

Клинико-морфологическое исследование прогностических факторов NeuroD1, HLA-DR и Ki-67 в различных типах аденом надпочечников и гипофиза

Гальковский Б.Э., Воробьева О.М., Митрофанова Л.Б.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, 197341

Резюме: одна из основных задач при морфологическом исследовании аденом надпочечников и гипофиза - определение биологического потенциала опухолей и соответственно прогноза течения заболевания. **Цель исследования:** изучение роли NeuroD1, HLA-DR и Ki-67 в различных типах аденом надпочечников и гипофиза. **Материалы и методы:** были исследованы истории болезни и операционный материал 16 аденом надпочечников, 40 аденом гипофиза, аутопсийный материал 1 нормального надпочечника и 9 гипофизов. Во всех случаях проводилось иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67 и NeuroD1, а во всех аденомах надпочечников – к HLA-DR. **Результаты исследования:** экспрессия NeuroD1 была обнаружена во всех случаях аденом, в нормальном надпочечнике и гипофизе. Для аденом надпочечников была выявлена обратно пропорциональная заметная связь между процентом клеток, экспрессирующих NeuroD1, и суммой баллов прогностических шкал ($r = -0,577$ при $p = 0,05$). Уровень экспрессии NeuroD1 в нормальном гипофизе был достоверно ниже, чем во всех 40 аденомах ($p = 0,006$). Не было выявлено достоверных различий между уровнем экспрессии Ki-67 между различными аденомами надпочечников и нормальным надпочечником, равно как между различными аденомами гипофиза и нормальным гипофизом. Не было обнаружено корреляционной связи между уровнем пролиферативной активности по Ki-67, площадью экспрессии HLA-DR, суммарным баллом по прогностическим шкалам для аденом надпочечника, а также между уровнем экспрессии NeuroD1, гормонов и Ki-67 в гипофизе. **Заключение:** иммуногистохимическое исследование показало, что для прогноза течения аденом надпочечников и гипофиза наиболее адекватным маркером является NeuroD1, в то время, как Ki-67 имеет низкую прогностическую ценность.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, аденомы надпочечников, иммуногистохимическое исследование, NeuroD1, HLA-DR, Ki-67.

Clinical and morphological study of prognostic factors NeuroD1, HLA-DR and Ki-67 in various types of adenomas of adrenal and pituitary glands

Galkovsky B.E., Vorobjeva O.M., Mitrofanova L.B.

Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia, 197341

Resume: One of the main tasks in the morphological study of adrenal and pituitary glands is the determination of the biological potential of tumors and, accordingly, the prognosis of the course of the disease. **Objective:** to study the role of NeuroD1, HLA-DR and Ki-67 in various types of adrenal and pituitary gland. **Materials and methods:** the medical history and surgical material from patients with 16 adrenal adenomas, 40 adenomas of the pituitary gland, autopsy material of 1 normal adrenal gland, and 9 pituitary glands were examined. The immunohistochemical study was performed with antibodies to Ki-67 and NeuroD1 in all cases, and to HLA-DR in all adrenal adenomas. **Results of the study:** expression of NeuroD1 was detected in all cases by adenomas, in the normal adrenal and pituitary. For adrenal glands, an inversely proportional significant relationship was found between the percentage of cells expressing NeuroD1 and the sum of the scores of the prognostic scales ($r = -0.577$ at $p = 0.05$). The expression level of NeuroD1 in the normal pituitary was significantly lower than in all 40 adenomas ($p = 0.006$). There were no significant differences between the level of Ki-67 expression between adrenal adenomas and the normal adrenal gland, as well as between various pituitary adenomas and the normal pituitary. There was no correlation between the level of Ki-67 proliferative activity, the HLA-DR expression area, the total scores on adrenal adenoma prognostic scales, and between the expression level of NeuroD1, hormones and Ki-67 in the pituitary. **Conclusion:** an immunohistochemical study showed that for the prognosis of adrenal adenoma and pituitary adenoma the most appropriate marker is NeuroD1, while Ki-67 has a low predictive value.

Key words: *pituitary adenomas, adrenal adenomas, immunohistochemical study, NeuroD1, HLA-DR, Ki-67.*

Опухоли надпочечников чаще всего являются случайной находкой при аутопсии или инструментальных методах исследования среди пациентов любого возраста и пола с частотой встречаемости от 0,6 до 1,4% [1]. Из них до 53% составляют кортикальные аденомы надпочечника, 12% адренокортикальные карциномы, 10% феохромоцитомы [2], отличающиеся по своей гормональной активности: альдостерон-продуцирующие,

гормонально неактивные, кортизол-продуцирующие, опухоли, секретирующие половые гормоны. Частота встречаемости аденокортикальной карциномы составляет 1 случай на 1,7 миллиона человек, 5-летняя выживаемость - в среднем 32-40% [3]. При лечении опухолей надпочечника методом выбора является хирургическая лапароскопическая резекция. Одной из основных задач при гистологическом исследовании кортикальных опухолей является определение биологического потенциала и соответственно прогноза течения заболевания. Для этого в 1984 L.M. Weiss предложил систему гистологических критериев, которая и на сегодняшний день является основной. Она включает уровень ядерной атипии, митотический индекс на 50 полей зрения большого увеличения, наличие атипических митозов, снижение количества светлых клеток относительно общей площади опухоли, диффузную архитектуру, наличие некрозов, капсулярной инвазии, сосудистой и синусоидальной инвазии [4]. Несмотря на то, что разработанная шкала имеет высокую чувствительность и специфичность, постоянно ведется поиск дополнительных прогностических факторов, таких как Ki-67, SF-1, Reticulin, Beta-cathenin [5]. Аналогичный подход был осуществлен в отношении феохромоцитом [6], однако оценка по системе PASS имеет низкую воспроизводимость среди разных патологов, и ее связь с прогнозом заболевания остается спорной [7,8,9]. Ki-67 считается самым известным прогностическим маркером, однако в практической деятельности часто встречаются его пограничные значения, которые невозможно интерпретировать однозначно. S.R. Bornstein обнаружил повышение количества клеток, экспрессирующих МНС II, при доброкачественных аденомах надпочечника и снижение экспрессии этого антигена в аденокортикальной карциноме [10]. В литературе описывается экспрессия NeuroD1 в нейроэндокринных опухолях легких [11]. Этот ФТ также участвует в нейрогенезе, в том числе контролируя возможность трансдифференцировки других типов клеток в нейроны, является регулятором развития головного мозга в целом [12]. Он обнаружен в нервной системе взрослого человека, в эндокринных клетках примитивных нейроэктодермальных опухолей [13]. NeuroD1 экспрессируется в клетках-предшественниках «эндокринной» части поджелудочной железы, как на этапах ее формирования, так и в последствии [14, 15]; в клетках нейроэктодермы [16], участвует в активации различных генов эндокринных, энтероэндокринных и нейроэндокринных клеток во взрослом организме, вырабатывающих инсулин-1 [17, 18], глюкокиназу [19], секретин [20] и рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата (IP3R1) [21].

Аденомы гипофиза составляют 15-20% от всех интракраниальных опухолей и имеют различные клинические проявления, зависящие от пролиферативной и гормональной активности. По гормональному профилю аденомы гипофиза делят на: пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы, тиреотропиномы, плюригормональные и двойные (2 различные аденомы в гипофизе), а также нулевоклеточные [22]. Основным методом лечения на сегодняшний день является хирургический - трансфеноидальная резекция. Однако, несмотря на лечение, аденомы гипофиза часто рецидивируют.

В последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы (ФТ) регулируют трансформацию клеток-предшественников питуицитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза [23]. Эти исследования выполнены в основном на животных. К ФТ относят Prop-1, Pit-1, Pitx-1, NeuroD1, SF1, Gata2, RPx/Hes1, Pitx1, Ptx2, Lhx3/LIM3/P-Lim и другие. Сведения о них в патогенезе различных аденом гипофиза человека единичные и крайне противоречивые. Известно, что ФТ NeuroD1 участвует в формировании кортикотрофов [24]. В настоящее время роль Neuro D1 в патогенезе аденом гипофиза и нормальном гипофизе взрослого человека еще плохо изучена. Большинство публикаций о его экспрессии в опухолях противоречивы. Продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

Цель исследования: изучение роли NeuroD1, HLA-DR и Ki-67 в различных типах аденом надпочечников и гипофиза

Материалы и методы

Были исследованы истории болезни и операционный материал надпочечников 16 пациентов, полученный при лапароскопической резекции и 1 нормальный надпочечник пациента, умершего от хронической сердечной недостаточности. При гистологическом исследовании в 8 случаях был поставлен диагноз кортикальной аденомы, в 2 – аденомы кортикального слоя с неблагоприятным биологическим потенциалом, в 3 – феохромоцитомы, и в 2 – феохромоцитомы с неблагоприятным биологическим потенциалом. Возраст пациентов составил от 37 до 70 лет, средний - 53 ± 3 года, из них – 15 женщин и 1 мужчина.

Были исследованы истории болезни и операционный материал 40 аденом гипофиза, удаленных эндоскопическим трансфеноидальным способом (7 плюригормональных, 8 кортикотропином, 8 маммосоматотропином, 4 пролактиномы, 5 гонадотропином, 8 нулевых – по данным иммуногистохимического исследования) и 9 нормальных гипофизов пациентов, умерших от сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Средний возраст пациентов с аденомами гипофиза составил $52 \pm 15,3$ года, из них было 25 женщин и 14 мужчин. Средний возраст группы контроля (нормального гипофиза) составил $58 \pm 11,7$ лет, из них было 5 женщин и 4 мужчины.

Гистологическое исследование включало окраску гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван Гизону и серебрение по Gordon-Sweet. Иммуногистохимическое исследование проводилось: 1) с антителами к Ki-67, NeuroD1 и HLA-DR во всех 16 аденомах надпочечников и нормальном надпочечнике; 2) с антителами к 6 гормонам аденогипофиза (соматотропному гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), тиреотропному гормону (ТТГ), адренотропному гормону (АКТГ), лютеинизирующему гормону (ЛГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), Ki-67 и NeuroD1 во всех случаях аденом гипофиза и нормального гипофиза. В качестве отрицательного контроля при каждой иммуногистохимической реакции использовалась скелетная мышца. Микроскопическое исследование гистологических факторов прогноза в соответствии с критериями Weiss для кортикальных аденом и PASS для феохромоцитом проводилось на световом микроскопе Leica DM1000. Морфометрический анализ проводился с помощью анализатора изображения LeicaScopeM. С помощью программы ImageJ определялась относительная площадь экспрессии HLA-DR, среднее количество клеток с экспрессией NeuroD1, 6 гормонов аденогипофиза, уровень пролиферативной активности по Ki-67 в 10 полях зрения при увеличении 400х. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы SPSS. При оценке достоверности различий между группами использовались методы непараметрической статистики ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Аденомы надпочечников

При гистологическом исследовании аденомы надпочечников имели относительно сходное строение, были представлены крупными полигональными клетками, образующими небольшие гнезда, разделенные хорошо васкуляризированными, тонкими

соединительнотканными прослойками. Во всех кортикальных аденомах и феохромоцитомах, нормальном надпочечнике была выявлена ядерная экспрессия NeuroD1 и мембранная экспрессия HLA-DR (Рис. 1-6). Средний уровень пролиферативной активности по Ki-67 составил $1,9 \pm 0,6\%$ (от 0,1 до 10%; Рис.7).

В кортикальных аденомах с суммой баллов по системе критериев Weiss меньше 4-х среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1 составило $87,8 \pm 4,3\%$, средняя площадь экспрессии HLA-DR – $36,2 \pm 10,7\%$, уровень пролиферативной активности по Ki-67 – $2,3 \pm 1,2\%$ (таблица 1).

В кортикальных аденомах с суммой баллов по системе критериев Weiss большей, либо равной 4-ём среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1, составило $85,3 \pm 4,9\%$, средняя площадь экспрессии HLA-DR – $62,6 \pm 7,2\%$, уровень пролиферативной активности по Ki-67 – $3,7 \pm 1,0\%$.

В феохромоцитомах с суммой баллов по системе PASS меньше 4-х среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1, составило $89,8 \pm 3,6\%$, средняя площадь экспрессии HLA-DR – $22,4 \pm 15,2\%$, уровень пролиферативной активности по Ki-67 – $0,8 \pm 0,5\%$.

В феохромоцитомах с суммой баллов по системе PASS большей, либо равной 4-ём среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1, составило $58,1 \pm 20,3\%$, средняя площадь экспрессии HLA-DR – $16,9 \pm 8,0\%$, уровень пролиферативной активности по Ki-67 – $0,9 \pm 0,7\%$.

В нормальном надпочечнике экспрессия NeuroD1 была обнаружена только в мозговом слое, количество экспрессирующих клеток составило 80%. HLA-DR экспрессировался в сетчатой зоне коры надпочечника, площадь экспрессии составила 45,7%, а уровень пролиферативной активности по Ki-67 – 1,1%.

При корреляционном анализе всей группы исследуемых опухолей надпочечника значимой корреляционной связи между уровнем пролиферативной активности по Ki-67, площадью экспрессии HLA-DR, суммарным баллом по прогностическим шкалам выявлено не было. Была обнаружена обратно пропорциональная заметная связь между процентом клеток, экспрессирующих NeuroD1, и суммой баллов прогностических шкал ($r = -0,577$ при $p = 0,05$)

Аденомы гипофиза

При гистологическом исследовании все гормонально-активные опухоли имели сходное строение, были представлены солидными полями однотипных крупных округлых клеток. Митозы не определялись. По данным магнитно-резонансной томографии средние размеры плюригормональных аденом были 14x14x12мм, средний объем - 7,19см³. В плюригормональных аденомах была выявлена экспрессия всех шести гормонов в цитоплазме, а NeuroD1 – в ядрах (Рис. 8,9). ФТ определялся во всех случаях. Средний уровень пролиферативной активности составил по Ki-67 $1,4 \pm 1,2\%$ (от 0,1 до 3,3%).

По данным магнитно-резонансной томографии средние размеры кортикотропином были 25x23x23мм, средний объем 33,15см³. В кортикотропиномах среднее количество клеток с экспрессией АКТГ было $51,1 \pm 17,4\%$, в единичных клетках наблюдалась экспрессия ПРЛ, экспрессии остальных гормонов не наблюдалось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Средний уровень пролиферативной активности по Ki-67 составил $0,8\% \pm 0,6\%$ (от 0,1 до 1,7%).

По данным магнитно-резонансной томографии средние размеры пролактином были 25x25x24мм, средний объем 19,15см³. В пролактиномах среднее количество клеток с экспрессией ПРЛ составило $45,8 \pm 5,6\%$, в единичных клетках наблюдалась экспрессия АКТГ и СТГ. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Ki-67 составил $3 \pm 2\%$ (0,8-4,6%).

По данным магнитно-резонансной томографии средние размеры маммосоматотропином были 22x16x19мм, средний объем 12,37см³. В маммосоматотропиномах средний уровень экспрессии ПРЛ составил $50,0 \pm 10,3\%$, а СТГ - $30,2 \pm 8,8\%$. Экспрессии остальных гормонов не наблюдалось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Уровень Ki-67 - $1 \pm 0,5\%$ (0,3-1,9%).

По данным магнитно-резонансной томографии средние размеры гонадотропином были 23x25x27мм, средний объем 16,05см³. В гонадотропиномах наблюдался относительно низкий средний уровень экспрессии ЛГ и ФСГ (до 46%). Секрети остальных гормонов не определялось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Ki-67 составил $1,1 \pm 1\%$ (0,3-2,9%).

По данным магнитно-резонансной томографии средние размеры нулевоклеточных аденом гипофиза были максимальными относительно других подгрупп и составили

33x31x31мм, средний объем 49,17см³. В этой группе из 6 случаев с известными размерами аденом (по результатам магнитно-резонансной томографии) 3 были макроаденомами (более 1,0см в одном из измерений) и 3 – гигантскими (более 4,0см в одном из измерений). При гистологическом исследовании нулевоклеточные аденомы состояли из однотипных мономорфных мелких округлых клеток, формирующих периваскулярные розетки и железисто-подобные структуры. Митозов в нулевоклеточных аденом не было обнаружено. Экспрессии гормонов не наблюдалось, Ki-67 был 2,1±1,1 (0,8-3,8%). Среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1 было 94,1±5,8 (от 85,1 до 98,8%). ФТ был выявлен во всех случаях.

Во всех 9 нормальных гипофизах передняя доля была представлена классическими аденомерами, которые хорошо визуализировались при серебрении. Одни и те же клетки экспрессировали от трех до шести гормонов гипофиза и NeuroD1 во всех случаях. Уровень экспрессии NeuroD1 в НГ был достоверно ниже, чем во всех 40 аденомах ($p=0,006$). Были выявлены достоверные различия по среднему количеству питуицитов с экспрессией NeuroD1 между НГ и гонадотропинами, маммосоматотропинами, кортикотропинами и нулевоклеточными аденомами (соответственно $p=0,037$, $p=0,019$, $p=0,019$ и $p=0,019$).

При проведении корреляционного анализа между уровнем экспрессии NeuroD1, гормонов и Ki-67 в гипофизе не было выявлено достоверной связи.

Обсуждение результатов исследования

Аденомы надпочечников

Ядерная экспрессия NeuroD1 была обнаружена во всех аденомах надпочечника, а также в медуллярном слое нормального надпочечника. В зарубежных литературных источниках роль транскрипционного фактора NeuroD1 в эмбриогенезе ткани надпочечника практически не освещена. В рамках фундаментальной науки постоянно изучаются гены и факторы развития и дифференцировки нервной ткани и эндокринных желез, поиск мутантных аллелей для прогноза и диагностики наследственных синдромов. В литературе описывается обогащение генами нейронального развития, в т.ч. и NeuroD1, клеток феохромоцитомы и медуллярного слоя надпочечника при гиперплазии, изученное на линии лабораторных крыс с множественной эндокринной неоплазией [25]. Эта группа генов отвечает за дифференцировку клеток-предшественниц надпочечника. Обнаруженное

нами снижение экспрессии NeuroD1 в клетках феохромоцитом с пограничным баллом прогностических шкал возможно связано с частичной утратой их дифференцировки, и как следствие, с неопределенностью их биологического потенциала. Результаты нашего исследования показывают, что прогностическая ценность маркера NeuroD1 должна быть изучена на большем числе наблюдений.

Уровень пролиферативной активности Ki-67 среди всех опухолей существенно не различался, а также по сравнению с нормальным надпочечником. По данным же современных литературных источников, средний уровень этого маркера в доброкачественных и злокачественных образованиях значительно отличается, однако стандартная ошибка статистического анализа все равно создает «серую зону» пролиферативной активности, не позволяющую четко определить потенциал опухоли. В серии наших наблюдений также не удалось статистически подтвердить связь пролиферативной активности и «пограничностью» опухоли, что, с нашей точки зрения, делает Ki-67 высокоспецифичным, но, с другой стороны, низко-чувствительным прогностическим маркером. В ряде исследований прогностических маркеров феохромоцитом указывается также на отсутствие корреляции между баллами шкалы PASS и Ki-67. Кроме того, в нашей работе подобное расхождение может быть объяснено небольшим количеством наблюдений.

В нашем исследовании экспрессия HLA-DR считалась эквивалентной экспрессии МНС II. Известно, что МНС II экспрессируется на мембране и цитоплазме ретикулярных клеток в нормальном надпочечнике. Увеличение площади экспрессии HLA-DR напрямую связано с усилением процесса деления и роста опухолевых клеток [26]. Значимой корреляции баллов прогностических шкал с площадью экспрессии HLA-DR в нашем исследовании выявлено не было, однако это не исключает возможной прогностической ценности этого маркера, так как наличие или отсутствие экспрессии может быть связано с определенным слоем коры надпочечника, из которого развивается опухоль. Кроме того, в выборке не были представлены доказанные аденокортикальные карциномы.

Аденомы гипофиза

NeuroD1 был обнаружен во всех типах аденом, а не только в кортикотропинах, что противоречит ряду исследований опухолей и многочисленным схемам эмбриогенеза гипофиза [27, 28, 29]. В то же время, экспрессия NeuroD1 была выявлена в

нулевых клеточных аденомах [30], что весьма затрудняет понимание роли факторов, как белков, участвующих в дифференцировке определенных гормональных типов клеток. Такое расхождение в результатах нельзя списать на какие-либо проблемы в методологии [31]. Более того, изучение факторов транскрипции изначально происходило на лабораторных животных, преимущественно мышах с мутацией в определенном гене. Но в части случаев наблюдаются различия в эффектах схожих мутаций у мышей и у человека, что не позволяет экстраполировать результаты, полученные в опытах на животных, на человека [32].

Крайне важным, на наш взгляд, является наличие экспрессии NeuroD1 не только во всех видах аденом, но и в нормальном гипофизе взрослого человека. При этом уровень экспрессии NeuroD1 достоверно отличается от такового в нормальных питуицитах, а пролиферативная активность опухолевых клеток по Ki-67 не коррелирует ни с ними, ни с гормонами. Интересным фактом является и отсутствие достоверных различий в уровне экспрессии гормонов в аденомах и нормальном гипофизе. Это можно объяснить подавлением адекватной секреции гормонов опухолевыми клетками, несмотря на увеличение их количества.

Oyama K. et al [33] обнаружили экспрессию NeuroD1 не только в кортикотропинах, но и в части гонадотропином, пролактином, маммосоматотропином и нулевых клеточных аденом, что некоторые авторы [34] объясняют транскрипционным синергизмом с Ptx1. Это взаимодействие факторов транскрипции может способствовать транскрипции гена проопимеланокортина и дифференцировке кортикотрофов во время развития гипофиза [35]. В работе Cooper O. et al была обнаружена экспрессия NeuroD1 в 11 кортикотропинах, 18 «молчащих» кортикотропинах и 23 гонадотропинах. Достоверно большие значения уровня NeuroD1 в нашем исследовании во всех видах и всех случаях аденом по сравнению с нормальным гипофизом могут свидетельствовать о крайне важном значении этого фактора в их патогенезе. Таким образом, NeuroD1 является «универсальным» ФТ, и его функции не ограничиваются дифференцировкой незрелых питуицитов в клетки, экспрессирующие АКТГ в эмбриональном периоде.

Широкий диапазон функций NeuroD1 по литературным данным говорит о значимости этого ФТ, а стабильно высокие уровни экспрессии в более 85% клеток аденом гипофиза всех типов позволяют рассматривать создание ингибитора NeuroD1 с целью снижения

экспрессии этого фактора транскрипции до уровня в нормальном гипофизе позволит лечить агрессивные, рецидивирующие нейроэндокринные опухоли.

Заключение

Фактор транскрипции NeuroD1 экспрессируется в аденомах коркового и мозгового вещества надпочечников, всех гормональных типах и нулевоклеточных аденомах гипофиза, а также в нормальном аденогипофизе и в ретикулярном слое коры нормального надпочечника. При этом уровень экспрессии NeuroD1 достоверно выше в аденомах гипофиза по сравнению с нормальным гипофизом, а обнаруженная корреляционная связь между гистологическими прогностическими факторами в соответствии с критериями Weiss и PASS и уровнем экспрессии этого фактора транскрипции в аденомах надпочечников свидетельствуют о том, что данный фактор может служить прогностическим маркером для нейроэндокринных опухолей. На наш взгляд, NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе аденом гипофиза вне зависимости от их гормонального статуса.

HLA-DR, вероятно, может служить прогностическим фактором для адренокортикальных аденом, однако это предположение требует дальнейшего исследования на большей выборке пациентов, в том числе с наличием адренокортикальных карцином.

Наше исследование показало низкую прогностическую ценность Ki-67 для аденом надпочечников и гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Arnold DT, Reed JB, Burt K. Evaluation and management of the incidental adrenal mass. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2003;16(1):7-12.
- 2) Mantero F., Masini A.M., Opocher G. et al. *Adrenal Incidentaloma: An Overview of Clinical and Epidemiological Data from the National Italian Study Group*. Horm Res 1997;47:284–289.
- 3) van der Zwan J. M., Mallone S., van Dijk B. et al. Carcinoma of endocrine organs: Results of the RARECARE project. European Journal of Cancer. 2012; 48(13):1923-1931.
- 4) Lau S.K., Weiss L.M. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. Human Pathology. 2009; 40(6):757-768.

- 5) Dengqiang L., Yunze X., Lieyu X. Potential diagnostic and prognostic value of β -catenin and SF-1 in adrenocortical tumors. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2017; 10(1): 401-408.
- 6) Kulkarni M. M., Khandeparkar G. S., Deshmukh S.D. - Risk Stratification in Paragangliomas with PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score) and Immunohistochemical Markers. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2016; 10(9):EC1-EC4.
- 7) Ocal I., Avci A., Cakalagaoglu F. Lack of Correlations among Histopathological Parameters, Ki-67 Proliferation Index and Prognosis in Pheochromocytoma Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(4):1751-1755.
- 8) Agarwal A., Mehrotra P., Jain M. Size of the Tumor and Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS): Can They Predict Malignancy? *World Journal of Surgery*. 2010; 34(12): 3022-3028.
- 9) Wu D., Tischler A., Lloyd R. et al. Variation in the Application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score *American journal of surgical pathology*. 2009; 33(4): 599-608.
- 10) Marx C., Bornstein S. R., Wolkersdörfer G. W. et al. Relevance of Major Histocompatibility Complex Class II Expression as a Hallmark for the Cellular Differentiation in the Human Adrenal Cortex. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82(9): 3136–3140.
- 11) Tani Y., Sugiyama T., Izumiyama H. et al. Differential gene expression profiles of POMC-related enzymes, transcription factors and receptors between non-pituitary and pituitary ACTH-secreting tumors. *Endocr J*. 2011; 58(4):297-303.
- 12) Pataskar A., Jung J., Smialowski P. et al. NeuroD1 reprograms chromatin and transcription factor landscapes to induce the neuronal program. *EMBO J*. 2016; 35(1): 24-45.
- 13) Oyama K., Sanno N., Teramoto A. et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol*. 2001; 14(9): 892-9.
- 14) Bell G.I., Polonsky K.S. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function. *Nature* 2014; 14: 788–791. doi: 10.1038/414788a
- 15) Cerf M.E. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 671–679. doi: 10.1530/eje.1.02277
- 16) Lee J.E, Hollenberg S.M, Snider L., Turner D.L, Lipnick N., Weintraub H. Conversion of *Xenopus* ectoderm into neurons by NeuroD, a basic helix-loop-helix protein. *Science* 1995; 268: 836–844.
- 17) Malecki M.T, Jhala U.S, Antonellis A., Fields L., Doria A., Orban T. et al: Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999; 23:323–328.
- 18) Sharma A, Moore M, Marcora E, Lee J.E, Qiu Y., Samaras S. et al. The NeuroD1/BETA2 sequences essential for insulin gene transcription colocalize with those necessary for neurogenesis and p300/CREB binding protein binding. *Mol Cell Biol*. 1999; 19: 704–713.
- 19) Moates J.M, Nanda S., Cissell M.A, Tsai M.J, Stein R () BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells. *Diabetes* 2003; 52: 403–408.

- 20) Mutoh H, Naya F.J, Tsai M.J, Leiter A.B. The basic helix-loop-helix protein BETA2 interacts with p300 to coordinate differentiation of secretin-expressing enteroendocrine cells. *Genes Dev.* 1998; 12: 820–830.
- 21) Konishi Y, Ohkawa N, Makino Y, Ohkubo H, Kageyama R, Furuichi T. et al. Transcriptional regulation of mouse type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gene by NeuroD-related factor. *J Neurochem.* 1999; 72: 1717–1724.
- 22) Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. ((Eds): World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th Edition. IARC Press: Lyon; 2017. 355 p.
- 23) Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review. *J Neurooncol.* 2001; 55: 185–193.
- 24) Asa S.L. Tumors of the pituitary gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology. ARP Press: Washington; 2011. 283c.
- 25) Molatore S., Liyanarachchi S., Irmeler M., Perren A. et al. “Pheochromocytoma in Rats with Multiple Endocrine Neoplasia (MENX) Shares Gene Expression Patterns with Human Pheochromocytoma. *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010; 107(43): 18493–18498.
- 26) Marx C., Wolkersdörfer G.W., Brown J.W. et al. MHC class II expression--a new tool to assess dignity in adrenocortical tumours. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1996; 81(12): 4488–4491.
- 27) Mete O., Lopes M.B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* Published online: 01 august 2017. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
- 28) Al-Brahim N.Y.Y., Asa S.L. My approach to pathology of the pituitary gland. *J Clin Pathol* 2006;59:1245–1253.
- 29) Oyama K, Sanno N, Teramoto A et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2001; 14(9): 892-9.
- 30) Umeoka K, Sanno N, Osamura RY et al. Expression of GATA-2 in human pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2002; 15(1): 11-17.
- 31) Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V. et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm Cancer.* 2010; 1(2): 80-92.
- 32) Ferretti E, Di Stefano D, Zazzeroni F, Gallo R. et al. Human pituitary tumours express the bHLH transcription factors NeuroD1 and ASH1. *J. of Endocrinological Investigation.* 2003; 26(10): 957–965.
- 33) Mutoh H, Naya F.J, Tsai M.J, Leiter A.B. The basic helix-loop-helix protein BETA2 interacts with p300 to coordinate differentiation of secretin-expressing enteroendocrine cells. *Genes Dev.* 1998; 12: 820–830.
- 34) Konishi Y, Ohkawa N, Makino Y, Ohkubo H et al. Transcriptional regulation of mouse type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gene by NeuroD-related factor. *J Neurochem.* 1999; 72:1717–1724.

35) Liu M, Pereira F.A, Price S.D, Chu M.J et al. Essential role of BETA2/NeuroD1 in development of the vestibular and auditory systems. *Genes Dev.* 2000;14: 2839–2854.

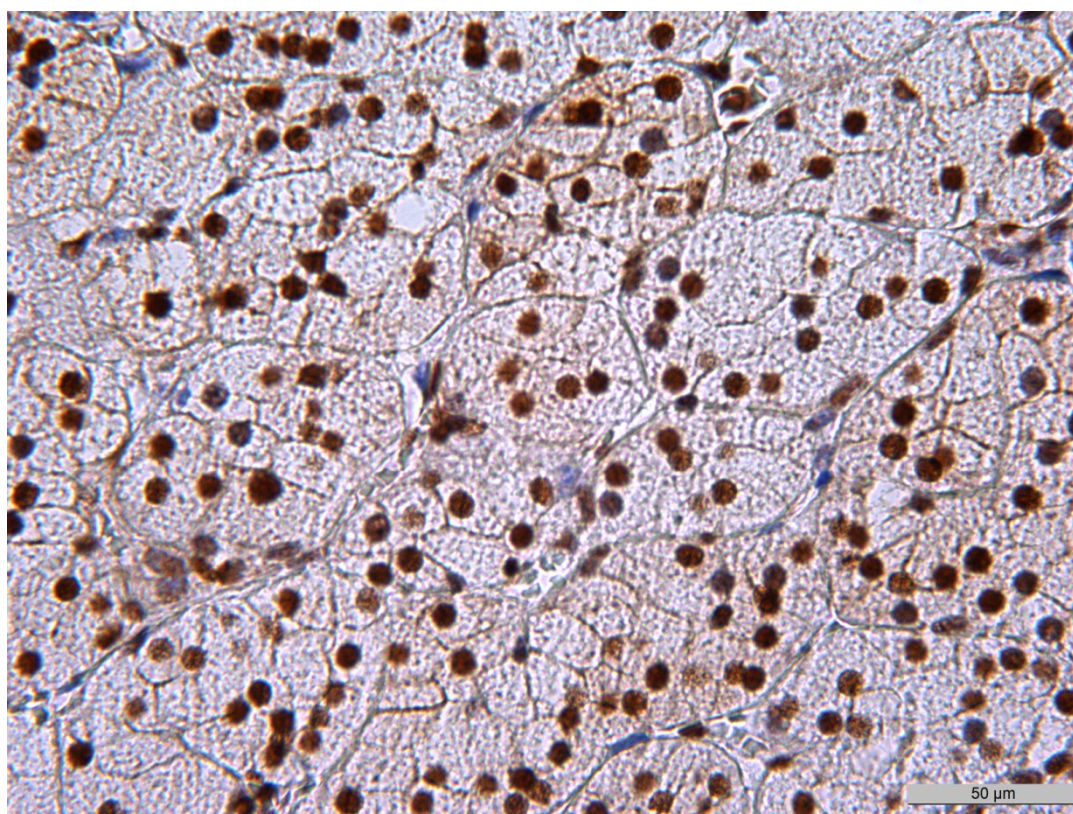


Рис . 1. Светлоклеточная кортикальная аденома, Ж., 61 год. Ядерная экспрессия NeuroD1 в опухолевых клетках (коричневое окрашивание); x 400.

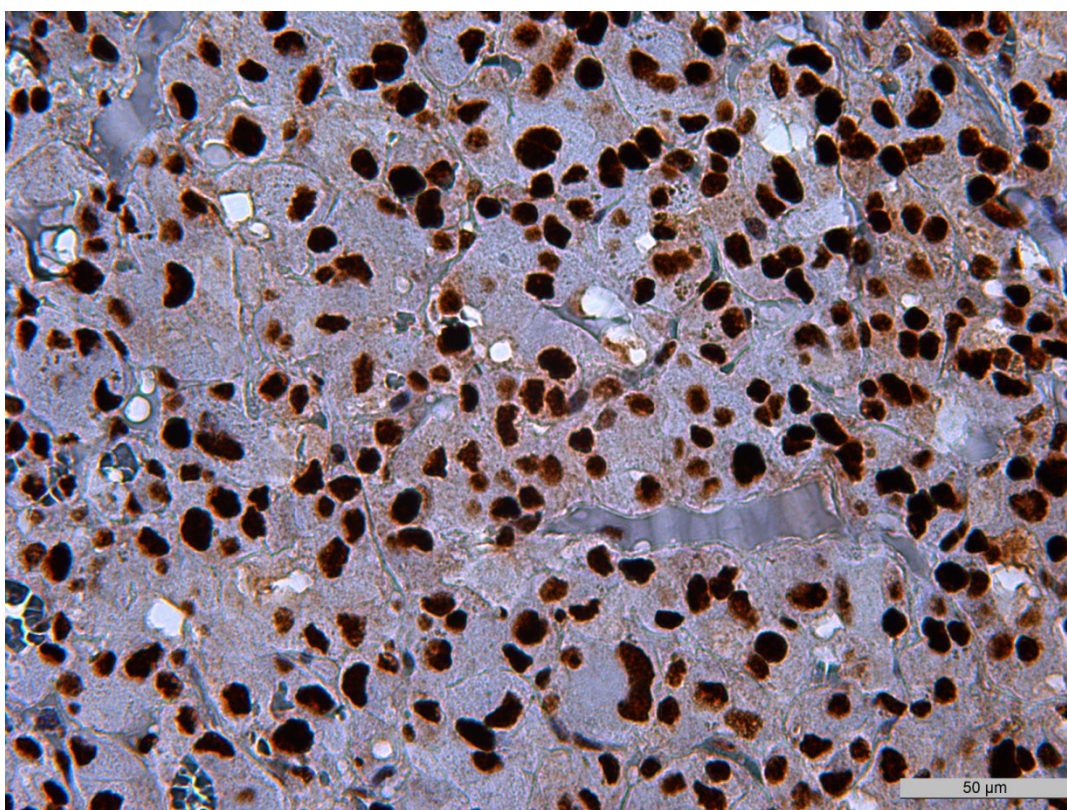


Рис. 2. Феохромоцитома, Ж., 66 лет. Ядерная экспрессия NeuroD1 в опухолевых клетках (коричневое окрашивание); x 400.

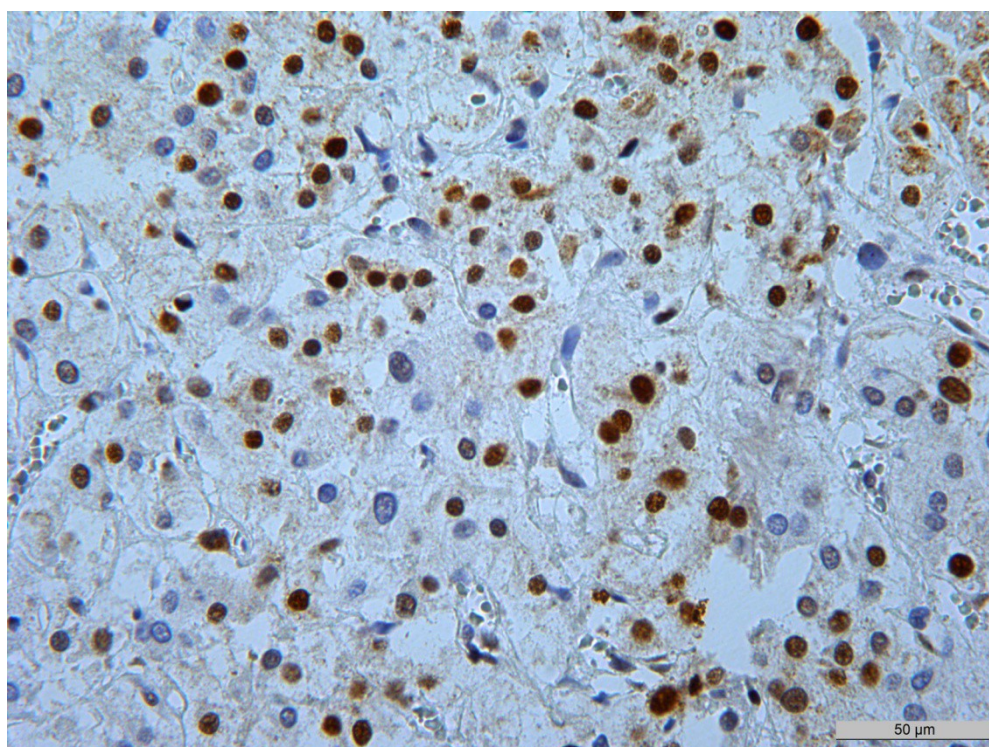


Рис. 3. Нормальный надпочечник. Ядерная экспрессия NeuroD1 в клетках мозгового слоя (коричневое окрашивание); x 400.

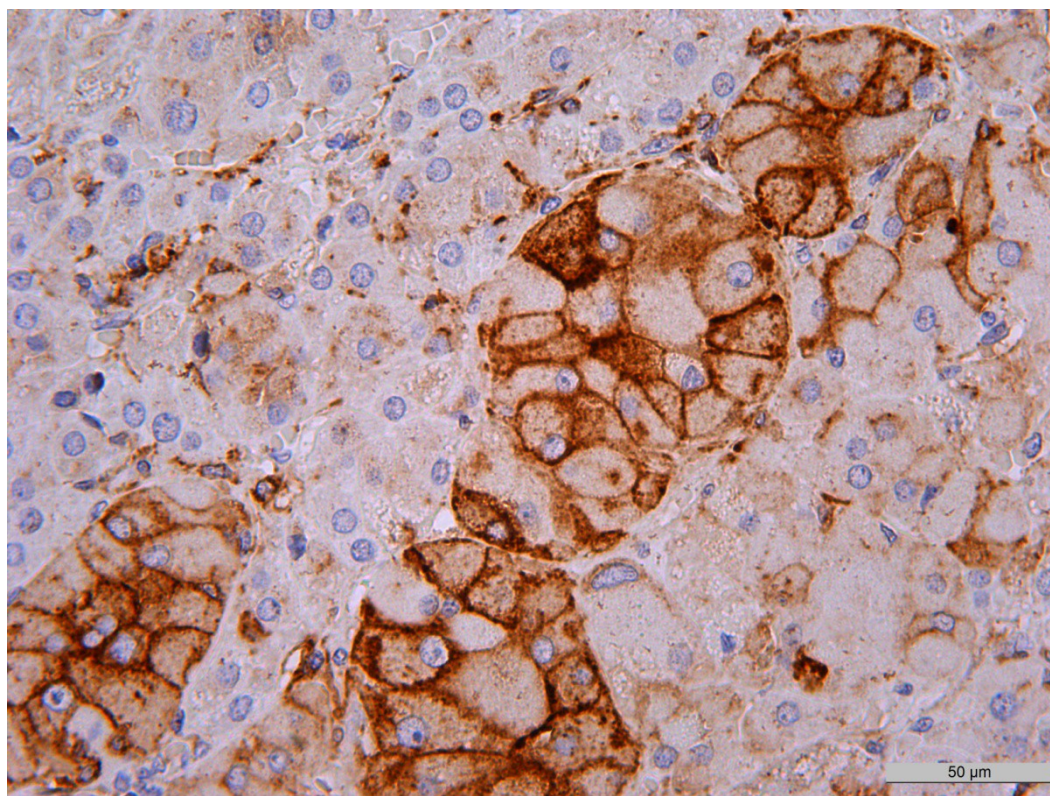


Рис . 4. Адrenокортикальная аденома надпочечника, Ж., 39 лет. Экспрессия HLA-DR в аденоме кортикального слоя (коричневое окрашивание); x 400.

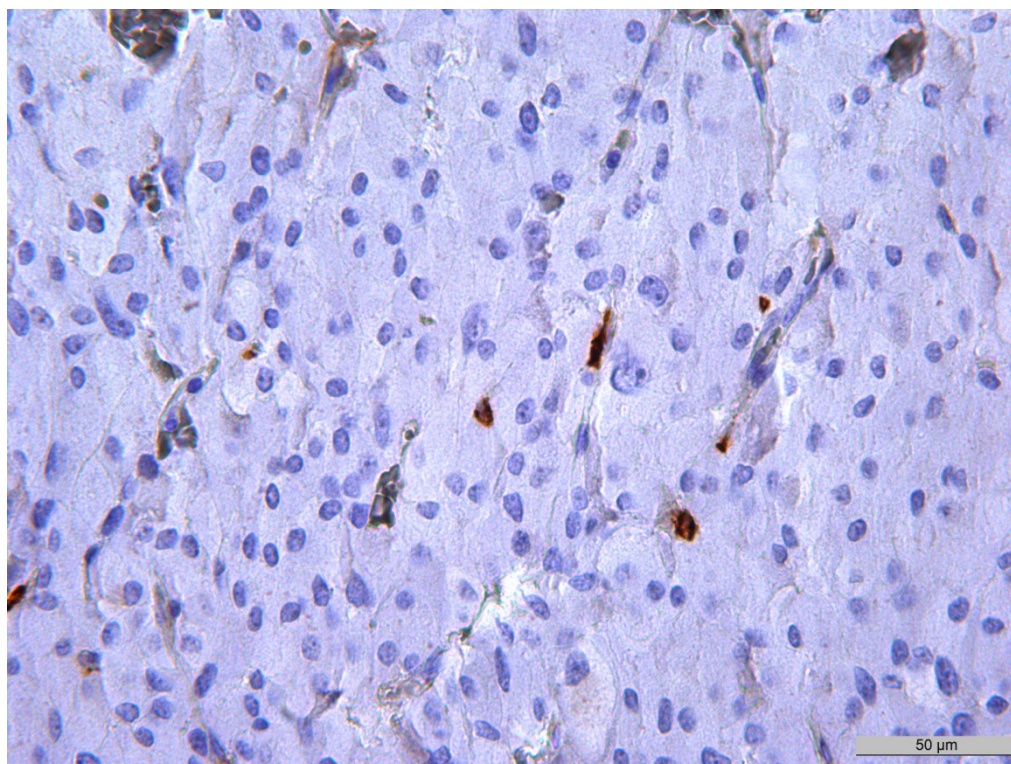


Рис. 5. Феохромоцитома, Ж., 55 лет. Экспрессия HLA-DR в феохромоцитоме (коричневое окрашивание); x 400.

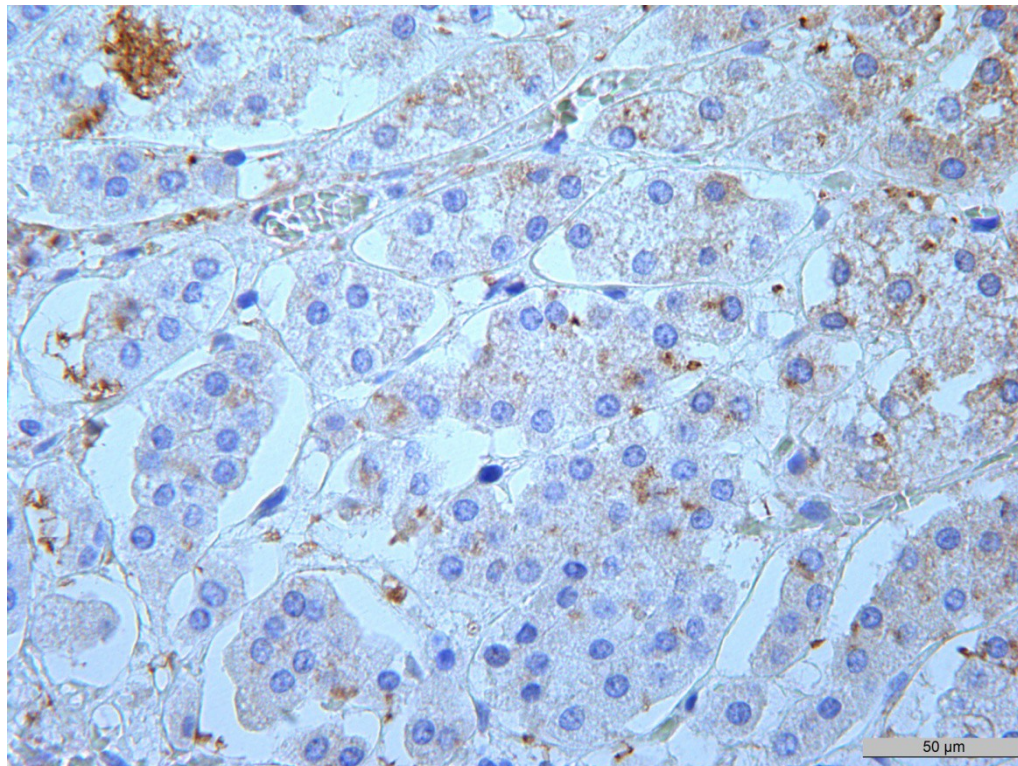


Рис. 6. Нормальный надпочечник. Экспрессия HLA-DR в сетчатой зоне коры (коричневое окрашивание); x 400.

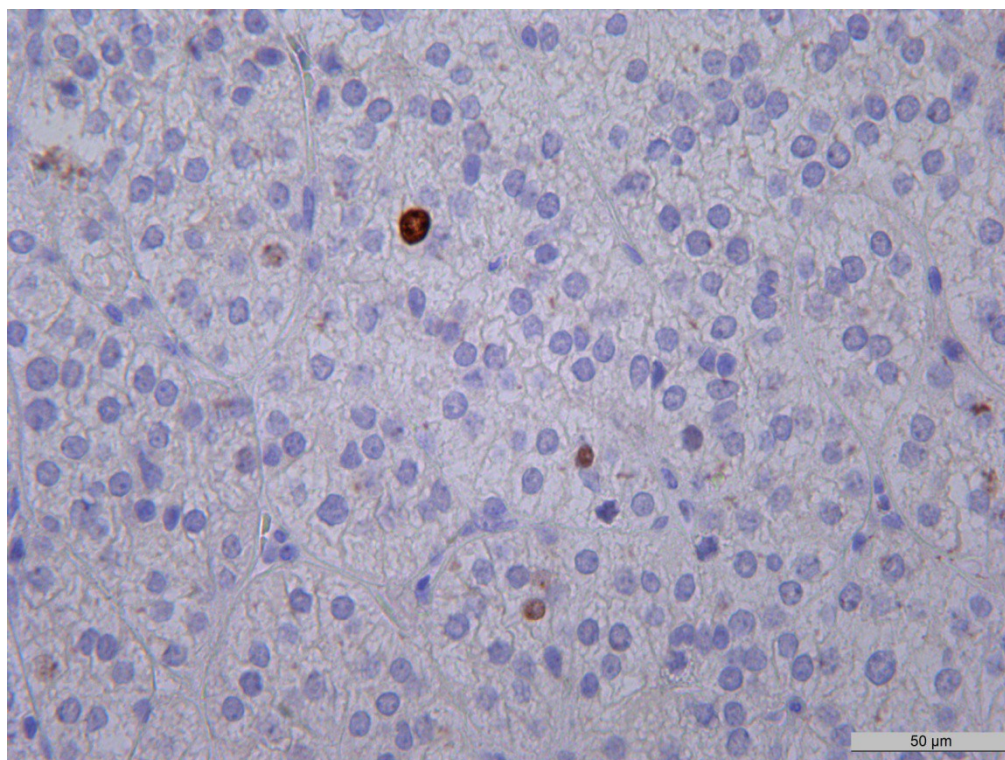


Рис. 7. Адренокортикальная аденома с неблагоприятным биологическим потенциалом, Ж., 57 лет. Экспрессия Ki-67 в ядрах опухолевых клеток (коричневое окрашивание); х 400.

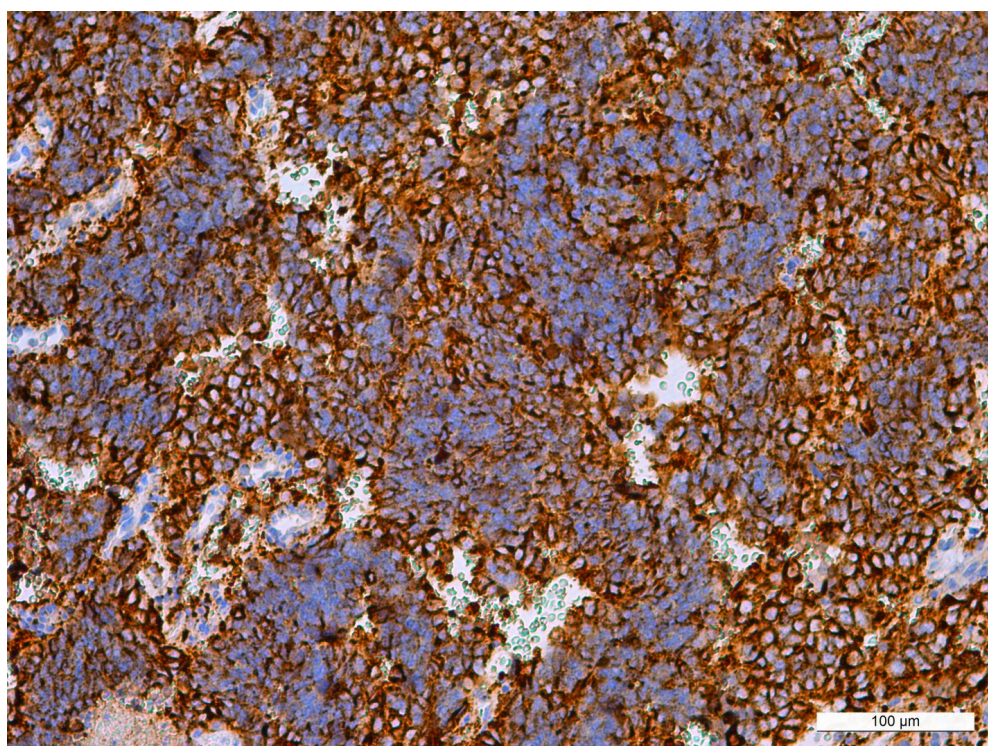


Рис. 8. Плуригормональная аденома гипофиза, Ж., 48 лет. Экспрессия пролактина в аденоме гипофиза (коричневое окрашивание); x200.

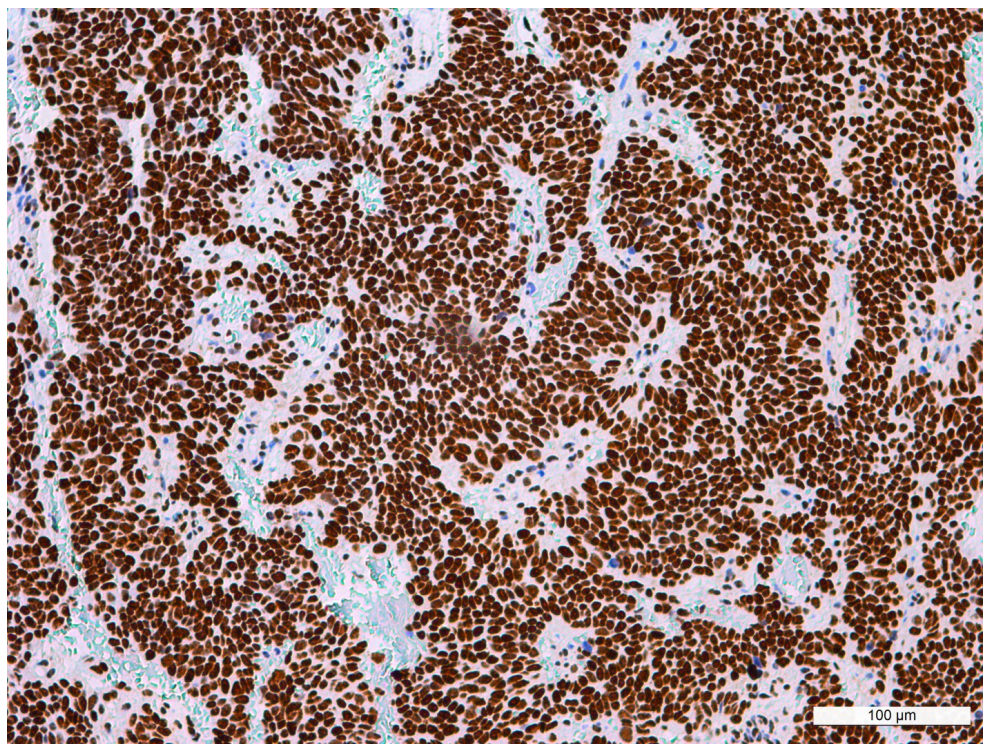


Рисунок 9. Плуригормональная аденома гипофиза, Ж., 48 лет. Экспрессия NeuroD1 (коричневое окрашивание); x200.