экспрессия синаптофизина в клетках опухоли ($\times 400$); б — индекс Ki-67 в клетках НЭО G1 составляет 2,5 % окрашенных ядер ($\times 400$). Ядра клеток докрасены гематоксилином Майера

В ряде последних работ представлены диагностические маркеры, которые дают возможность дифференцировать первичные опухоли органов ЖКТ и ПЖ: ISL1, PDX1, PAX6 и NESP55 [53, 54]. ИГХ-верификация отдельных специфических пептидных гормонов также может оказаться полезной для определения первичной локализации опухоли.

Пролиферативная активность. Индекс пролиферативной активности клеток Ki-67 (клон MIB-1), как указывалось выше, относится к числу параметров, которые утверждены международными организациями для определения степени злокачественности НЭО пищеварительной системы (WHO, 2010) [55–59]. Следует отметить, что индекс пролиферативной активности опухолевых клеток значительно различается не только между высоко- и низкодифференцированными новообразованиями, но и в пределах групп G2 и G3. Существенные различия в прогнозе и лечебных подходах к НЭН пищеварительной системы различной степени злокачественности и локализации требуют не только более точного и дифференцированного подхода, но и выбора новых пороговых значений для градации этих опухолей, разработка которых активно проводится в настоящее время (рис. 2б).

Таким образом, оптимальная панель ИГХ-окрасок для диагностики высокодифференцированных НЭО включает хромогранин А, синаптофизин и Ki-67 (MIB-1), в то время как диагностика низкодифференцированных вариантов часто требует более широкой панели маркеров, в которую входят окраски с помощью антител к кератинам, хромогранину А, синаптофизину, CD56, CDX-2, TTF-1, ISL1, PDX1 и Ki-67 (MIB-1).

Молекулярные особенности. ИГХ-анализ белковых маркеров в настоящее время открывает широкие возможности не только для точной диагностики НЭО ЖКТ и ПЖ, но и для изучения молекулярных особенностей данных новообразований, которые лежат в основе индивидуального подхода к оценке прогноза заболевания и возможностей лекарственной терапии на основе препаратов направленного действия [60–62].

К числу перспективных маркеров, которые являются предметом современных исследований, направленных на выявление клинически значимых прогностических и предиктивных факторов, относятся рецепторы соматостатина (somatostatin receptor, SSTR) и молекулы путей сигнальной трансдукции PI3K/АКТ/mTOR. В отдельных работах предпринимаются попытки изучить роль определения в опухоли экспрессии таких маркеров, как 6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), p53, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы VEGFR1–3, инсулиноподобный фактор роста (IGF), рецепторы тирозинкиназы (c-Kit, EGFR) и ряд других белков [63–67]. Проводятся также молекулярно-генетические исследования, направленные на поиск амплификаций, транслокаций, делеций, изменений экспрессии и мутаций соот-

ветствующих генов в клетках НЭО ЖКТ и ПЖ, которые, однако, пока не открыли возможностей использования генетических маркеров в диагностике sporadических случаев развития данных новообразований.

SSTR. Активное изучение экспрессии SSTR в нейроэндокринных новообразованиях пищеварительной системы связано с широким применением в клинической практике синтетических аналогов соматостатина для диагностических целей и молекулярно-направленного лечения [67–70]. SSTR, которые являются специфическими мишенями для этих препаратов, вовлечены в регуляцию целого ряда важных функций в опухолевой клетке, включая подавление гормональной секреции, пролиферации и ангиогенеза. В настоящее время описано 5 подтипов SSTR, которые принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Показано, что аналоги соматостатина обладают наибольшей специфичностью связывания с рецепторами 2-го подтипа [71–73]. Поскольку показатели экспрессии рецепторов значительно отличаются в разных опухолях, ИГХ-особенности их выявления являются ключевыми параметрами, позволяющими назначить обоснованную лекарственную терапию аналогами соматостатина и, кроме того, оценить прогноз течения заболевания. Выраженный антипролиферативный эффект этих препаратов может быть использован в лечении НЭО различной степени злокачественности [69, 70]. Незначительное количество литературных данных по этой проблеме связано с отсутствием до недавнего времени достаточно специфичных коммерческих антител к SSTR. На сегодняшний день разработаны высокоспецифичные кроличьи моноклональные антитела к SSTR2A (клон UMB-1), а также четкая система оценки их ИГХ-экспрессии, которая достоверно демонстрирует, что только мембранный тип и высокий уровень экспрессии SSTR2A коррелируют с ответом на лечение аналогами соматостатина [72, 73].

Таким образом, уровень ИГХ-экспрессии SSTR2 в хирургических и биопсийных образцах НЭО ПЖ и ЖКТ является важным молекулярным параметром для предсказания эффективности лечения и потенциальным прогностическим маркером, который можно оценивать в процессе морфологической диагностики данных новообразований (рис. 3а).

mTOR (mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих). Активация пути сигнальной трансдукции PI3K/АКТ/mTOR является ключевым событием, ассоциированным с ростом и пролиферацией клеток ряда опухолей человека. Белок mTOR относится к классу серин-треониновых протеинкиназ и в опухолевых клетках отвечает за активацию трансляции белков [74]. Белок играет в клетке роль центрального регулятора передачи сигналов. Информация о значении сигнального пути mTOR в развитии и прогрессии НЭО ЖКТ и ПЖ присутствует в ограниченном количестве [75, 76]. Вместе с тем активация сигнального пути mTOR является одним из ключевых

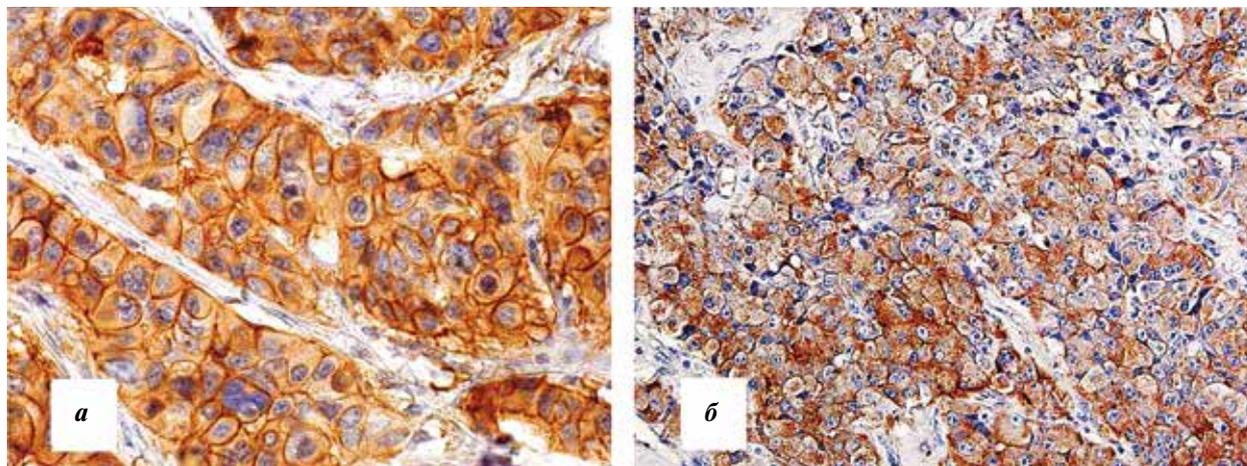


Рис. 3. ИГХ-выявление маркеров лекарственной чувствительности в НЭО ПЖ: а — высокий уровень мембранной экспрессии SSTR2 ($\times 600$); б — выраженная экспрессия p-mTOR в цитоплазме большинства клеток опухоли ($\times 400$). Ядра клеток докрашены гематоксилином Майера

событий, влияющих на рост, пролиферацию, ангиогенез и метаболизм нейроэндокринных опухолевых клеток [77–79]. В последнее время особое внимание к изучению экспрессии белка mTOR, а также выше- и нижележащих молекул данного сигнального пути связано с появлением препаратов из группы ингибиторов mTOR для лечения НЭН ПЖ и других отделов пищеварительной системы. При этом высокая экспрессия p-mTOR в клетках НЭО ПЖ и других отделов ЖКТ является важным параметром, определяющим роль ингибиторов mTOR как эффективных терапевтических агентов [80, 81]. Кроме того, показано, что ИГХ-экспрессия mTOR и нижележащих молекул данного сигнального пути (RPS6KB1, RPS6 и EIF4EBP1) связана с высоким индексом пролиферации (Ki-67) и неблагоприятным прогнозом заболевания [82].

Таким образом, белок mTOR следует рассматривать как потенциальный прогностический маркер и терапевтическую мишень при НЭО пищеварительной системы, при этом необходимо дальнейшее изучение связи его ИГХ-экспрессии с клиническим течением и эффективностью лечения заболевания (рис. 3б).

Данные о зависимости между молекулярным профилем опухоли и ответом на лечение, а также прогнозом течения заболевания в настоящее время только

накапливаются. Тем не менее очевидно, что в ближайшем будущем будут усовершенствованы методы определения специфических молекулярно-биологических характеристик НЭО пищеварительной системы и эта информация приобретет важное практическое значение.

Заключение

В течение последних лет достигнут значительный прогресс в понимании морфологических особенностей и молекулярных механизмов развития НЭО пищеварительной системы. Наряду с гистологическим анализом опухоли в процессе морфологической диагностики большое значение имеет определение клеточного иммунофенотипа, пролиферативной активности и молекулярных параметров, отражающих особенности биологического поведения и лекарственной чувствительности новообразования.

Необходимы дальнейшие исследования для совершенствования современной номенклатуры и классификации НЭО пищеварительной системы, а также разработки более специфичных молекулярных маркеров, которые служили бы дополнительными диагностическими и прогностическими показателями и новыми потенциальными мишенями для противоопухолевой таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):15–31.
2. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011;18 Suppl 1:S1–16.
3. Modlin I. M., Oberg K., Chung D. C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61–72.
4. Öberg K. E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vii72–80.
5. Yao J. C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Review. J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–72.
6. Oberndorfer S. Kazinoide tumoren des Dunndarms. *Z Pathol Frankf* 1907;1:426–32.
7. Soga J. The term «carcinoid» is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:15.
8. Anlauf M., Gerlach P., Schott M. et al. Pathology of neuroendocrine neoplasms. *Chirurg* 2011;82(7):567–73.
9. Caplin M., Yao J. C. An overview of thoracic and gastrointestinal neuroendocrine tumours. In: Caplin M., Yao J. C. (eds.). *Handbook of gastroenteropancreatic and*

- thoracic neuroendocrine tumours. *BioScientifica*, 2011. Pp. 1–9.
10. Reid M. D., Balci S., Saka B., Adsay N. V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol* 2014;25(1):65–79.
 11. Zhou C., Zhang J., Zheng Y., Zhu Z. Pancreatic neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Cancer* 2012;131(5):1013–22.
 12. Ordóñez N. G., Mackay B. Electron microscopy in tumor diagnosis: indications for its use in the immunohistochemical era. *Hum Pathol* 1998;29(12):1403–11.
 13. Kandel R., Bedard Y. C., Fan Q. H. Value of electron microscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue tumors. *Ultrastruct Pathol* 1998;22(2):141–6.
 14. Öberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002;14(1):38–45.
 15. Rindi G., Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(1):54–64.
 16. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D. et al. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):R153–62.
 17. Strosberg J. R., Nasir A., Hodul P., Kvols L. Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2008;2(3):113–25.
 18. Pape U. F., Berndt U., Muller-Nordhorn J. et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):1083–97.
 19. Solcia E., Klöppel G., Sobin L. Histological typing of endocrine tumours. 2nd ed. WHO, Berlin: Springer, 2000.
 20. Klöppel G., Perren A., Heitz P. U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13–27.
 21. Perren A., Schmitt A., Komminoth P., Pavel M. Classification of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Radiologe* 2009;49(3):198–205.
 22. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401.
 23. Klöppel G., Rindi G., Perren A. et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456(6):595–7.
 24. Scarpa A., Mantovani W., Capelli P. et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010;23(6):824–33.
 25. Strosberg J., Nasir A., Coppola D. et al. Correlation between grade and prognosis in metastatic Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40(9):1262–68.
 26. Bosman F. T., Carneiro F. T., Hrubon R. H. et al. (eds.) World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010.
 27. Yang M., Tian B. L., Zhang Y. et al. Evaluation of the World Health Organization 2010 grading system in surgical outcome and prognosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2014;43(7):1003–8.
 28. Scaozec J. Y., Couvelard A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: what must the pathologist know and do in 2014? *Ann Pathol* 2014;34(1):40–50.
 29. Basturk O., Tang L., Hrubon R. H. et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(4):437–47.
 30. Krieg A., Mersch S., Boeck I. et al. New model for gastroenteropancreatic large-cell neuroendocrine carcinoma: establishment of two clinically relevant cell lines. *PLoS One* 2014;9(2):e88713.
 31. Kachare S. D., Liner K. R., Vohra N. A. et al. A modified duodenal neuroendocrine tumor staging schema better defines the risk of lymph node metastasis and disease-free survival. *Am Surg* 2014;80(8):821–6.
 32. Rindi G., Bordi C., Rappel S. et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20(2):169–72.
 33. Krampitz G. W., Norton J. A., Poultsides G. A. et al. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2012;147(9):820–7.
 34. Ricci C., Casadei R., Taffurelli G. et al. WHO 2010 classification of pancreatic endocrine tumors. Is the new always better than the old? *Pancreatol* 2014;14(6):539–41.
 35. Shi C., Klimstra D. S. Pancreatic neuroendocrine tumors: pathologic and molecular characteristics. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(6):498–511.
 36. Amador Cano A., García F., Espinoza A. et al. Nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2013;4(2):225–8.
 37. Panzuto F., Boninsegna L., Fazio N. et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2372–7.
 38. Klimstra D. S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40(1):23–36.
 39. Remes S. M., Tuominen V. J., Helin H. et al. Grading of neuroendocrine tumors with Ki-67 requires high-quality assessment practices. *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1359–63.
 40. Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract: to count or not to count is not the question, but rather how to count. *Am J Surg Pathol* 2012;36(12):1743–6.
 41. Jamali M., Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol* 2008;19(4):282–8.
 42. Boninsegna L., Panzuto F., Partelli S. et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer* 2012;48(11):1608–15.
 43. Dhall D., Mertens R., Bresee C. et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2012;43(4):489–95.
 44. DeLellis R. A., Shin S. J., Treaba O. D. Chapter 10: Immunohistology of endocrine tumors. In: Dabbs D. J. (ed.) *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. 3rd ed. Elsevier Inc., 2010. Pp. 291–329.
 45. Mertz H., Vyberg M., Paulsen S. M., Teglbjærg P. S. Immunohistochemical detection of neuroendocrine markers in tumors of the lungs and gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1998;6:175–80.
 46. Klimstra D. S., Modlin I. R., Adsay N. V. et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–13.
 47. Marchevsky A. M., Gupta R., Balzer B. Diagnosis of metastatic neoplasms: a clinicopathologic and morphologic approach. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(2):194–206.
 48. Krishna M. Diagnosis of metastatic neoplasms: an immunohistochemical approach. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(2):207–15.
 49. Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P. et al. Heterogeneity of tumor prognostic markers: a reproducibility study applied to liver metastases of pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2009;22(2):273–81.
 50. Leteurtre E. Pathologic diagnostic for a primary of metastatic neuroendocrine tumor. *Ann Pathol* 2011;31(5 Suppl):S79–80.
 51. Sagi A., Alexis D., Remotti F., Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005;123(3):394–404.
 52. Kaufmann O., Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in

- pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology* 2000;36(5):415–20.
53. Schmitt A. M., Riniker F., Anlauf M. Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(3):420–5.
54. Srivastava A., Hornick J. L. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):626–32.
55. Couvelard A. Ki67 and neuroendocrine tumors. *Ann Pathol* 2011;31(5 Suppl):S55–6.
56. Öberg K., Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):150–3.
57. Palazzo M., Lombard-Bohas C., Cadiot G. et al. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(2):232–8.
58. Tang L. H., Gonen M., Hedvat C. et al. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36(12):1761–70.
59. Yang Z., Tang L. H., Klimstra D. S. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol* 2011;35(6):853–60.
60. Rindi G., Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: etiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(4):519–34.
61. Cives M., Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)* 2014;28(9). pii: 201359.
62. Modlin I. M., Pavel M., Kidd M., Gustafsson B. I. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):169–88.
63. Raymond E., Faivre S. Learning experiences with sunitinib continuous daily dosing in patients with pancreatic neuroendocrine tumours. *Curr Oncol* 2014;21(6):309–17.
64. Abdel-Rahman O. Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway and neuroendocrine neoplasms (NENs): prognostic and therapeutic considerations. *Tumour Biol* 2014;35(11):10615–25.
65. Scoazec J. Y. Angiogenesis in neuroendocrine tumors: therapeutic applications. *Neuroendocrinology* 2013;97(1):45–56.
66. Leung R., Lang B., Wong H. et al. Advances in the systemic treatment of neuroendocrine tumors in the era of molecular therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2013;13(3):382–8.
67. Oberg K. E., Reubi J. C., Kwekkeboom D. J., Krenning E. P. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010;139(3):742–53.
68. Grozinsky-Glasberg S., Shimon I., Korbonits M., Grossman A. B. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(3):701–20.
69. Sidéris L., Dubé P., Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012;17(6):747–55.
70. Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World Gastroenterol* 2010;16(24):2963–70.
71. Schmida H. A., Lambertinib C., van Vugta H. H. et al. Monoclonal antibodies against the human somatostatin receptor subtypes 1–5: development and immunohistochemical application in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95(3):232–47.
72. Volante M., Brizzi M. P., Faggiano A. et al. Somatostatin receptor type 2a immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007;20(11):1172–82.
73. Körner M., Waser B., Schonbrunn A. et al. Somatostatin receptor subtype 2a immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol* 2012;36(2):242–52.
74. Showkat M., Beigh M. A., Andrabi K. I. mTOR signaling in protein translation regulation: implications in cancer genesis and therapeutic interventions. *Mol Biol Int* 2014;2014:686984.
75. Cingarlini S., Bonomi M., Corbo V. Profiling mTOR pathway in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2012;7(3):183–8.
76. Wolin E. M. PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in the therapy of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Lett* 2013;335(1):1–8.
77. Zhou C. F., Ji J., Yuan F. et al. mTOR activation in well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective study on 34 cases. *Hepatogastroenterology* 2011;58(112):2140–3.
78. Catena L., Bajetta E., Milione M. et al. Mammalian target of rapamycin expression in poorly differentiated endocrine carcinoma: clinical and therapeutic future challenges. *Target Oncol* 2011;6(2):65–8.
79. Geis C., Fendrich V., Rexin P. et al. Ileal neuroendocrine tumors show elevated activation of mammalian target of rapamycin complex. *J Surg Res* 2014. pii: S0022–4804(14)00982–2.
80. Yao J. C., Shah M. H., Ito T. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–23.
81. Boussaha T., Rougier P., Taieb J., Lepere C. Digestive neuroendocrine tumors (DNET): the era of targeted therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(2):134–41.
82. Qian Z. R., Ter-Minassian M., Chan J. A. et al. Prognostic significance of mTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3418–25.