

Натан Танфелевич Райхлин¹, Ирина Алексеевна Букаева²,
Елена Александровна Смирнова³, Мария Владимировна Пономарева⁴,
Антонио Константинович Чекини⁵, Алентина Ивановна Павловская⁶,
Михаил Александрович Шабанов⁷

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ, СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ КАРЦИНОИДНЫХ ОПУХОЛЯХ ЛЕГКИХ

¹ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. б. н., старший научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. б. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Научный сотрудник, лаборатория гистохимии и электронной микроскопии, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Научный сотрудник, торакальное отделение, торакоабдоминальный отдел НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отдел патологической анатомии опухолей человека, Райхлин Натан Танфелевич; e-mail: ponomareva.mariya@gmail.com

Задачей работы явились изучение экспрессии ядерных аргирофильных белков В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина, а также определение индекса Ki-67, характеризующих соответственно скорость прохождения митотического цикла и число пролиферирующих клеток, и выявление значения этих показателей в определении пролиферативной активности, степени злокачественности и прогноза карциноидных опухолей легких. Исследовано 18 карциноидных опухолей (13 типичных и 5 атипичных). Установлено, что темп роста опухолей и степень их злокачественности определяются соотношением количества пролиферирующих клеток и скорости клеточной пролиферации. Повышенная экспрессия белков В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина способствует развитию метастазов и может также иметь существенное значение в торможении апоптоза в опухолевых клетках, создавая таким образом основу для опухолевой прогрессии. Выявляемые различия в уровне экспрессии белков Ag-ОЯОР могут быть важным дополнительным маркером дифференциальной диагностики типичных и атипичных карциноидных опухолей легких.

Ключевые слова: карциноидные опухоли легких, пролиферативная активность, индекс Ki-67, В23/нуклеофозмин, С23/нуклеолин.

Опухоли из клеток диффузной нейроэндокринной системы — большая группа новообразований одного

гистогенеза, но различного типа (морфологического строения, степени малигнизации, способности к метастазированию, агрессивности течения, лекарственной чувствительности, функциональной активности и пр.), встречающихся практически во всех органах. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) в легочной ткани составляют 30,6% от всех новообразований этого типа,

наблюдающихся в других органах [1]. В классификации, разработанной ВОЗ, в легких выделяют следующие варианты данных новообразований: типичные и атипичные карциноиды, мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак [2]. Карциноиды легких — редкие новообразования. Согласно данным базы SEER (The USA National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results data base — база эпидемиологического надзора и целевых результатов Национального института рака США), карциноиды легких составляют 1,2% от всех первичных новообразований этого органа [1].

Следует подчеркнуть, что распространенность карциноидов дыхательной системы (трахея, бронхи, легкие) значительно увеличивается в последние годы. По данным SEER, в США число зарегистрированных случаев карциноидов легких ежегодно увеличивается на 6% [1].

Впервые S. Oberndorfer в 1907 г. описал своеобразные опухоли тонкой кишки и предложил для их обозначения термин «карциноид», что значит карциноподобный [3]. В этой работе S. Oberndorfer писал, что «карциноиды — это небольшого размера множественные опухоли, потенциально инвазивные, не метастазируют и очень медленно растут, в связи с чем не опасны». Через 22 года в 1929 г. S. Oberndorfer на основании исследования 36 карциноидов червеобразного отростка и тонкой кишки опубликовал работу, в которой пересмотрел свою первоначальную оценку доброкачественного поведения опухолей этого типа и подтвердил возможность того, что карциноиды способны проявлять свойства злокачественных опухолей и метастазировать [4].

В классификации ВОЗ в соответствии с градацией НЭО по степени злокачественности для типичных карциноидов легких характерна низкая степень злокачественности, для атипичных — средняя, для мелкоклеточного и крупноклеточного рака — высокая [2]. Три группы НЭО, выделенные ВОЗ, в классификации, предложенной Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS), соответствуют опухолям трех градаций: G1 (типичные карциноиды), G2 (атипичные карциноиды), G3 (мелкоклеточный рак и крупноклеточный нейроэндокринный рак) [5; 6].

Агрессивность, долгосрочный прогноз и другие особенности клинического поведения этих опухолей зависят от их индивидуальных биологических свойств, одним из важнейших показателей которых является пролиферативная активность. Маркером количества пролиферирующих клеток, как известно, служит индекс Ki-67 (MIB-1), который рекомендован рядом международных классификаций и совещаний и используется для дифференциальной диагностики НЭО различной степени злокачественности, определения прогноза, выбора оптимальных схем лечения и решения других проблем, связанных с клиническими особенностями течения новообразований [7—10].

Однако индекс Ki-67 не всегда соответствует клиническому поведению опухоли, иногда при низком индексе Ki-67 опухоль имеет более агрессивное течение, чем аналогичная, но с более высоким индексом Ki-67 [11—14]. Вариабельность индекса Ki-67 в одном и том же и в разных типах НЭО подчеркивается во многих исследовани-

ях [8; 15—17]. Аналогичным образом разделилось мнение группы экспертов при так называемом Дельфийском голосовании [5] по поводу необходимого минимума данных для диагностики НЭО. Относительно целесообразности включения индекса Ki-67 в патоморфологическое заключение 53% участников ответили «нет», 47% — «да». Кроме количества пролиферирующих клеток в оценке пролиферативной активности в целом большое значение имеет скорость прохождения клетками митотического цикла. Главными регуляторами скорости прохождения клетками фаз митотического цикла являются аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов (белки Ag-ОЯОР) — B23/нуклеофозмин (B23/НФ) и C23/нуклеолин (C23/НЛ) [11—13; 18—20].

На основании изложенного задачей настоящей работы явились изучение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков B23/НФ и C23/НЛ, а также определение индекса Ki-67, характеризующих соответственно скорость прохождения митотического цикла и количество пролиферирующих клеток, выявление значения этих показателей в определении пролиферативной активности, степени злокачественности и прогноза карциноидных опухолей легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для работы послужили 18 карциноидов легких, в том числе 13 типичных и 5 атипичных. Разграничение карциноидных опухолей на типичные и атипичные проводили в соответствии с требованиями классификации ВОЗ 2004 г. [2]. Карциноидные опухоли, в которых число митозов было < 2 в 10 полях зрения при большом увеличении ($\times 400$) и в которых отсутствовали некрозы, были расценены как типичные; опухоли, в которых число митозов было от 2 до 10 в 10 полях зрения и в которых имелись некрозы, расценены как атипичные. В одном типичном и в одном атипичном карциноиде были метастазы в региональных лимфатических узлах.

Проведено гистологическое и электронно-микроскопическое исследование общепринятыми методами. Белки Ag-ОЯОР выявляли с применением гистохимической реакции с нитратом серебра. Интенсивность реакции оценивали по числу гранул серебра, образующихся в ходе реакции. Гранулы подсчитывали в 100 клетках в каждом случае и затем оценивали среднее число гранул серебра на одно ядро в каждой группе опухолей. Иммуногистохимическое исследование B23/НФ проводили с применением моноклональных антител — nucleophosmin p/B23, клон mouse mAb23 (фирма «Labvision»). Для выявления C23/НЛ использовали моноклональные антитела nucleolin/4E2, клон mouse mAb4E2 (фирма «Abcam»). Оценку иммуногистохимической реакции проводили визуально с учетом интенсивности окрашивания и устанавливали как низкую, умеренную, высокую. Иммуногистохимическое исследование экспрессии антигена Ki-67 проводили с применением антител к антигену Ki-67 (фирма «Dako», клон MIB-1). Результаты реакции оценивали в 1000 клетках и определяли процент окрашенных клеток.

Кроме того, с диагностической целью иммуногистохимически исследовали маркеры НЭО — хромогранин А и синаптофизин.

Статистическую обработку данных и определение достоверности проводили по Стьюденту с использованием критерия *t*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования обнаружено, что типичные и атипичные карциноиды легких характеризовались сходным морфологическим строением. Опухолевые клетки обоих вариантов карциноидов формировали трабекулярные, гнездные, розеткоподобные, псевдожелезистые и другие структуры. Электронно-микроскопическое исследование карциноидных опухолей легких показало, что их основным ультраструктурным диагностическим признаком является наличие нейроэндокринных гранул в цитоплазме опухолевых клеток, количество которых отражает степень дифференцировки. В типичных карциноидах гранул больше, чем в атипичных (рис. 1, А). Кроме того, в атипичных карциноидах ядерная мембрана, в отличие от типичных, в которых она ровная, имеет глубокие инвагинации (рис. 1, Б). Насыщенность цитоплазмы опухолевых клеток органоидами снижается по мере нарастания степени злокачественности и увеличивается количество опухолевых клеток с темным матриксом.

В опухолевых клетках выявлялась экспрессия нейроэндокринных маркеров — хромогранина А и синаптофизина.

При гистохимическом исследовании в клетках 10 из 13 типичных карциноидов выявлялась низкая или умеренная экспрессия белков Ag-ОЯОР (рис. 2, А), число гранул серебра на ядро клетки в среднем составляло $2,8 \pm 0,31$. При иммуногистохимическом исследовании в клетках этих 10 карциноидов отмечалась преимущественно умеренная экспрессия V23/НФ и низкая экспрессия С23/НЛ (рис. 2, Б, В). Средний индекс Ki-67 в этих 10 типичных карциноидах составил $2,3 \pm 0,12\%$ (рис. 2, Г).

Отдельно необходимо остановиться на 3 случаях из 13 типичных карциноидных опухолей. Особенностью одного из них было наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Анализ экспрессии белков Ag-ОЯОР в клетках метастазирующей опухоли показал, что среднее число гранул на 1 ядро составляло $9,2 \pm 0,37$; это превышало средние значения, установленные для типичных карциноидов, в 3,2 раза. В клетках этой опухоли отмечалась высокая экспрессия V23/НФ и С23/НЛ. В 2 других наблюдениях показатели экспрессии белков Ag-ОЯОР были также повышены и составляли $8,9 \pm 0,37$ гранулы на ядро, что превышало в 3,1 раза показатели, установленные для типичных карциноидов. В этих 2 опухолях особенно высокой была экспрессия V23/НФ. Индекс Ki-67 в метастазирующей опухоли был повышен и достигал 6%, а в 2 других находился в пределах средних значений, характерных для остальных 10 типичных карциноидов.

В клетках атипичных карциноидов среднее число гранул серебра составило $6,2 \pm 0,47$ на ядро, что было в 2,2 раза выше, чем в типичных карциноидах (рис. 3, А). Выявляемые различия были достоверными ($p < 0,001$). Наиболее высокая экспрессия белков Ag-ОЯОР была зарегистрирована в клетках метастазирующей опухоли, в которых среднее число гранул на 1 ядро составило

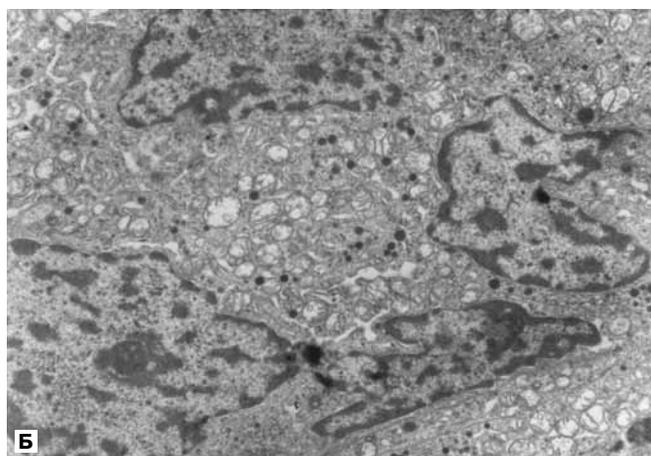
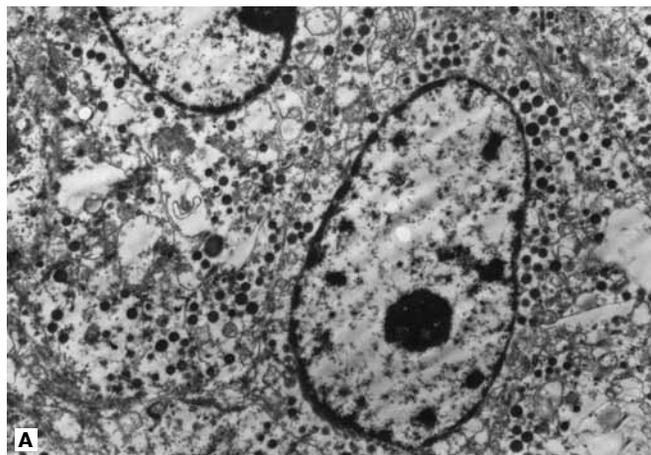


Рисунок 1. Ультраструктурная характеристика карциноидов легких.

А. Типичный карциноид ($\times 5000$). Опухолевые клетки имеют овальное ядро с ровными контурами, частично конденсированным хроматином и ядрышком. В цитоплазме определяется большое количество нейроэндокринных гранул. **Б.** Атипичный карциноид ($\times 4000$). Опухолевые клетки имеют ядра с глубокими инвагинациями, хроматин конденсирован в виде глыбок и хаотично разбросан по всей нуклеоплазме. В цитоплазме — незначительное количество нейроэндокринных гранул, округлые митохондрии и короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети.

$10,5 \pm 0,37$. Экспрессия V23/НФ в клетках всех исследованных атипичных карциноидов была высокой (рис. 3, Б). Экспрессия С23/НЛ в 3 опухолях оказалась умеренной (рис. 3, В), а в 2 опухолях, одна из которых была метастазирующей, отмечен высокий уровень экспрессии этого белка. В атипичных карциноидах индекс Ki-67 составлял $3,2 \pm 0,31\%$, что достоверно превышало в 1,4 раза индекс Ki-67, регистрируемый в типичных карциноидах ($p < 0,02$) (рис. 3, Г). Наиболее высокий индекс Ki-67 отмечен в метастазирующей опухоли — 20%

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие дифференциально-диагностические трудности типичных и атипичных карциноидов обуславливают необходимость поиска новых критериев,

объективно отражающих степень злокачественности и особенности их клинического поведения. В качестве маркеров степени злокачественности новообразований интенсивно изучаются белки Ag-ОЯОР. При исследовании злокачественных опухолей разных локализаций и гистогенеза выявлено повышение в них экспрессии белков Ag-ОЯОР и главных их составляющих — V23/НФ и С23/НЛ по сравнению с соответствующими нор-

мальными тканями, дисплазиями и доброкачественными опухолями [12—14; 18; 20—22]. Установлено, что чем интенсивнее экспрессия белков Ag-ОЯОР, тем выше скорость пролиферации клеток [12; 14; 20; 22]. Снижение уровня белков Ag-ОЯОР, напротив, приводит к замедленному прохождению митотического цикла. В связи с этим интенсивность экспрессии белков Ag-ОЯОР рассматривают как маркер скорости пролиферации кле-

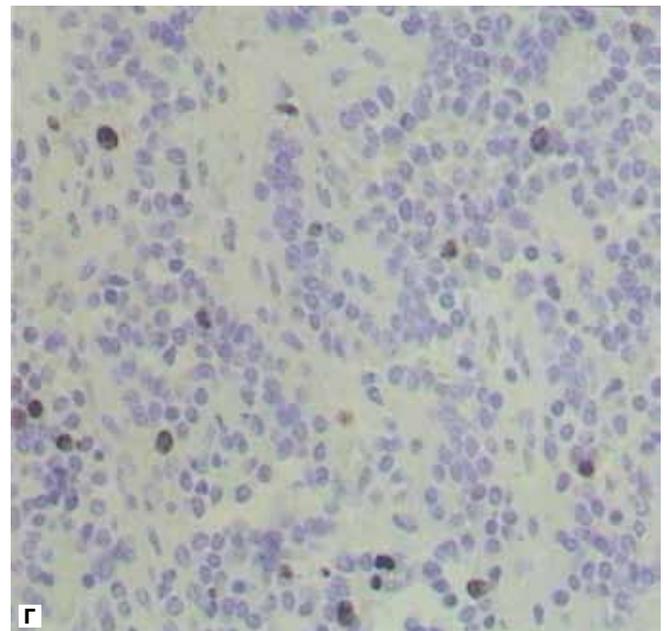
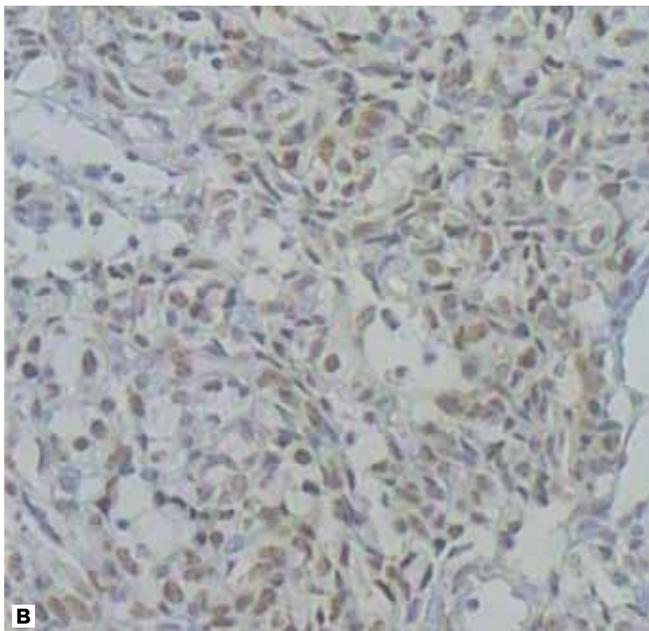
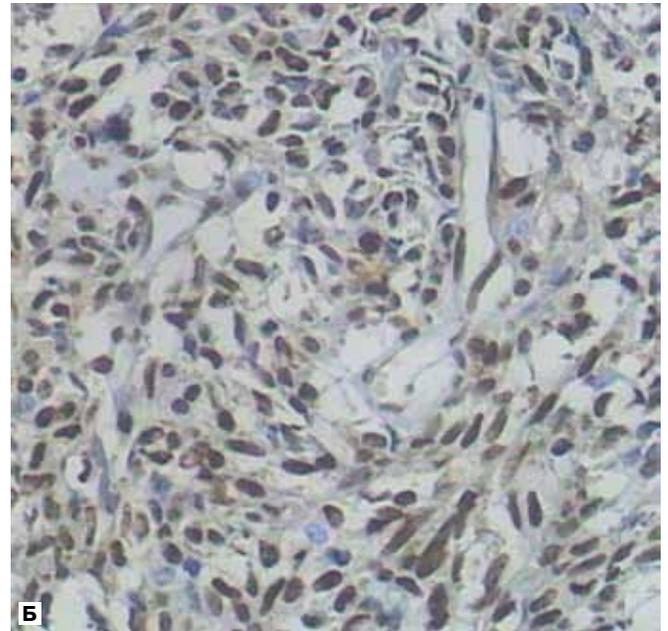
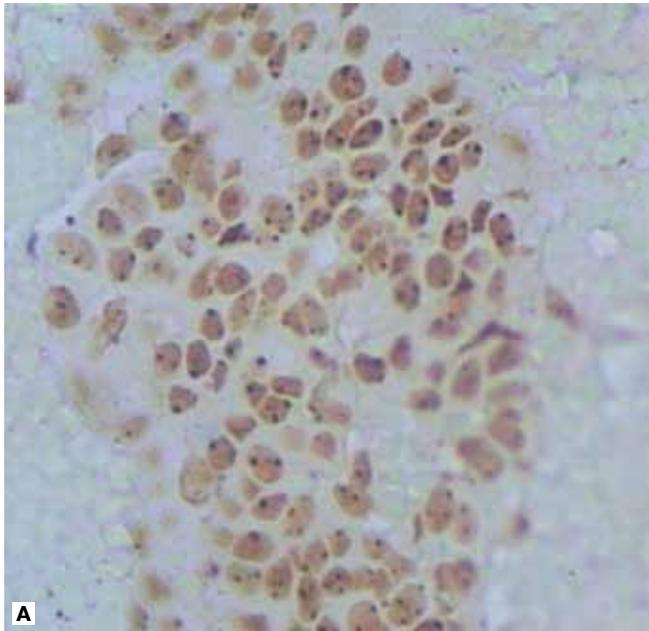


Рисунок 2. Типичный карциноид. Экспрессия белков Ag-ОЯОР, V23/НФ С23/НЛ и антигена Ki-67.

А. Экспрессия белков Ag-ОЯОР (гистохимическая реакция с азотнокислым серебром, $\times 400$). В ядрах большинства опухолевых клеток содержится 1—2 гранулы серебра. **Б.** Умеренная экспрессия V23/НФ (иммуногистохимическая реакция, $\times 250$). **В.** Низкая экспрессия С23/НЛ (иммуногистохимическая реакция, $\times 200$). **Г.** Число антиген-Ki-67-положительных клеток низкое (иммуногистохимическая реакция, $\times 200$).

ток — важный показатель степени злокачественности новообразований, темпа роста опухолей, определения их прогноза и дифференциальной диагностики [11; 13; 14; 19—21].

Проведенное нами исследование показало, что чем выше уровень экспрессии белков Ag-ОЯОР, тем выше степень агрессивного течения карциноидных опухолей легких. В большинстве типичных карциноидов отмеча-

лась умеренная экспрессия V23/НФ и низкая экспрессия С23/НЛ, тогда как в атипичных карциноидах отмечалась высокая экспрессия V23/НФ и высокая и умеренная экспрессия С23/НЛ. Внутри каждой группы карциноидов были отдельные опухоли, отличавшиеся более высокой экспрессией белков Ag-ОЯОР, среди которых были метастазирующие опухоли. Особенностью метастазирующих карциноидных опухолей являлась высокая экс-

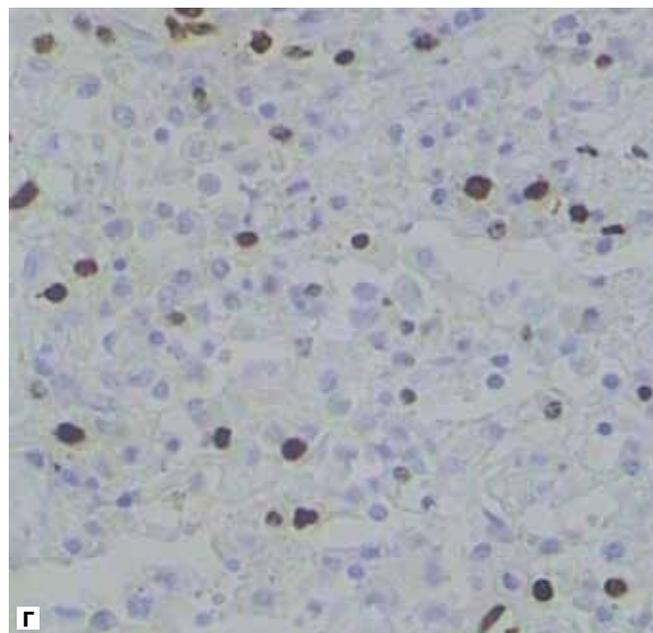
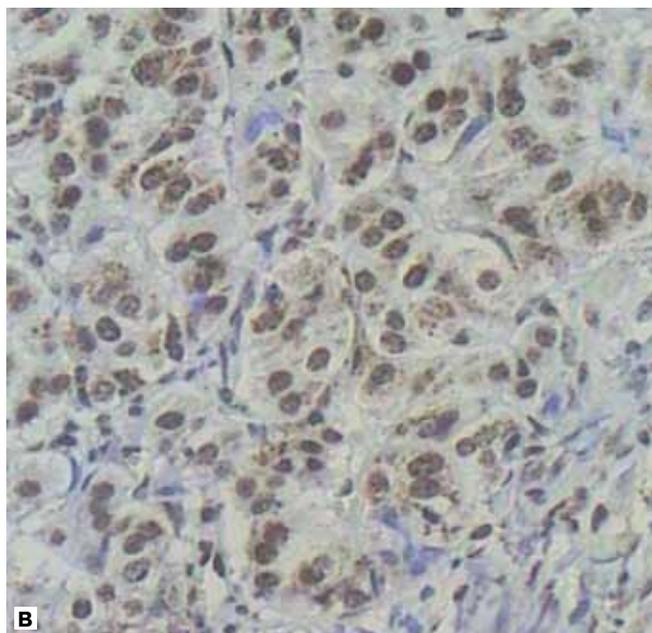
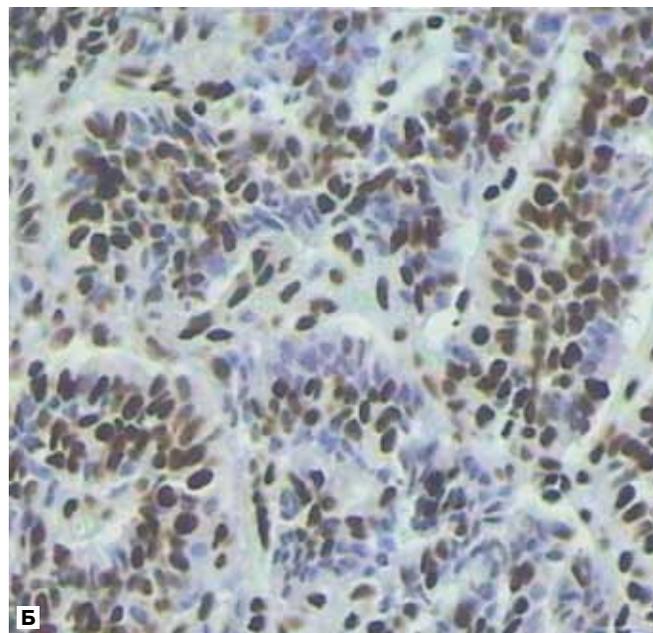
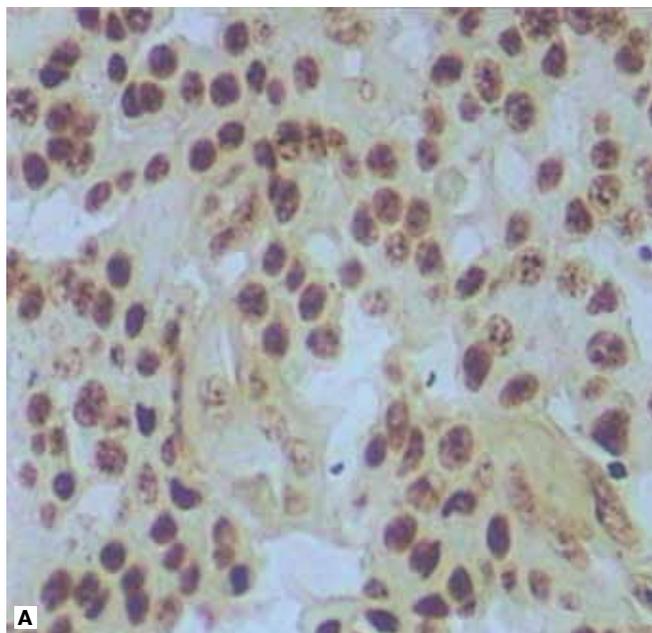


Рисунок 3. Атипичный карциноид. Экспрессия белков Ag-ОЯОР, V23/НФ, С23/НЛ и антигена Ki-67.

А. Экспрессия белков Ag-ОЯОР (гистохимическая реакция с азотнокислым серебром, $\times 400$). В отдельных клетках содержится 4 гранулы серебра и более. **Б.** Высокая экспрессия V23/НФ (иммуногистохимическая реакция, $\times 250$). **В.** Умеренная экспрессия С23/НЛ (иммуногистохимическая реакция, $\times 250$). **Г.** Число антиген-Ki-67-положительных клеток умеренное (иммуногистохимическая реакция, $\times 200$).

прессия белков V23/НФ и С23/НЛ. Известно, что С23/НЛ является также белком, определяющим инвазивные свойства клеток, функционируя как рецептор для ряда лигандов, в том числе и для молекул, вовлеченных в контроль адгезии, миграционной активности, инвазии и метастазирования [23]. В этой связи можно предполагать, что повышенная экспрессия С23/НЛ в карциноидных опухолях создает условия для усиления их миграционной активности, помогая клеткам осуществлять инвазию и метастазирование. По данным литературы [1], при типичных карциноидах легких метастазы встречаются в 5—20%, при атипичных — в 30—70%. Важно отметить, что повышенная экспрессия белков Ag-ОЯОР (V23/НФ и С23/НЛ) не только вызывает усиление пролиферативной и миграционной активности опухолевых клеток, но и сопровождается выраженным антиапоптотическим действием этих белков [24—26].

Повышенная экспрессия V23/НФ и С23/НЛ, подавляя супрессорные свойства p53, способствует увеличению выживаемости клеток с ускоренной пролиферацией и стимулирует таким образом опухолевую прогрессию.

В этой связи повышенная экспрессия V23/НФ и С23/НЛ, регистрируемая в отдельных типичных и атипичных карциноидах, может рассматриваться как показатель степени их потенциальной агрессивности. Такие карциноидные опухоли обуславливают необходимость более тщательного наблюдения и активного лечения.

В нашем исследовании в типичных карциноидах индекс Ki-67 был низким и составлял в среднем $2,3 \pm 0,12\%$; в атипичных карциноидах этот показатель составлял $3,2 \pm 0,31\%$.

Различия индекса Ki-67 в типичных и атипичных карциноидах легких выявлены в ряде работ [9; 10; 15; 16]. Однако четкие пороговые значения индекса Ki-67 при типичных и атипичных карциноидах легких не установлены. По одним данным, основанным на анализе результатов серии исследований, индекс Ki-67 в типичных карциноидах находится в пределах 0,2—1,1%, в то время как в атипичных карциноидах — в пределах 0,3—20,3% [10; 17]. По другим данным, индекс Ki-67 в типичных карциноидах составляет 5% или менее, а в атипичных карциноидах находится в пределах 5—20% [8; 27]. При этом отмечается, что 57% атипичных карциноидов легких представлены опухолями, в которых индекс Ki-67 составляет 3—3,4%; реже (14%) встречаются атипичные карциноиды с более высоким индексом Ki-67 — в пределах 7,3—20,3% [16].

Не исключено, что вариабельность индекса Ki-67 в карциноидных опухолях, а также различия этого показателя в типичных и атипичных карциноидах могут быть связаны с разным статусом в них пути p16/циклинD1/pRb (пути pRb), контролирующего вступление клеток в митотический цикл и прохождение фазы G1. Ключевым компонентом этого пути является опухолевый супрессор pRb, который в покоящихся клетках и в ранней фазе G1 находится в активном (дефосфорилированном) состоянии и блокирует прохождение митотического цикла. В части типичных и атипичных карциноидов легких может наблюдаться нарушение пути pRb [15; 27]. Основной механизм нарушения пути pRb в карциноидных опухолях связан со сверхэкспрессией циклина D1 [15]. Это сопровождается

фосфорилированием и инактивацией опухолевого супрессора pRb и как следствие — усилением пролиферации клеток. Сверхэкспрессия циклина D1 наблюдается в 15% типичных карциноидов. В атипичных карциноидах нарушения пути pRb более частые и более выраженные; в этих опухолях наряду со сверхэкспрессией циклина D1 (в 20% опухолей) может также наблюдаться утрата белка pRb (в 20—60% опухолей) [15; 27]. В карциноидных опухолях, в которых путь pRb остается интактным, число клеток, находящихся в митотическом цикле (число Ki-67-позитивных клеток), остается низким и пролиферативный потенциал таких опухолей в значительной степени определяется уровнем экспрессии белков Ag-ОЯОР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что степень злокачественности карциноидных опухолей легких зависит не только от количества пролиферирующих клеток, но и в значительной степени от интенсивности экспрессии аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов — V23/НФ и С23/НС, регулирующих скорость пролиферации Ki-67-положительных клеток, находящихся в митотическом цикле. В конечном счете темп роста опухолей и степень их злокачественности определяются соотношением количества пролиферирующих клеток (индекс Ki-67) и скоростью прохождения фаз митотического цикла (интенсивность экспрессии белков Ag-ОЯОР: V23НФ и С23/НЛ). Вместе с тем повышенная экспрессия белков Ag-ОЯОР может иметь существенное значение в торможении в опухолевых клетках апоптоза, способствуя увеличению их выживаемости и создавая таким образом основу для опухолевой прогрессии. Следует также подчеркнуть, что повышенная экспрессия этих белков способствует развитию метастазов. Различия в уровне экспрессии белков Ag-ОЯОР могут быть также маркером дифференциальной диагностики типичных и атипичных карциноидных опухолей легких, что особенно важно в случаях карциноидных опухолей с низкими значениями индекса Ki-67. Результаты нашего исследования показывают, что оценка экспрессии белков Ag-ОЯОР в карциноидных опухолях легких содержит важную информацию об особенностях конкретной опухоли и позволяет прогнозировать ее индивидуальное клиническое течение.

Необходимо заметить, что V23/НФ и С23/НС являются многофункциональными белками и, хотя основные функции их связаны со стимуляцией скорости клеточной пролиферации и торможением апоптоза и в большинстве опухолей наблюдается их повышенная экспрессия, эти белки в зависимости от локализации в клетке (ядрышко, нуклеоплазма, цитоплазма, плазматическая мембрана), наличия тех или иных факторов, их взаимодействия с опухолевыми супрессорами p53, pAtf, белками Mdm2, FBW7γ и др. могут проявлять онкогенные свойства или оказывать супрессирующее опухоль действие [22; 25; 26; 28; 29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors / Gustavsson B. I., Kidd M., Chan A., Malfertheiner M. V., Modlin I. M. // *Cancer*. — 2008. — Vol. 113, N 1. — P. 5—21.

2. Travis W. D. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors // Pathology and Genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart / Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C. (eds). — Lyon, France: IARC Press, 2004. — P. 19—20.

3. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dunndarms // Frankf. Z. Pathol. — 1907. — Vol. 1. — S. 426—432.

4. Oberndorfer S. Karzinoide / F. Henke, O. Lubarsch (eds.). Handbuch der speziellen Patol. Anat. Histol. — Berlin: Verlag von Julius Springer, 1929. — P. 814—847.

5. Pathology reporting of neuroendocrine tumours: application of the Delphic consensus to the development of minimum pathology data set / Klimstra D. S., Modlin I. R., Adsay N. V., Chetty R., Deshpande V., Gonen M., Jensen R. T., Kidd M., Kulke M. H., Lloyd R. V., Moran C., Moss S. F., Oberg K., O'Toole D., Rindi G., Robert M. E., Suster S., Tang L. H., Tzen C.-Y., Washington M. K., Wiedenmann B., Yao J. // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, N 3. — P. 303—313.

6. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems / Klimstra D. S., Modlin I. R., Coppola D., Lloyd R. V., Suster S. // Pancreas. — 2010. — Vol. 39, N 6. — P. 707—712.

7. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms / Lin O., Olgac S., Green I., Zakowski M. F., Klimstra D. S. // Am. J. Clin. Pathol. — 2003. — Vol. 120, N 2. — P. 209—216.

8. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact / Aslan D. L., Gulbahce H. E., Pambuccian S. E., Manivel J. C., Jessurun J. // Am. J. Clin. Pathol. — 2005. — Vol. 123, N 6. — P. 874—878.

9. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients / Rugge M., Fassan M., Clemente R., Rizzardi G., Giacomeli L., Pennelli G., Mescoli C., Segat D., Rea F. // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14, N 1. — P. 149—154.

10. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by Ki-67 score / Grimaldi F., Muser D., Beltrani C. A., Machin P., Morelli A., Pizzolitto S., Talmassons G., Marciello A., Colao A. A., Monaco R., Monaco G., Faggiano A. // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2011. — Vol. 20, N 2. — P. 1—4.

11. Аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов — маркеры скорости клеточной пролиферации / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Смирнова Е. А. // Арх. пат. — 2006. — Т. 68, № 3. — С. 47—51.

12. Значение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков и антигена Ki-67 в определении пролиферативной активности клеток и прогноза «малого» (T1) рака легкого / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Смирнова Е. А., Гуревич Л. Е., Делекторская В. В., Полоцкий Б. Е., Лактионов К. К., Ардзинба М. С. // Арх. пат. — 2008. — Т. 70, № 3. — С. 15—18.

13. Derenzini M. The AgNORs // Micron. — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 117—120.

14. Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry / Lorenzato M., Abboud P., Lecki C., Browarny F., O'Donhue M. F., Ploton D., Adnet J. J. // Micron. — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 151—159.

15. Divergent cyclin B1 expression and Rb/p16/cyclinD1 pathway

aberrations among pulmonary neuroendocrine tumors / Igarashi T., Jiang S. X., Kameya T., Asamura H., Sato Y., Nagai K., Okayasu I. // Modern Pathol. — 2004. — Vol. 17. — P. 1259—1267.

16. ERCC1 and Ki-67 in small cell lung carcinoma and other neuroendocrine tumors of the lung: distribution and impact on survival / Skov B. G., Holm B., Erreboe A., Skov T., Mellemegaard A. // J. Thorac. Oncol. — 2010. — Vol. 5, N 4. — P. 453—459.

17. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung. An update // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — Vol. 134. — P. 1628—1638.

18. Derenzini M., Montanaro L., Trere D. What the nucleolus says to tumour pathologist // Histopathology. — 2009. — Vol. 54. — P. 753—762.

19. Trere D. AgNOR staining and quantification // Micron. — 2000. — Vol. 31, N 1. — P. 127—131.

20. Значение оценки пролиферативного потенциала (соотношение количества пролиферирующих клеток и длительности митотического цикла) в определении степени злокачественности и прогноза при аденокортикальном раке / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Филимонок А. В., Смирнова Е. А., Пробатова Н. А., Павловская А. И., Шабанов М. А., Пономарева М. В. // Арх. пат. — 2011. — Т. 73, № 5. — С. 43—47.

21. Ядрышковый организатор как маркер степени злокачественности и прогноза неходжкинских злокачественных лимфом / Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Смирнова Е. А., Тулицын Н. Н., Шолохова Е. Н. // Арх. пат. — 1996. — Т. 58, № 4. — С. 22—28.

22. Nucleophosmin and Cancer / Grisendi S., Mecucci C., Falini B., Pandolfi P. P. // Nature Rev. Cancer. — 2006. — Vol. 6. — P. 493—505.

23. Functions of the histone chaperone nucleolin in diseases / Storck S., Shukla M., Dimitrov S., Bouvet Ph. // Subcel. Biochem. — 2007. — Vol. 41. — P. 125—144.

24. Nucleophosmin sets a threshold for p53 response to UV radiation / Maiguel D. A., Jones L., Chakravarty D., Yang Ch., Carrier F. // Moll. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 24, N 9. — P. 3703—3711.

25. Hypoxia-induced nucleophosmin protects cell death through inhibition of p53 / Li J., Zhang X., Sejas D. P., Bagby C. C., Pang Q. // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, N 40. — P. 41 275—41 279.

26. Negative regulation of p53 by nucleophosmin antagonizes stress-induced apoptosis in human normal and malignant hematopoietic cells // Li J., Zhang X., Sejas D. P., Pang Q. // Leukemia Res. — 2005. — Vol. 29. — P. 1415—1423.

27. Travis W. D. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas // Modern Pathol. — 2012. — Vol. 25 (suppl. 1). — S. 18—30.

28. An extensive tumor array analysis supports tumor suppressive role for nucleophosmin in breast cancer / Karhemo P.-R., Rivinoja A., Lundin J., Hyvonen M., Chernenko A., Lammi J., Sihto H., Lundin M., Heikkila P., Joensuu H., Bono P., Laakkonen P. // Am. J. Pathol. — 2011. — Vol. 179, N 2. — P. 1004—1014.

29. Di Fiore P. P. Playing both sides: nucleophosmin between tumor suppression and oncogenesis // J. Cell Biol. — 2008. — Vol. 182, N 1. — P. 7—9.

Поступила 18.09.2012

*Natan Tanfelevich Raikhlin¹, Irina Alexeyevna Bukayeva²,
Elena Alexandrovna Smirnova³, Maria Vladimirovna Ponomareva⁴,
Antonio Konstantinovich Chekini⁵, Alentina Ivanovna Pavlovskaya⁶,
Mikhail Alexandrovich Shabanov⁷*

PULMONARY CARCINOID: PROLIFERATIVE ACTIVITY, GRADE AND PROGNOSIS

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MSc, PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MSc, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, Researcher, Histochemistry and Electronic Microscopy Laboratory, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, Researcher, Thoracic Unit, Thoracoabdominal Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁶ MD, PhD, Senior Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Raikhlin Natan Tanfelevich, Human Tumor Pathological Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: ponomareva.mariya@gmail.com

The purpose of this study was to analyze expression of argyrophilic nucleolar proteins B23/nucleophosmin and C23/nucleolin, to determine Ki-67 score characterizing mitotic cycle rate and the number of proliferating cells respectively and to evaluate the role of these parameters in assessment of proliferative activity, grade and prognosis for pulmonary carcinoid. A total of 18 carcinoids (13 typical and 5 atypical) were studied. Tumor growth rate and grade were found to correlate with ratio of the number of proliferating cells and rate of cell proliferation. B23/nucleophosmin and C23/nucleolin overexpression was associated with enhanced metastasis and might play a significant role in apoptosis inhibition in tumor cells as a basis for tumor progression. Difference in expression of Ag-NOR proteins may be a useful additional marker for differentiation between typical and atypical pulmonary carcinoids.

Key words: pulmonary carcinoid, proliferative activity, Ki-67 score, B23/nucleophosmin, C23/nucleolin.
