

Экспрессия рецепторов соматостатина в аденокортикальных карциномах

© И.А. Воронкова^{1,2*}, Л.Е. Гуревич², Т.А. Бритвин², А.В. Кривошеев², Г.А. Мельниченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Обоснование. Аденокортикальный рак (АКР) — редкая злокачественная опухоль с ежегодной заболеваемостью 0,5—2 случая на 1 млн населения. Основным методом лечения АКР является хирургический. Если из-за распространения или прогрессирования опухоли ее полное удаление невозможно, используют митотан (o,p'DDD). При этом стабилизация и частичный эффект (по критериям RECIST) отмечен только в 48,7% случаев, что обуславливает необходимость поиска новых терапевтических мишеней.

Цель исследования — оценить экспрессию рецепторов соматостатина в аденокортикальных карциномах и опухолях коры надпочечника с неопределенным потенциалом злокачественности.

Материал и методы. Использован операционный материал опухолей коры надпочечников от 13 пациентов (4 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 28 до 68 лет). Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически и иммуногистохимически (ИГХ): в 10 случаях имел место АКР (в 1 из них — метастаз АКР в печень), в 1 — онкоцитарный вариант АКР и в 2 — онкоцитомы с неопределенным потенциалом злокачественности. Морфологическая оценка АКР проводилась в соответствии с критериями Weiss (для опухолей АКР) и Lin—Weiss—Bisceglia (для онкоцитарных новообразований коры надпочечников). ИГХ-исследование было выполнено с антителами к спектру тканеспецифических для надпочечника маркеров, а также Ki-67 и рецепторам к соматостатину 2-го и 5-го подтипов (PCST2 и PCST5).

Результаты. Экспрессия PCST2 и/или PCST5 была выявлена в 8 (61,5%) из 13 случаев АКР. Изолированная экспрессия PCST2 отмечена в 4 случаях из 13, а PCST5 — в 6 из 10, в 2 из 10 случаев наблюдалась коэкспрессия рецепторов обоих типов. Экспрессия PCST наблюдалась как в АКР, так и в метастазе АКР в печень, а также в онкоцитарном варианте АКР.

Заключение. Экспрессия PCST 2-го и/или 5-го подтипов в ткани АКР расширяет диагностические и прогностические возможности при данной патологии.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, иммуногистохимическое исследование, рецепторы соматостатина.

Somatostatin receptor expression in adrenocortical carcinomas

© Iya A. Voronkova^{1,2*}, Larisa E. Gurevich², Timur A. Britvin², Alexey V. Krivosheev², Galina A. Mel'nichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Moscows regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Background. Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare malignant tumor characterized by an annual incidence of 0.5—2 cases per million population. Surgery is the first line treatment for ACC. When total tumor resection is not possible due to its proliferation or progression, mitotane (o,p'DDD) is used. In this case, stabilization and partial response (as assessed by RECIST criteria) was observed only in 48.7% of cases, necessitating the search for new therapeutic targets.

Objective — the study was aimed at assessing the somatostatin receptor expression in adrenocortical carcinomas and adrenal cortex tumors with uncertain malignant potential.

Material and methods. Surgical material from adrenocortical tumors of 13 patients (4 males and 9 females aged from 28 to 68 years) was used. In all cases, the diagnosis was verified by morphological and immunohistochemical (IHC) studies: ACC was detected in 10 cases (including 1 case of ACC liver metastasis), oncocytic carcinoma — 1 case, oncocytoma with uncertain malignant potential — 2 cases. Morphological assessment of ACC was carried out according to Weiss criteria (for ACC tumors) and Lin—Weiss—Bisceglia criteria (for oncocytic neoplasms of the adrenal cortex). IHC study was carried out with antibodies to the spectrum of adrenal cortex-specific markers, as well as Ki-67 and somatostatin receptors 2 and 5 (SSTR2 and SSTR5).

Results. The expression of SSTR2 and/or 5 was detected in 8 (61.5%) of 13 cases of ACC. Isolated SSTR2 expression was observed in 4 cases (4/13), while SSTR5 expression was observed in 6 cases (6/10). In 2 cases (2/10), co-expression of both receptor types was observed. SSTR expression was observed both in ACC and ACC liver metastasis, as well as in oncocytic ACC.

Conclusion. SSTR2 and/or 5 expression in ACC tissue expands diagnostic and prognostic capabilities for this pathology.

Keywords: adrenocortical carcinoma, immunohistochemistry, somatostatin receptors.

Аденокортикальный рак (АКР) — сравнительно редкая злокачественная опухоль коры надпочечника, характеризующаяся агрессивным клиническим течением и плохим лечебным прогнозом.

Гетерогенность морфологического строения АКР часто обуславливает диагностические ошибки. Ведущим методом лечения больных с АКР остается хирургический. Однако возможности хирургического лечения существенно ограничены в связи с

поздним выявлением заболевания, когда распространенность опухолевого процесса соответствует III и IV стадиям. Частота рецидивирования после радикальных (R0) операций достигает 85%, а показатель общей выживаемости составляет всего 18—48% и в последние 10—15 лет не обнаруживает существенной тенденции к улучшению [1—3].

В качестве адъювантного лечения местно-распространенного АКР, а также в случаях диссеми-

рованного опухолевого процесса применяют терапию митотаном [4, 5]. В России изучена эффективность митотана в 57 случаях АКР [6]. Стабилизация процесса и частичный эффект (по критериям RECIST) отмечены только у 48,7% больных; влияние терапии на продолжительность жизни больных не исследовалось.

Для лекарственной терапии АКР предложен и ряд таргетных препаратов, опосредующих свое действие через специфические рецепторы, однако их применение ограничивается сравнительно небольшим числом наблюдений и в целом низкой эффективностью [6, 7].

Таким образом, ограниченные возможности и сравнительно невысокая эффективность хирургического лечения АКР и предлагаемых лекарственных препаратов диктуют необходимость поиска новых путей улучшения результатов терапии пациентов с подобными новообразованиями. Одним из таких путей являются молекулярно-биологические и генетические исследования с целью выявления новых клеточных мишеней лекарственной терапии АКР.

В последние годы появились сообщения об экспрессии рецепторов к соматостатину (PCST) в ткани АКР, а также о влиянии синтетических аналогов соматостатина на рост клеточных линий карциномы коры надпочечников *in vitro* [8, 9]. Имеющиеся данные, однако, неоднозначны, что и послужило основанием для проведения собственного исследования.

Цель исследования — оценить экспрессию PCST 2-го и 5-го подтипов в АКР и образованиях коры надпочечников с неопределенным потенциалом злокачественности.

Материал и методы

Дизайн исследования

В обзорное одномоментное неконтролируемое моноцентровое пилотное исследование были включены 13 пациентов 28–68 лет с опухолью коры надпочечников.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов старше 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом АКР или новообразованием коры надпочечников с неопределенным потенциалом злокачественности.

Морфологическая диагностика АКР проводилась в соответствии с критериями Weiss (для АКР) и Lin—Weiss—Bisceglia (для онкоцитарных опухолей). Критерии Weiss для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований коры надпочечника включают: высокий ядерный Grade (Grade 3 и 4 по Fuhrman и др.), митозы (более 5 на 50 репрезентативных по-

лей зрения), атипические митозы, содержание светлых клеток менее 25%, диффузную архитектуру (более $\frac{1}{3}$ опухоли), некрозы, инвазию вен, синусоидальную инвазию, инвазию капсулы. Три и более признака коррелируют со злокачественным потенциалом [10–12].

Критерии Lin—Weiss—Bisceglia для онкоцитарных новообразований коры надпочечников подразделяются на большие (более 5 митозов на 50 репрезентативных полей зрения, атипические митозы, инвазия вен) и малые (размер опухоли более 10 см и/или масса более 200 г, некрозы, инвазия капсулы, синусоидальная инвазия). Наличие одного из больших критериев свидетельствует о злокачественности, присутствие от 1 до 4 малых критериев — о неопределенном потенциале злокачественности [10–12].

Гистогенез опухолей был подтвержден с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода с использованием тканеспецифических маркеров: антител к мелану-А и ингибину- α . Для дифференциальной диагностики с новообразованиями нейроэндокринной природы проводили ИГХ-типирование с антителами к синаптофизину и хромогранину А. В случаях изолированной экспрессии мелану-А для исключения первичной меланомы дополнительно проводили исследование с антителами к НМВ-45 и тирозиназе.

Условия проведения

Морфологическая верификация диагноза с ИГХ-исследованием была выполнена в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Оценка гистологических препаратов и ИГХ-реакции проводилась независимо двумя патологами с последующим обсуждением результатов и вынесением коллегиального заключения.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2016 по 2017 г.

Основной исход исследования

Основным исходом исследования считалось наличие или отсутствие экспрессии PCST 2-го и/или 5-го подтипов в ткани новообразования коры НП.

Анализ в подгруппах

В соответствии с экспрессией PCST2 или PCST5 пациенты были разделены на подгруппы PCST2+ и PCST5+. В случаях сочетанной экспрессии PCST2 и PCST5 пациенты не выделялись в отдельную группу из-за малого количества наблюдений, а включались в каждую подгруппу.

Методы регистрации исходов

Оценка экспрессии рецепторов к соматостатину в опухолевых клетках проводилась по шка-

ле М. Volante и соавт. [13]: 0 баллов — отсутствие экспрессии, 1 балл — только цитоплазматическое окрашивание, 2 балла — полное или частичное окрашивание мембраны до 50% опухолевых клеток (независимо от наличия цитоплазматического окрашивания) и 3 балла — полное мембранное окрашивание более 50% опухолевых клеток (независимо от наличия цитоплазматического окрашивания). Положительной считалась реакция в 2 и 3 балла (**рис. 1, см. на цв. вклейке**).

Оценка экспрессии и определение индекса Ki-67 проводились по стандартной методике (вычисляли среднее количество меченных этим маркером ядер из 100 ядер опухолевых клеток при учете 500 клеток в репрезентативных полях зрения при ув. 400).

ИГХ-исследование было проведено на автоматизированной системе Ventana Benec Ultra («Roche», Швейцария) по стандартным протоколам с антителами к мелану-А (клон A103; разведение 1:100; «CellMarque», США), ингибину- α (клон MRQ-63; разведение 1:100; «CellMarque», США), синаптофизину (клон MRQ-40; разведение 1:100; «CellMarque», США), хромогранину А (клон LK2H10; разведение 1:100; «CellMarque», США), Ki-67 (клон MIB-1; разведение 1:100; «Дак», Великобритания), PCST2 (клон EP149; разведение 1:100; «Eritomics», США), PCST5 (клон ID-UMB4, разведение 1:100; «Eritomics», США) с использованием набора для визуализации REVEAL Biotin-FreePolyvalent DAB («Roche», Швейцария).

Этическая экспертиза

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование биологического материала в научных целях и на обработку персональных данных. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от 15.12.16 (протокол заседания №10).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: использовалась программа Statistica for Windows v.12.0 («StatSoft Inc.», США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me), моды (Mo) и квартилей (25-й и 75-й процентиля, Q25—75), качественные — в виде долей.

Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводили с помощью критерия Манна—Уитни, по качественному признаку — с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Взаимосвязь изученных признаков определяли по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование вошли 13 пациентов (4 мужчин и 9 женщин) 28—68 лет с опухолями коры надпочечников (Me=46 [38; 55]).

Среди исследованных новообразований было 10 первичных АКР (из них 1 онкоцитарный вариант карциномы коры надпочечника), 1 метастаз АКР в печень и 2 онкоцитомы надпочечников с неопределенным потенциалом злокачественности. В 3 случаях АКР характеризовался гиперпродукцией глюкокортикоидов с развитием синдрома Кушинга, в 1 случае отмечалась сочетанная гиперпродукция глюкокортикоидов и андрогенов, еще в 8 случаях образования были гормонально-неактивными (6 карцином, 2 онкоцитомы). В 1 случае достоверно судить о функциональной активности новообразования не представлялось возможным (**см. таблицу**).

Основные результаты исследования

В работу были включены 9 АКР с оценкой по системе Weiss от 3 до 8 баллов (Me=5; Mo=5; 25;75Q) [4, 6], 1 онкоцитарная карцинома (1 большой критерий — атипический митоз), 2 онкоцитомы с неопределенным потенциалом злокачественности (1 и 2 малых критерия; в первом случае — синусоидальная инвазия, во втором — синусоидальная инвазия и инвазия капсулы) и 1 метастаз АКР в печени. При ИГХ-исследовании экспрессия тканеспецифического маркера мелан-А была выявлена в 100%, ингибина- α — в 54% опухолей. Синаптофизин экспрессировался в 90% случаев, а экспрессия хромогранина А не была выявлена ни в одной опухоли.

Индекс пролиферации Ki-67 в АКР варьировал от 5 до 30% (Me=21 [8; 24]), а в онкоцитомах с неопределенным потенциалом злокачественности составлял 6 и 12% (**см. таблицу**). Экспрессия PCST2 исследовалась в 13 случаях, а PCST5 — в 10. Экспрессия PCST2 выявлена в 8 (61,5%) из 13 опухолей: в 4 образцах — 1 балл и в 4 — 2 балла. Ни в одном случае не было выявлено экспрессии с оценкой в 3 балла (**см. таблицу**).

Экспрессия PCST5 была выявлена в 9 (90%) из 10 образцов и оценивалась в 1 балл — в 3 случаях, в 2 балла — в 1 и в 3 балла — в 5 случаях (**см. таблицу**).

Поскольку диагностически значимой является экспрессия в 2 и 3 балла, то реакция с антителами к PCST2 была расценена как положительная в 4 (31%) случаях, а к PCST5 — в 6 (60%). Коэкспрессия рецепторов обоих типов была выявлена в 2 случаях (**см. таблицу**).

Экспрессия PCST была диффузной в большинстве опухолей (60% случаев); по 20% приходилось на очаговую и фокальную экспрессию этих рецепторов (в отдельных клетках или небольших группах). В 2 последних случаях экспрессия считалась положи-

Клинико-морфологические характеристики пациентов

| № слу- чая | Клинические данные | | | | Данные морфологического исследования | | | | |
|---------------|--------------------|------------------|----------------------------|--------------------------|---|---------------------------|-------|-------|--------------|
| | пол | возраст, годы | гормональная активность | диаметр опу- холи, см | морфологический диа- гноз | баллы | PCCT2 | PCCT5 | Ki- 67, % |
| 1 | Ж | 38 | Синдром Ку- шинга | 8,5 | АКР | 8* | 2 | 0 | 23 |
| 2 | М | 44 | ГНО | 11 | АКР | 4* | 0 | 1 | 8 |
| 3 | М | 28 | НД | НД | АКР | 5* | 2 | 2 | 24 |
| 4 | Ж | 44 | Синдром Ку- шинга | 8,5 | АКР | 6* | 1 | 1 | 30 |
| 5 | Ж | 49 | ГНО | 11 | АКР с фокусами онкоци- тарной дифференциров- ки | 5* | 1 | 3 | 7 |
| 6 | Ж | 38 | ГНО | 15 | АКР | 5* | 0 | 3 | 16 |
| 7 | Ж | 45 | Синдром Ку- шинга | 3,5 | АКР | 3* | 1 | 3 | 8 |
| 8 | Ж | 56 | ГНО | 9 | АКР | 6* | 1 | 1 | 21 |
| 9 | М | 36 | ГНО | 5 | АКР | 4* | 2 | НД | 26 |
| 10 | Ж | 60 | | Метастаз АКР в печени | Синдром Кушинга + ви- рильный синдром | | 2 | 3 | 24 |
| 11 | Ж | 40 | ГНО | 4,5 | Онкоцитарный АКР | 1 большой кри- терий** | 0 | 3 | 5 |
| 12 | М | 55 | ГНО | 8 | Онкоцитома с неопреде- ленным потенциалом злокачественности | 1 малый крите- рий** | 0 | НД | 6 |
| 13 | Ж | 68 | ГНО | 7 | Онкоцитома с неопреде- ленным потенциалом злокачественности | 2 малых крите- рия** | 0 | НД | 12 |

Примечание. АКР — адrenaлкортикальный рак; ГНО — гормонально-неактивное образование; PCCT2 — рецепторы соматостатина 2-го подтипа; PCCT5 — рецепторы соматостатина 5-го подтипа; Ki-67 — индекс пролиферации Ki-67 (MIB-1); НД — нет данных; * — оценка по шкале Weiss; ** — оценка по шкале Lin—Weiss—Bisceglia.

тельной, так как более 30% клеток в поле зрения были иммунопозитивны (см. таблицу).

Экспрессия PCCT была зафиксирована как в первичных АКР, включая онкоцитарный вариант, так и в метастазе АКР в печени (рис. 2, см. на цв. вклейке).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе данного пилотного исследования, включавшего 13 пациентов, было показано наличие экспрессии PCCT в АКР различной морфологической структуры, в том числе и в онкоцитарном варианте карциномы, а также в метастазе АКР в печень. При этом опухоли характеризовались более частой и выраженной экспрессией PCCT5, чем PCCT2.

Обсуждение основного результата исследования

Из рекомендуемых тканеспецифических маркеров коры надпочечника, таких как SF1 (steroidogenic factor-1), ингибин- α и мелан-А, в нашей работе применялись мелан-А и ингибин- α . По нашим данным, экспрессия мелан-А наблюдалась в 100% исследованных опухолей, в то время как ингибина- α — лишь в 54%. А. Weissferdt и соавт. [14] при изучении

иммунофенотипа 40 АКР нашли экспрессию ингибина- α в 92,5%, синаптофизина — в 72,5%, а мелан-А — в 65% случаев. Можно предположить, что различия в экспрессии тканеспецифических маркеров связаны с разным числом наблюдений и разным гистогенезом новообразований коры надпочечников. Известно, что ингибин- α в нормальной коре надпочечников экспрессируется преимущественно в клетках сетчатой зоны надпочечников [15].

Наиболее широко используемая система морфологической диагностики АКР основывается на оценке микроскопических критериев в баллах и вычислением суммарного индекса по шкале Weiss [12]. Редким вариантом является онкоцитарный АКР, который изучен недостаточно. Онкоцитомы — новообразования коры надпочечников, характеризующиеся диффузной архитектурой, крупными клетками с обильной плотной эозинофильной цитоплазмой, очаговым ядерным плеоморфизмом и хорошо различимыми ядрышками [12, 16]. Для диагностики этой группы опухолей бальная шкала морфологической оценки злокачественности, разработанная Weiss и соавт., не подходит, и для этого предложены критерии морфологической стратификации Lin—Weiss—Bisceglia [12]. По этим критериям опухоли в нашем исследовании были верифицированы как

АКР в 9 случаях, онкоцитарная карцинома — в 1, онкоцитомы с неопределенным потенциалом злокачественности — в 2. Метастаз АКР в печени был диагностирован в 1 случае на основании данных анамнеза и по результатам ИГХ-исследования с тканеспецифическими маркерами. Как свидетельствует практика, морфологическая диагностика и оценка степени злокачественности онкоцитарных новообразований коры надпочечников связаны с максимальными трудностями; в ряде случаев устанавливается ошибочный диагноз, что приводит к неверной тактике ведения пациентов.

Результаты выявления различных подтипов РССТ в АКР зависят от метода их идентификации (полимеразная цепная реакция, ИГХ). На результаты ИГХ-метода влияет выбор антитела (производитель, клональность) и системы детекции, а также критериев оценки ИГХ-реакции. Так, в работе А. Germano и соавт. [9] экспрессия РССТ2 отмечалась у 17 (29%) из 58, а РССТ5 — у 19 (35%) из 55 АКР. В более раннем исследовании В. Mariniello и соавт. [8] РССТ2 выявлены в 100% (6/6) АКР, а РССТ5 — в 83% (5/6). N. Unger и соавт. [17] продемонстрировали экспрессию РССТ2 в 12% из 25 АКР, а РССТ5 — в 24%. В настоящем исследовании диагностически значимая экспрессия РССТ была выявлена у 8 (61,5%) из 13 опухолей, при этом в 2 случаях была отмечена их коэкспрессия (РССТ2+/РССТ5+). Экспрессия РССТ5 встречалась в 1,5 раза чаще, чем РССТ2, однако эта разница не достигала статистической значимости ($p=0,28$), что можно объяснить малой выборкой. Обращает на себя внимание тот факт, что экспрессия РССТ5 была значимо более выраженной ($p=0,048$) и в 5 случаях соответствовала 3 баллам, тогда как для РССТ2 максимальный уровень экспрессии был оценен в 2 балла. Можно предположить, что более низкая частота экспрессии РССТ2 в исследованных нами опухолях связана с влиянием гиперкортицизма. Сильное подавляющее действие избыточного количества глюкокортикоидов на экспрессию РССТ2 и менее значительное на РССТ5 было продемонстрировано в эксперименте С. De Bruin и соавт. [18] с использованием человеческих нейроэндокринных клеточных линий. В этом же исследовании было отмечено увеличение экспрессии РССТ2 уже через 2–4 дня после устранения влияния глюкокортикоидов. Однако в нашей группе синдром Кушинга был лабораторно подтвержден у 4 пациентов с АКР, у 2 из которых была выявлена экспрессия РССТ2.

Таким образом, по данным большинства исследований, РССТ5 экспрессируются в АКР чаще, чем РССТ2, что отличается от нейроэндокринных опухолей различной локализации, в которых наблюдается существенное преобладание РССТ2 с интенсивностью в 2 и 3 балла [19].

А. Germano и соавт. [9] при изучении 58 АКР показали, что наличие РССТ5 связано с худшим прогнозом. Мы оценивали связь экспрессии РССТ2 и РССТ5 с уровнем индекса пролиферации Ki-67, высокие значения которого считаются неблагоприятным фактором прогноза. АКР, экспрессирующие РССТ2, имели индекс пролиферации Ki-67 от 23 до 26%, а АКР, экспрессирующие РССТ5, — от 5 до 24%. Экспрессия РССТ5 отрицательно коррелировала с уровнем индекса Ki-67 ($r_s = -0,32$), тогда как экспрессия РССТ2 коррелировала с более высокими значениями этого индекса ($r_s = 0,625$). Столь противоречивые данные могут быть связаны с малой выборкой и трудностями подсчета Ki-67. К тому же, как недавно показано, значения индекса Ki-67 в АКР, по данным разных авторов [20], значительно расходятся; варьируются также результаты подсчетов у одного и того же патолога.

Исследование статуса рецепторов к соматостатину в АКР и опухолях коры надпочечников с неопределенным потенциалом злокачественности является подготовительным этапом для поиска новых мишеней и путей лечения АКР. Необходимы дальнейшие исследования с включением большего числа случаев.

Долгое время применение аналогов соматостатина у пациентов с АКР рассматривалось как метод купирования гормональной гиперпродукции. По одним данным, аналоги соматостатина значительно снижают продукцию гормонов, по другим — такой эффект отсутствует [21, 22]. В каждой из работ исследовался высокогетерогенный по особенностям гистогенеза и иммунофенотипа набор АКР. При этом высока вероятность диагностических ошибок, что еще раз подчеркивает необходимость очень точной верификации опухолей данной группы.

В последнее время рассматривается возможность применения при АКР аналогов соматостатина, что обусловлено их антипролиферативным действием. Блокирование пролиферативной активности опухолевых клеток посредством активации РССТ может быть связано с подавлением выделения опухолевыми клетками и окружающим опухоль матриксом ростовых факторов и различных трофических гормонов (СТГ, ИРФ-1, инсулин, гастрин, эпидермальный ростовой фактор) [23]. Активация РССТ2 может запускать механизм апоптоза опухолевых клеток через p53-независимый путь. Активация РССТ2 и РССТ5 может индуцировать блокаду клеточного цикла за счет индукции ингибитора циклинзависимой киназы 1В (p27^{Kip1}), гипофосфорилирования Rb, ингибирования циклина/cdk2 и гуанилилциклазы [24].

Агонисты соматостатина могут также влиять на ангиогенез в опухоли, подавляя выделение проангиогенных факторов и экспрессию соответствующих рецепторов, таких как сосудистый эндотелиальный фак-

К статье *И.А. Воронковой и соавт.* «Экспрессия рецепторов соматостатина в аденокортикальных карциномах»

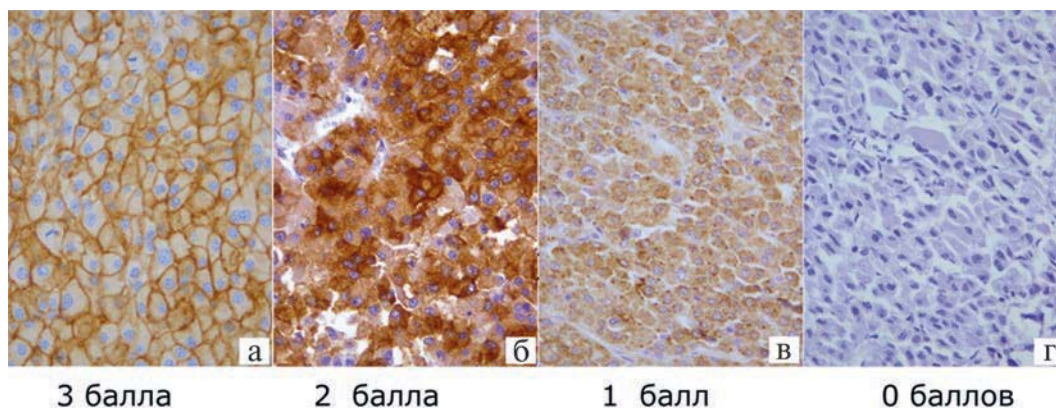


Рис. 1. Оценка экспрессии рецепторов к соматостатину в баллах в образованиях коры надпочечника. а — 3 балла: полное мембранное окрашивание более 50% опухолевых клеток ($\times 400$); б — 2 балла: мембранно-цитоплазматическое окрашивание, преимущественно неполная мембранная экспрессия в менее чем 50% опухолевых клеток ($\times 400$); в — 1 балл: окрашивание только цитоплазмы ($\times 400$); г — 0 баллов: отсутствие экспрессии ($\times 400$).

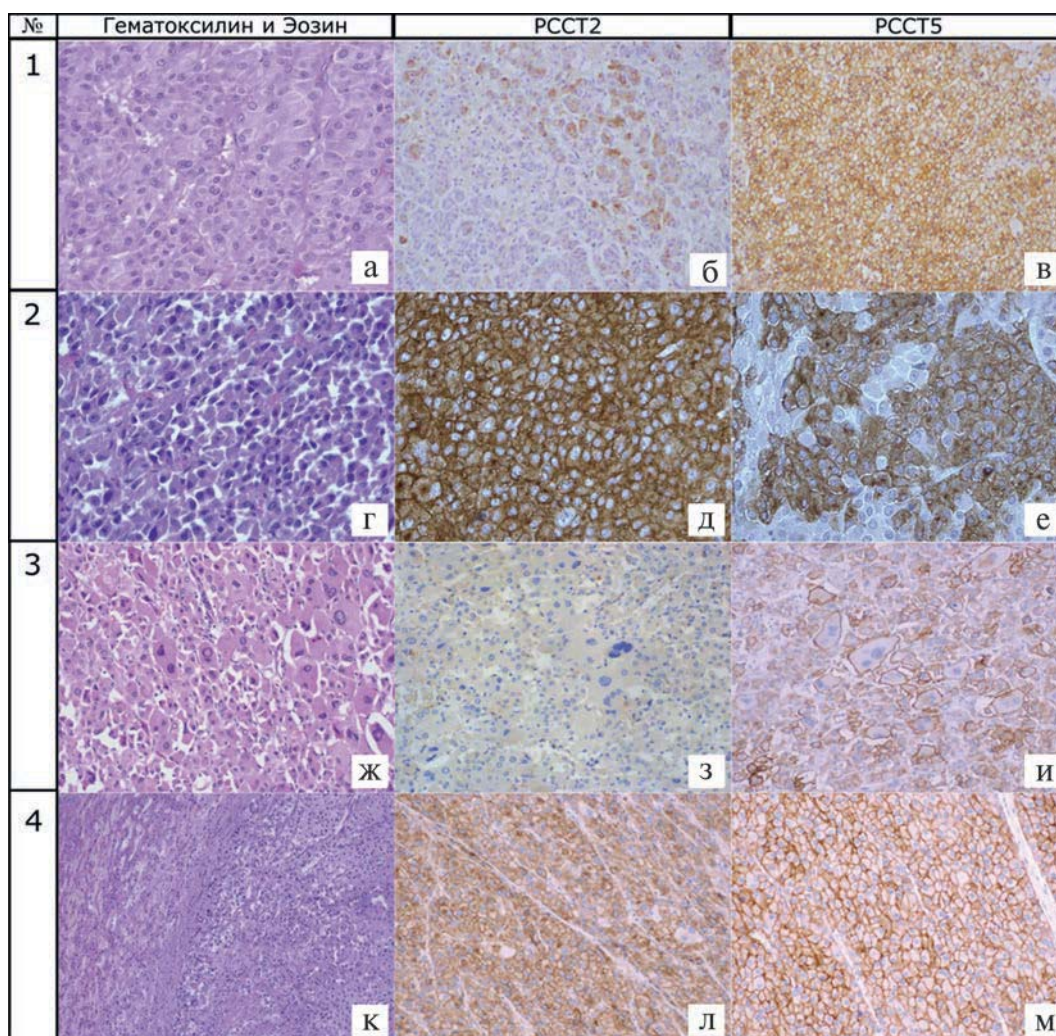
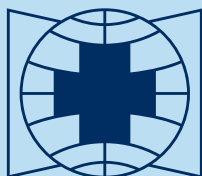


Рис. 2. Экспрессия рецепторов к соматостатину в АКР. №1 (а–в). АКР солидно-трабекулярного строения (гематоксилин и эозин, $\times 200$); б — очаговая цитоплазматическая экспрессия PCCT2 (1 балл) ($\times 200$); в — диффузная полная мембранная экспрессия PCCT5 (3 балла) ($\times 100$). №2 (г–е). г — АКР солидного строения (гематоксилин и эозин, $\times 200$); д — диффузная цитоплазматическая и неполная мембранная экспрессия PCCT2 (2 балла) ($\times 200$); е — очаговая неполная мембранно-цитоплазматическая экспрессия PCCT5 (2 балла) ($\times 200$). №3 (ж–и). ж — онкоцитарный АКР (гематоксилин и эозин, $\times 200$); з — экспрессия PCCT2 отсутствует (0 баллов) ($\times 200$); и — диффузная полная мембранная экспрессия PCCT5 (3 балла) ($\times 200$). №4 (к–м). к — метастаз АКР в печени (гематоксилин и эозин, $\times 100$); л — диффузная неполная мембранно-цитоплазматическая экспрессия PCCT2 (2 балла) ($\times 200$); м — диффузная полная мембранная экспрессия PCCT5 (3 балла) ($\times 200$).



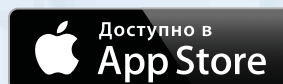
Уважаемые читатели!

*Не забудьте подписаться на журнал
«Проблемы эндокринологии»*

Мы можем предложить Вам несколько способов оформления подписки:

- на сайте нашего издательства: www.mediasphera.ru
- в интернет-магазине нашего издательства: www.e-shop.mediasphera.ru
(здесь Вы можете подписаться и на PDF версию журнала)
- непосредственно в издательстве
- через любое отделение Почты России
- через альтернативные подписные агентства

Также наши журналы представлены в магазине



нужно всего лишь

набрать в поисковике магазина запрос - Media Sfera

*Оформите полугодичную подписку - получите дополнительно бесплатный доступ
к электронной версии журнала*

Подписная компания проводится в следующие сроки:

- на сайте и в издательстве:

I полугодие – с **1 сентября** по **31 марта**
II полугодие – с **1 апреля** по **31 августа**

- через отделение Почты России:

I полугодие – с **1 сентября** по **15 декабря**
II полугодие – с **1 апреля** по **15 июня**

Отдел распространения и подписки: **8 (495) 482 4329** или zakaz@mediasphera.ru

Наш фактический адрес: 127238 Москва, Дмитровское ш., д.46, к.2
Наш почтовый адрес: 127238, г. Москва, а/я 54

Ждем Вас в числе наших подписчиков!

тор роста (VEGF) и его рецептор-2 (VEGFR-2), фактор роста фибробластов (bFGF), гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИРФ-1) [24] и др.

Применение аналогов соматостатина при АКР как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами рассматривалось многими авторами. С. Ziegler и соавт. [25] показали существенное влияние RC-160 (вапреотида) на рост и выживание опухолевых клеток в культуре SW-13 (митотан-нечувствительный АКР). Однако В. Mariniello и соавт. [8], изучив влияние пасиреотида (SOM 230) на клеточные линии АКР (первичная культура и линии SW13 и H295R), пришли к заключению, что аналог соматостатина подавляет гормональную продукцию клеток АКР, но не влияет на их жизнеспособность. В более поздней работе А. Germano и соавт. [9] с использованием клеточных линий АКР, чувствительных (H295R) и нечувствительных (SW13) к митотану, также не выявили влияния пасиреотида на жизнеспособность клеток АКР. В то же время митотан и пасиреотид синергично тормозили пролиферацию клеток линии SW13 (резистентных к митотану). Напротив, в митотан-чувствительной культуре (H295R) эти препараты препятствовали действию друг друга на рост клеток.

Ограничения исследования

Коллектив авторов допускает, что определенное влияние на доказательность полученных результатов оказал малый объем исследуемой выборки. Однако специфичность реакции с антителами к РССТ

не позволяет сомневаться в качестве ИГХ-исследования и наличии РССТ, по крайней мере, в определенной части АКР.

Заключение

Подтверждено наличие РССТ в АКР и опухолях коры надпочечника с неопределенным потенциалом злокачественности и выявлено преобладание в них экспрессии РССТ5. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований экспрессии РССТ в карциномах коры надпочечников с целью анализа ее взаимосвязи с морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолей и роли в прогнозе заболевания.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №15-15-30032).

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: проведение и оценка гистологического и иммуногистохимического исследований, обработка данных, написание текста, подготовка иллюстраций — Воронкова И.А., оценка гистологического и иммуногистохимического исследований, обработка и анализ полученных данных, написание и редактирование текста, подготовка иллюстраций — Гуревич Л.Е., сбор материала, обработка данных, анализ полученных данных, написание и редактирование текста — Бритвин Т.А., сбор материала, обработка данных, редактирование текста — Кривошеев А.В., концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование текста — Мельниченко Г.А.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Орлова Р.В., Бабич А.И. Результаты диагностики и лечения адренокортикального рака. // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. — 2015. — Т. 174. — №3. — С. 29-39. [Romashchenko PN, Maystrenko NA, Orlova RV, Babich AI. Results of diagnostics and treatment of adrenocortical cancer. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2015;174(3):29-39. (In Russ.)].
2. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States. *Cancer*. 2008;113(11):3130-3136. doi: 10.1002/cncr.23886
3. Kim Y, Margonis GA, Prescott JD, et al. Curative Surgical Resection of Adrenocortical Carcinoma: Determining Long-term Outcome Based on Conditional Disease-free Probability. *Ann Surg*. 2017;265(1):197-204. doi: 10.1097/SLA.0000000000001527
4. Коломейцева А.А., Горбунова В.А., Переводчикова Н.И. Современное состояние проблемы лечения адренокортикального рака. // *Российский онкологический журнал*. — 2014. — Т. 19. — №6. — С. 44-48. [Kolomeytseva AA, Gorbunova VA, Perevodchikova NI. The problem of adrenocortical cancer therapy. *Russian journal of oncology*. 2014;19(6):44-48. (In Russ.)].
5. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253 patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001;25(7):891-897. doi: 10.1007/s00268-001-0047-y
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бельцевич Д.Г., и др. Опыт применения митотана в комплексном лечении адренокортикального рака. // *Российский онкологический журнал*. — 2016. — Т. 21. — №6. — С. 284-292. [Dedov II, Melnichenko GA, Beltsevich DG, et al. Experience of the use of mitotan in the combined treatment of adrenocortical cancer. *Russian journal of oncology*. 2016;21(6):284-292. (In Russ.)]. doi: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-284-292
7. Creemers SG, Hoffland LJ, Korpershoek E, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(1):R43-R69. doi: 10.1530/ERC-15-0452
8. Mariniello B, Finco I, Sartorato P, et al. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(6):e131-e138. doi: 10.3275/7324
9. Germano A, Rapa I, Duregon E, et al. Tissue Expression and pharmacological in vitro analyses of mTOR and SSTR pathways in adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol*. 2017;28(2):95-102. doi: 10.1007/s12022-017-9473-8
10. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol*. 2009;40(6):757-768. doi: 10.1016/j.humpath.2009.03.010
11. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5
12. Giordano TJ, Chrousos GP, de Krijger RB, et al. Adrenal cortical carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO classification of tumors of endocrine organs. Lyon: IARC; 2017;163-168.

13. Volante M, Brizzi MP, 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):1172-1182. doi: 10.1038/modpathol.3800954
14. Weissferdt A, Phan A, Suster S, Moran CA. Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2014;22(1):24-30. doi: 10.1097/PAI.0b013e31828a96cf
15. McCluggage WG, Burton J, Maxwell P, Sloan JM. Immunohistochemical staining of normal, hyperplastic, and neoplastic adrenal cortex with a monoclonal antibody against alpha inhibin. *J Clin Pathol*. 1998;51(2):114-116. doi: 10.1136/jcp.51.2.114
16. Giordano TJ, Chrousos GP, de Kawashima A, et al. Adrenal cortical adenoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. *WHO classification of tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC; 2017;169-172.
17. Unger N, Serdiuk I, Sheu SY, et al. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor subtypes in benign and malignant adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):850-857. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03124.x
18. de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol*. 2008;42(1):47-56. doi: 10.1677/jme-08-011
19. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А., и др. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2А, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 44. — №4. — С. 378-390. [Gurevich LE, Korsakova NA, Voronkova IA, et al. Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors type 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade. *Almanac of clinical medicine*. 2016;44(4):378-390. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390
20. Papathomas TG, Pucci E, Giordano TJ, et al. An International Ki-67 Reproducibility Study in Adrenal Cortical Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(4):569-576. doi: 10.1097/PAS.0000000000000574
21. Pandha HS, Harrington K, Saini S, et al. Secretory symptoms from metastatic adrenal cortical carcinoma responding to octreotide. *Postgrad Med J*. 1995;71(834):229-230. doi: 10.1136/pgmj.71.834.229
22. Chan NN, Isaacs AJ. Lack of response to octreotide in Cushing's syndrome due to metastatic adrenocortical carcinoma. *Postgrad Med J*. 1999;75(880):96-98. doi: 10.1136/pgmj.75.880.96
23. Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. *Front Biosci*. 2008;13:822-840.
24. Dasgupta P. Somatostatin analogues: multiple roles in cellular proliferation, neoplasia, and angiogenesis. *Pharmacol Ther*. 2004;102(1):61-85. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.02.002
25. Ziegler CG, Brown JW, Schally AV, et al. Expression of neuropeptide hormone receptors in human adrenal tumors and cell lines: antiproliferative effects of peptide analogues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(37):15879-15884. doi: 10.1073/pnas.0907843106

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Воронкова Ия Александровна — к.м.н. [Iya A. Voronkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; eLibrary SPIN: 9685-1371; e-mail: iya-v@yandex.ru

Гуревич Лариса Евсеевна — д.б.н., проф. [Larisa E. Gurevich, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: larisgur@mail.ru

Бритвин Тимур Альбертович — д.м.н. [Timur A. Britvin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6160-1342>; eLibrary SPIN: 1207-2935; e-mail: t.britvin@gmail.com

Кривошеев Алексей Викторович — [Alexey V. Krivosheev]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-6810>; eLibrary SPIN: 6166-8406; e-mail: doc275@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., проф., академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 24.09.17. Одобрена к публикации: 10.11.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Воронкова И.А., Гуревич Л.Е., Бритвин Т.А., Кривошеев А.В., Мельниченко Г.А. Экспрессия рецепторов соматостатина в адренокортикальных карциномах: 13 наблюдений и обзор литературы. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 2. — С. 72-78. doi: 10.14341/probl9319

TO CITE THIS ARTICLE:

Voronkova IA, Gurevich LE, Britvin TA, Krivosheev AV, Mel'nichenko GA. Somatostatin receptor expression in Adrenocortical carcinomas: A 13 case reports and literature review. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):72-78. doi: 10.14341/probl9319