



Л.Е. ГУРЕВИЧ, Е.И. ПАНТЕЛЕЕВА, Н.А. КОРСАКОВА,
И.А. КАЗАНЦЕВА, А.В. ЕГОРОВ, Т.А. БРИТВИН, И.А. ВАСИЛЬЕВ, Е.И. УСТИНОВА

УДК 616.37-006-08

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Экспрессия рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типов в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Бритвин Тимур Альбертович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургической эндокринологии
129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел. 8-916-500-56-22, e-mail: t.britvin@gmail.com

Представлены данные по экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2, 3 и 5 типов в 48 функционирующих (инсулинома – 45, гастринома – 3) и 18 нефункционирующих нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ). Показано, что в функционирующих НЭО преобладала экспрессия рецепторов 3 типа, в нефункционирующих – 2 типа. Отмечены изменения «профиля» экспрессии соматостатиновых рецепторов 1, 2 и 3 типов с увеличением степени злокачественности НЭО ПЖ.

Ключевые слова: поджелудочная железа, нейроэндокринные опухоли, рецепторы к соматостатину.

L.E. GUREVICH, E.I. PANTELEYEVA, N.A. KORSKOVA, I.A. KAZANTSEVA, A.V. EGOROV, T.A. BRITVIN,
I.A. VASILEV, E.I. USTINOVA

Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky
First Moscow Medical State University named after I.M. Sechenov

Somatostatin receptors expression 1, 2, 3, and 5 types in pancreatic neuroendocrine tumors

It was examined the expression of somatostatin receptors 1, 2, 3 and 5 types in 56 pancreatic neuroendocrine tumors: 48 function (45 insulinomas and 3 gastrinomas) and 18 non-function tumors. Twenty of 56 tumors were malignant (6 insulinomas, 9 non-function tumors, 3 gastrinomas). In function tumors dominated expression of receptor of 3 type (48%), and in non-function tumors - type 2 (63.2%). In tumors with metastases the number of cells expressing the receptor type 2 and 3 increased, and receptor type 1 - decreased.

Keywords: pancreas, neuroendocrine tumors, somatostatin receptors.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы считаются относительно редкими новообразованиями. Вместе с тем, за последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты их обнаружения как в связи с внедрением в клиническую практику различных методов лучевой диагностики, так и с совершенствованием морфологической верификации. Единственным методом радикального лечения локализованных НЭО поджелудочной железы является хирургический [1, 2]. Нерезектабельные и диссеминированные НЭО требуют индивидуального подхода к лечению, при этом рекомендации по выбору оптимального метода (химио- либо биотерапия) основываются на морфологических особенностях опухоли [3].

В настоящее время в первой линии лекарственной терапии НЭО (особенно функционирующих) поджелудочной

железы наиболее часто применяют синтетические аналоги соматостатина [4, 5, 6, 7]. Противоопухолевая активность этих препаратов обусловлена подавлением пролиферации опухолевых клеток, стимуляцией их апоптоза, подавлением продукции ими факторов роста и основана на связывании специфических мишеней на опухолевых клетках – рецепторов к соматостатину (РС) [8].

В этой связи определение профиля экспрессии РС в опухолевых клетках является важнейшим фактором прогноза эффективности данного метода лечения. К настоящему времени известны 5 типов РС. Впервые экспрессия клетками НЭО поджелудочной железы (ПЖ) всех пяти типов этих рецепторов была продемонстрирована в исследованиях J.C. Reubi и соавт. [9], однако, данные литературы последних лет, касающиеся иммуно-гистохимического (ИГХ)

определения PC разных типов в НЭО поджелудочной железы, противоречивы, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования: изучить особенности экспрессии соматостатиновых рецепторов 1, 2, 3 и 5 типов в НЭО поджелудочной железы различной степени злокачественности.

Материалы и методы

Проведено гистологическое и ИГХ исследование биоптатов опухоли (в ряде случаев биоптатов их метастазов) 56 больных с НЭО ПЖ. Во всех случаях диагноз верифицирован в патологоанатомическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Больные обследованы и/или оперированы в отделении хирургической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко I МГМУ им. И.М. Сеченова. При ИГХ использовали широкий спектр маркеров-антител (АТ): к хромогранину А, синаптофизину, CD56, ядрам пролиферирующих клеток - Ki67; гормонам - инсулину, гастрину, глюкагону, соматостатину, панкреатическому полипептиду; рецепторам к соматостатину 1 типа (поликлональные, Abbot, США), 2 типа (кроличьи моноклональные ID-EPR3340, Эпитомикс, США), 3 типа (поликлональные, ThermoScientific, США) и 5 типа (кроличьи моноклональные ID-UMB4, Эпитомикс, США). Анализ экспрессии PC проводили в соответствии с методикой, разработанной Volante M. et al. [10]. Положительной («++» и «+++») реакцией считали преимущественно мембранную или мембранно-цитоплазматическую экспрессию PC в 50-100% опухолевых клеток. Слабо положительная («+») или очаговая реакция расценивалась как негативная. Степень злокачественности НЭО поджелудочной железы определяли по классификации ВОЗ (2010 г.), в соответствии с критериями которой их подразделяли на высокодифференцированные НЭО 1 и 2 степени злокачественности. Низкодифференцированных нейроэндокринных карцином 3 степени злокачественности среди исследованных опухолей не было.

Результаты и их обсуждение

Экспрессия PC 1, 2, 3 и 5 типов обнаружена во всех исследованных НЭО поджелудочной железы. При сравнительном анализе экспрессии PC 1, 2, 3 и 5 типов установлено, что в гормонально-активных и в нефункционирующих НЭО поджелудочной железы экспрессия PC-1 наблюдалась в 17,9% и 21,4%, PC-2 – в 41,9% и 63,2%, PC-3 – в 48% и 25%, PC-5 – в 15,4% и 11% соответственно (табл. 1). Также отмечено, что с увеличением злокачественного

потенциала опухолей меняется профиль экспрессии PC (табл. 2): в функционирующих и в нефункционирующих НЭО без метастазов (1 степень злокачественности) экспрессия PC-1 выявлялась в 16,7% и 25% по сравнению с опухолями с метастазами (2 степень злокачественности) – 10% и 19,4% соответственно. Число опухолей, экспрессирующих PC-2 и PC-3, напротив, увеличивалось. Так, экспрессия PC-2 в гормонально-активных НЭО поджелудочной железы без метастазов и с метастазами выявлялась соответственно в 37,1% и 70%, экспрессия PC-3 – в 47,6% и 66,7%. Среди нефункционирующих НЭО без метастазов число опухолей, экспрессирующих PC-2 и PC-3, составило 60% и 20%, среди нефункционирующих опухолей с метастазами – 66,7% и 33%. Значимых различий в экспрессии PC-5 выявлено не было: в гормонально-активных НЭО поджелудочной железы с метастазами и без метастазов PC-5 позитивные клетки выявлялись в 11% и 10% соответственно, в нефункционирующих опухолях (как с метастазами, так и без метастазов) – в 11%.

Большинство функционирующих НЭО поджелудочной железы составили инсулиномы, в которых экспрессия PC 1, 2, 3 и 5 типов отмечена в 17,9%, 41,9%, 48% и 15,4% соответственно (рис. 1). Инсулиномы с метастазами экспрессировали эти рецепторы в 12,5%, 62,5%, 50% и 12,5%. Число инсулином без метастазов, экспрессирующих PC, составило 19,4%, 38,2%, 47,6% и 16,1% соответственно (рис. 2). Данные литературы об ИГХ определении экспрессии PC разных типов в НЭО поджелудочной железы противоречивы. Это объясняется целым рядом факторов: отсутствием до недавнего времени достаточно специфичных и чувствительных антител к этим рецепторам, большой гетерогенностью и небольшим числом исследованных опухолей, отсутствием стандартной методики определения и оценки PC. В настоящее время такие стандарты разработаны [10, 11]. Более того показано, что только мембранный, а не цитоплазматический тип экспрессии PC коррелирует с позитивным ответом на лечение аналогами соматостатина [12]. Именно этот тип экспрессии отмечался в проведенном исследовании с использованием новых, высокоспецифичных моноклональных кроличьих АТ [13, 14].

Использование аналогов соматостатина для лечения нерезектабельных либо диссеминированных НЭО поджелудочной железы увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Важнейшим фактором прогноза эффективности этой терапии является определение профиля

Таблица 1.

Экспрессия PC в НЭО поджелудочной железы в зависимости от их функциональной активности

Типы PC	Гормонально-активные НЭО, %	Нефункционирующие НЭО, %
PC-1	17,9	21,4
PC-2	41,9	63,2
PC-3	48,0	25,0
PC-5	15,4	11,0

Таблица 2.

Экспрессия PC в НЭО поджелудочной железы в зависимости от их злокачественного потенциала

Типы PC	Гормонально-активные НЭО		Нефункционирующие НЭО	
	С метастазами, %	Без метастазов, %	С метастазами, %	Без метастазов, %
PC-1	10,0	16,7	19,4	25,0
PC-2	70,0	37,1	66,7	60,0
PC-3	66,7	47,6	33,0	20,0
PC-5	11,0	10,0	33,0	20,0

Рисунок 1.
Экспрессия РС в инсулиномах

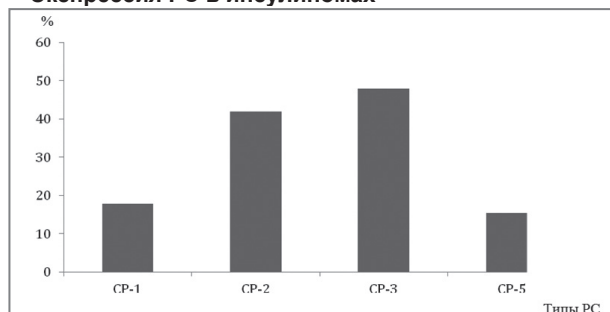
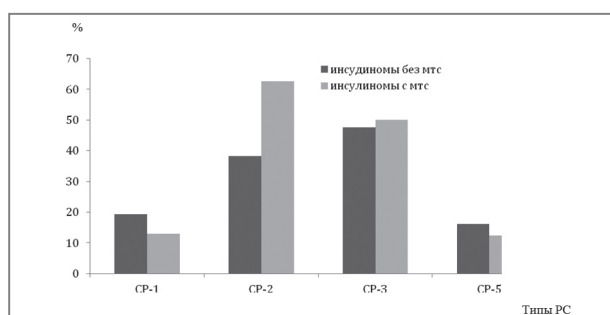


Рисунок 2.
Экспрессия РС в инсулиномах разной степени злокачественности



экспрессии РС в опухолевых клетках, и, в первую очередь, определение экспрессии РС-2. Наряду с этим, экспрессия РС-2 может ассоциироваться и с потенциалом злокачественности НЭО поджелудочной железы, что подтверждают результаты проведенного исследования. Так, с увеличением степени злокачественности инсулином, экспрессия РС-2 увеличивалась почти в 2 раза в опухолях с метастазами по сравнению с опухолями без метастазов. С другой стороны, отсутствие экспрессии РС-2 и наличие РС других типов могут объяснить резистентность инсулином высокой степени злокачественности к лечению аналогами соматостатина. Полученные нами результаты подтверждают этот факт: почти 50% исследованных инсулином экспрессировали РС-3, а 18% - РС-1. В настоящее время разработаны препараты (в частности, SOM-230), способные связывать более широкий спектр РС, в том числе и РС-1 и РС-3, что дает более широкие возможности лечения НЭО ПЖ [15].

Заключение

НЭО поджелудочной железы экспрессируют РС 1, 2, 3 и 5 типов, при этом в функционирующих опухолях наиболее высокий уровень экспрессии характерен для РС-3, а в нефункционирующих – для РС-2. Увеличение потенциала злокачественности инсулин-продуцирующих НЭО поджелудочной железы коррелирует с повышением уровня экспрессии в опухолевых клетках РС-2. Определение профиля экспрессии РС в НЭО поджелудочной железы позволяет индивидуализировать их прогноз и оптимизировать тактику лечения путем обоснованного назначения больным аналогов соматостатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и др. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2011. — № 6. — С. 1-6.

2. Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Древаль А.В. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Пособие для врачей. — М.: Линко Групп, 2012. — 23 с.

3. Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Кн. «Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека», 4-е издание, дополненное и переработанное. — 2012. — Гл. 34. — С. 469-489.

4. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Современные направления лечения нейроэндокринных опухолей // Современная онкология. — 2010. — № 1. — С. 7-12.

5. Guillermet-Guibert J., Lahlou H., Pyronnet S. et al. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: molecular aspects // Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. — 2012. — Vol. 1, № 4. — P. 535-551.

6. Oberg K.E., Reubi J.C., Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 139, № 3. — P. 742-75.

7. Jais P., Terris B., Ruszniewski P. et al. Somatostatin receptor subtype gene expression in human endocrine gastroenteropancreatic tumours // Eur. J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 27, № 8. — P. 639-64.

8. Strosberg J., Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, № 24. — P. 2963-2970.

9. Reubi J.C. Somatostatin receptors in the gastrointestinal tract in health and disease // Yale Journal of biology and medicine. — 1992. — Vol. 65, № 5. — P. 493-536.

10. Volante M., Brizzi M., 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. — Vol. 20. — P. 1172-1182.

11. Papotti M., Bongiovanni M., Volante M. et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis // Virchows Arch. — 2002. — Vol. 440, № 5. — P. 461-475.

12. Bertherat J., Tenenbaum F., Perlemonne K. et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an *in vivo* and *in vitro* study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5353-5360.

13. Korner 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. — Vol. 36. — P. 242-252.

14. Schmida H.A., Lambertini C., van Vugta H.H. et al. Monoclonal antibodies against the human somatostatin receptor subtypes 1-5: development and immunohistochemical application in neuroendocrine tumors // Neuroendocrinol. — 2012. — Vol. 95. — P. 232-247.

15. Appetecchia M., Baldelli R. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, current aspects and new perspectives // J. Exp. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 29, № 1. — P. 19-31