

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОГЕНЕЗА И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

И.В. Маев, член-корреспондент РАМН, профессор, **Ю.А. Кучерявый**, кандидат медицинских наук,
Д.Н. Андреев, **Д.Т. Дичева**, кандидат медицинских наук

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ

E-mail: dna-mit8@mail.ru

Представлен обзор современных данных о молекулярной природе нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ). Освещен генетический базис наследственных синдромов, ассоциированных с развитием НЭО ПЖ: множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, болезнь фон Гиппеля—Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз. Рассмотрены актуальные и перспективные методы таргетной терапии НЭО ПЖ. Проанализированы результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы, оценивающих эффективность эверолимуса и сунитиниба в терапии распространенных, нерезектабельных форм НЭО ПЖ.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, болезнь фон Гиппеля—Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, таргетная терапия, эверолимус, сунитиниб

NEUROENDOCRINE TUMORS OF PANCREAS: MOLECULAR MECHANISMS OF ONCOGENESIS AND TARGETED THERAPY

I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavyu, D.N. Andreev, D.T. Dicheva

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

In the article a review of recent data on the molecular nature of neuroendocrine tumors of the pancreas (pancreatic NETs) is presented. The genetic basis of inherited syndromes associated with the development of pancreatic NETs: multiple endocrine neoplasia type 1, von Hippel-Lindau disease, neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis is elucidated. The actual and promising methods of target therapy of pancreatic NETs are considered. The results of randomized placebo-controlled studies of the III phase that evaluate the efficacy of everolimus and sunitinib in the treatment of disseminated non-resectable forms of pancreatic NETs have been analyzed.

Key words: neuroendocrine tumor of the pancreas, multiple endocrine neoplasia type 1, von Hippel-Lindau disease, neuro-fibromatosis type 1, tuberous sclerosis, targeted therapy, everolimus, sunitinib

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) представляют собой гетерогенную группу новообразований и являются вторыми по частоте неоплазиями этого органа [1]. Ежегодный показатель заболеваемости составляет 1–4 случая на 1 млн населения в год с перманентной тенденцией к росту [2, 3]. В целях достижения наилучшего клинического исхода у пациентов с НЭО ПЖ требуется мультидисциплинарный подход с привлечением клиницистов различных специальностей, включая онкологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, лучевых терапевтов и хирургов.

Лечение пациентов с НЭО ПЖ — довольно сложная задача вследствие того, что у большинства больных опухоли диагностируют на поздних стадиях, при развитии отдаленных метастазов [1, 4]. В этом случае возможности системной химиотерапии и сочетания лучевых и хирургических методов лечения весьма

ограничены. Поэтому у указанной категории пациентов многообещающей стратегией является разработка препаратов, влияющих на различные молекулы онкогенеза НЭО ПЖ [4, 5].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОГЕНЕЗА НЭО ПЖ

В основе возникновения НЭО ПЖ лежат генетические мутации, приводящие к неконтрольной пролиферации гормонально-активных клеток [6, 7]. Многочисленные исследования показали, что в отличие от наиболее распространенных неэндокринных опухолей (например, рака толстой кишки или аденокарциномы ПЖ), мутации общих онкогенов (*Ras*, *Fos*, *c-Myc*, *Src*, *Jun*) и общих генов-супрессоров опухоли (*p53*, *Rb*) менее характерны и являются редкостью для НЭО ПЖ [7–10].

Мутации, ответственные за инициирование онкогенеза при развитии спорадических НЭО ПЖ, се-

годня изучены недостаточно. Недавние исследования указывают на мутации генов онкосупрессоров, таких, как *INK4a* (*CDKN2A/MTS-1*) и *Smad4*, амплификацию протоонкогена *HER2/neu* (*ErbB-2*), а также повышенную экспрессию ряда факторов роста и/или их рецепторов [2, 7, 10–13].

Альтерации гена *INK4a* встречаются в 52–90% случаев всех НЭО ПЖ [2]. Ген *INK4a* кодирует белок онкосупрессор $p16^{INK4a}$, который в норме связывает циклинзависимые киназы 4-го и 6-го типов (соответственно CDK4 и CDK6) и тем самым препятствует образованию их функционально активных комплексов с циклинами D (Cyclin D). Инактивирующие мутации *INK4a* нарушают описанную выше функцию белка $p16^{INK4a}$. При этом функционально активный комплекс (Cyclin D-CDK4/6) фосфорилирует белок ретинобластомы (pRb), который теряет свою репрессорную связь с транскрипционным фактором E2F. Последний, взаимодействуя с другими транскрипционными факторами, инициирует переход клеточного цикла в S-фазу (рис. 1) [12, 14–17].

Другой механизм онкогенеза связан с мутациями гена онкосупрессора *Smad4*, который кодирует одноименный белок SMAD-семейства, задействованного в сигнальных путях, индуцируемых трансформирующим фактором роста- β (TGF- β). В норме TGF- β (в зависимости от клетки-мишени) участвует в остановке пролиферации клеток, блокировке клеточного цикла на G1-стадии и индукции апоптоза. Связь TGF- β в качестве лиганда со своим мембранным рецептором 2-го типа (TGF- β -R2) приводит к рекрутированию рецептора 1-го типа (TGF- β -R1), образуя гетеротетраммерный комплекс. Дальнейший сигнальный путь инициируется путем фосфорилирования TGF- β -R1, который, в свою очередь, активирует фосфорилирование рецепторрегулируемых белков SMAD2 или SMAD3 (R-SMAD). Фосфорилированные формы R-SMAD образуют комплекс с белком SMAD4, который поступает в ядро, где становится фактором транскрипции и участвует в регуляции экспрессии целевых генов. Так происходит остановка пролиферативной активности клетки путем репрессии гена *c-Myc* и остановка клеточного цикла на G1-стадии путем активации генов-ингибиторов

циклинзависимых киназ – $p15^{INK4b}$, $p27^{Kip1}$ и $p21^{Waf1/Cip1}$ (рис. 2). Инактивирующие мутации гена *Smad4* приводят к нарушению сигнальной трансдукции от рецептора TGF- β , блокируя его онко-супрессивный потенциал [16, 18–20].

Амплификация протоонкогена *HER2/neu* может приводить к усиленной инициации ряда сигнальных путей, ответственных за пролиферацию и динамику клеточного цикла, и отмечается при различных злокачественных новообразованиях. В частности, к таким путям относят PI3K/AKT/mTOR и Ras/Raf/MEK/MAPK [7, 16, 21–23]. Так, при гастриномах амплификация *HER2/neu* выявляется в 14–45% случаев и часто ассоциируется с мультифокальным или метастатическим характером поражения [24, 25].

Повышенная экспрессия факторов роста и их рецепторов при НЭО ПЖ активно изучалась в последние десятилетия. Поверхность клеток НЭО ПЖ представлена несколькими типами рецепторов к факторам роста, в том числе рецепторами с тирозинкиназной активностью (RTK), такими, как рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R), рецептор инсулинподобного фактора роста 1-го типа (IGF-1R), рецептор c-KIT (CD117) к фактору стволовых клеток (SCF) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDG-FR) [12, 13, 16, 26, 27].

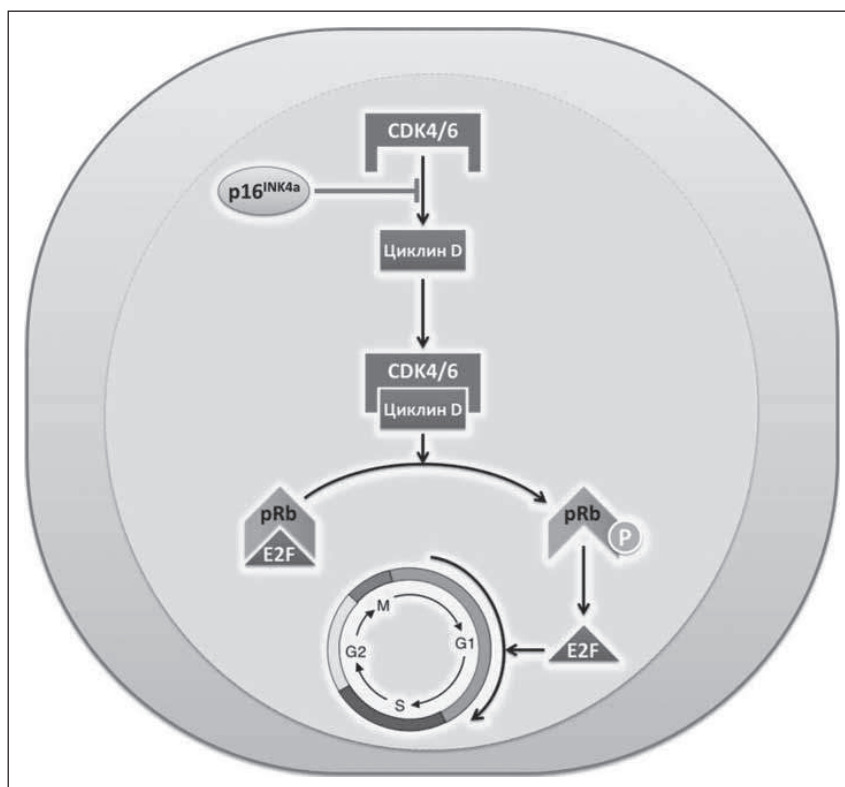


Рис. 1. Роль белка $p16^{INK4a}$ в процессе регуляции клеточного цикла [12, 14, 17]: CDK4 – циклинзависимая киназа 4-го типа, CDK6 – циклинзависимая киназа 6-го типа, pRb – белок ретинобластомы, P – фосфорилирование, E2F – фактор транскрипции E2F

Согласно данным P. Peghini и соавт. [28], гиперэкспрессия EGF-R выявляется у 18% пациентов с гастриномами и часто коррелирует с наличием метастатического поражения и, соответственно, плохим клиническим прогнозом. Повышенная экспрессия IGF-1 и IGF-1R также часто отмечается при гастриномах. При этом в исследовании M. Furukawa и соавт. [29] уровень гиперэкспрессии IGF-1R был связан с агрессивностью и метастатической активностью опухоли.

К рецепторам с тирозинкиназной активностью 3-го типа, чьим лигандом является SCF, относится с-KIT. Патологическая экспрессия данного рецептора отмечается при многих злокачественных новообразованиях и нередко имеет предиктивную ценность. В то время как результаты ранних работ были противоречивыми, в более поздних исследованиях выявлено прогностическое значение экспрессии с-KIT у пациентов с различными НЭО ПЖ [26, 27, 30, 31]. В частности, L. Zhang и соавт. [32] отметили высокую корреляцию гиперэкспрессии с-KIT с агрессивностью опухоли и низкой выживаемостью пациентов.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЭО ПЖ

Определенная часть НЭО ПЖ развивается в рамках наследственных синдромов [33], генетический базис которых хорошо изучен (табл. 1).

Около 10% НЭО ПЖ развиваются в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). Синдром МЭН-1 (синдром Вермера) – это группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, при которых выявляются опухоли или гиперплазии в двух и более эндокринных органах, эмбриологически связанных с нейроэктодермальным ростком [6, 34]. Синдром ассоциирован с инактивирующей мутацией гена *MEN1*, картированного в 1988 г. в перичентрической области 11 хромосомы (локус 11q13) [35]. Сегодня, по данным литературы [36], идентифицировано более 1336 различных мутаций гена *MEN1*.

Согласно теории «двух ударов», предложенной A. Knudson [37], такая фенотипическая вариабельность обусловлена случайностью поражения 2-й аллели гена *MEN1*. В рамках данной гипотезы под 1-м ударом подразумевается мутация гена *MEN1* в герминативной клеточной линии, унаследованная от родителей (наследственная форма) или приобретенная в раннем эмбриональном периоде (спорадическая форма). Вторым ударом является соматическая мутация 2-й аллели гена *MEN1*. Именно это и обуславливает высокую вариабельность органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, а также различный возраст дебюта заболевания [33, 34]. Стоит отметить, что соматические мутации гена *MEN1* выявляются примерно у 1/3 пациентов со спорадическими формами НЭО ПЖ [38].

Продуктом гена *MEN1* является 610-аминокислотный белок онкосупрессор – менин, регулирующий различные функции клеточного и геномного гомеостаза. В частности, менин модулирует активность ингибиторов клеточного цикла, на ядерном уровне инактивирует факторы транскрипции и участвует в процессах репарации ДНК [39–42].

Менин в кооперации с белковым комплексом MLL (белок лейкемии смешанного происхождения) регулирует экспрессию ингибиторов циклинзависимых киназ – p18^{Ink4c} и p27^{Kip1}, ответственных за препятствие формированию функционально активных циклиновых комплексов Cyclin D-CDK4/6 и Cyclin E-CDK2 соответственно [42–44].

С-терминаль домена менина взаимодействует с белком DBF4 (ASK), предотвращая формирование его комплекса с киназой Cdc7. Данный комплекс (киназа Cdc7-

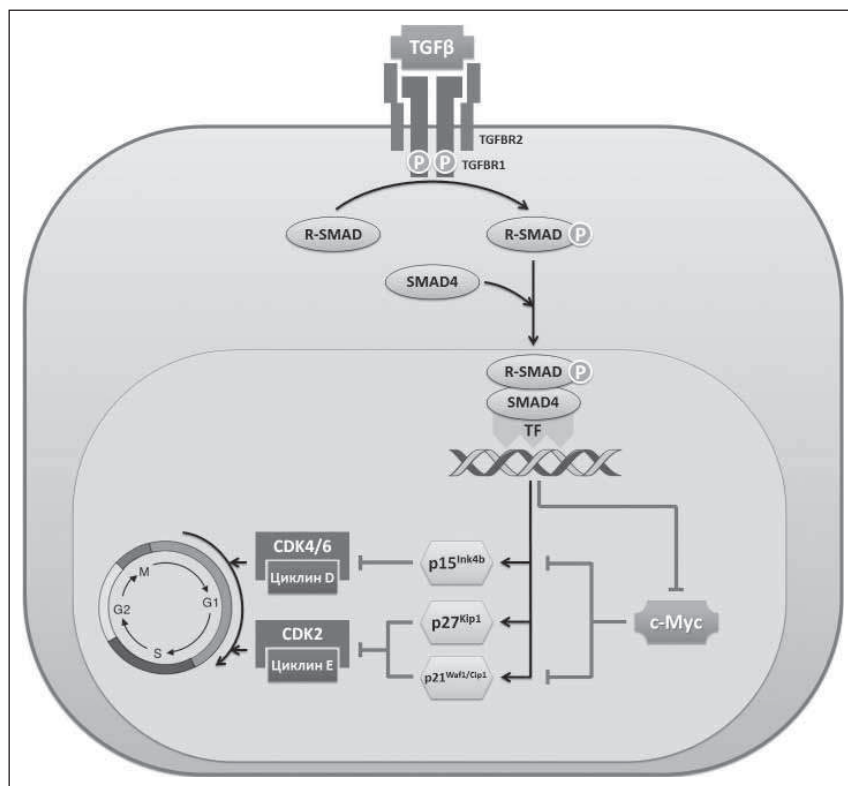


Рис. 2. Роль белка SMAD4 в процессе регуляции клеточного цикла [16, 18–20]: TF – транскрипционный фактор

DBF4) необходим для инициации репликации ДНК в S-фазе клеточного цикла [42, 45, 46].

Другой антипролиферативный эффект менина опосредуется подавлением транскрипционной активности ядерного фактора кВ (NFκB) и транскрипционного фактора JunD (в последнем случае при участии комплекса mSin-HDAC). Оба названных выше фактора задействованы в регуляции путей сигнальной трансдукции апоптоза, которые нарушаются в процессе онкогенеза [47–50].

Антипролиферативное действие менина также опосредовано через ингибирование экспрессии каталитического компонента теломеразы человека – обратной транскриптазы теломеразы (hTERT), играющей ключевую роль в поддержании длины теломера. Гиперэкспрессия hTERT непосредственно связана с нерегулируемым клеточным ростом и выявляется при многих онкологических заболеваниях [51, 52].

В рамках синдрома МЭН-1 пораженные клетки обладают ослабленным потенциалом к репарации ДНК, что приводит к накоплению точечных мутаций и последующей хромосомной нестабильности. Роль менина в репарации ДНК сводится к его возможностям функционального взаимодействия с белком FANCD2 и репликативным белком А 2 типа (RPA2) [42, 53, 54].

В ряде исследований у пациентов с НЭО ПЖ при синдроме МЭН-1 выявлялась гиперэкспрессия генов сигнального пути PI3K/AKT/mTOR. Это – один из наиболее важных путей сигнальной трансдукции, ассоциированных с онкогенезом. Белок mTOR является серин-треониновой киназой, при активации которой происходит фосфорилирование белка 4EBP1, теряющего свою репрессорную связь по отношению к фактору инициации трансляции эукариот 4E (eIF₄E). Свободный eIF₄E инициирует трансляцию мРНК и синтез белков в рибосомах, необходимых для пролиферации клеток и регуляции клеточного цикла [55–57].

Согласно сообщениям [58, 59], гиперэкспрессия и активность mTOR у пациентов с НЭО ПЖ может находиться в прямой корреляционной связи с отдаленными метастазами и является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза.

Тем не менее механизмы, приводящие к гиперактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR у пациентов с НЭО ПЖ в рамках синдрома МЭН-1, изучены мало. Предполагается, что менин может играть ингибирующую роль по отношению к одному из непосредственных участников этого сигнального пути – протеинкиназе В (AKT) [60].

Все названные функции менина, а также роль сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в онкогенезе проиллюстрированы на рис. 3.

Болезнь фон Гиппеля–Линдау (БГЛ) является редким (частота около 1:50000) факоматозом с аутосомно-доминантным типом наследования. БГЛ характеризуется развитием гиперваскуляризованных новообразований в различных органах [33, 61]. В основе БГЛ лежат мутации гена *VHL*. Ген *VHL* является онкосупрессором, кодирующим белок pVHL, участвующий в сборке убиквитинного комплекса (E3-убиквитинлигазы), играющего роль в адаптации к гипоксии. Данный комплекс задействован в убиквитинизации и деградации гипоксия-индуцируемого фактора 1α (HIF1α) в состоянии нормоксии. При гипоксии не образуется связи pVHL с HIF1α. В результате чего содержание HIF1α в клетке увеличивается, что опосредованно ведет к гиперэкспрессии генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Инактивирующие мутации гена *VHL* приводят к накоплению HIF1α в состоянии нормоксии, что в свою очередь стимулирует экспрессию названных проангиогенных факторов и, соответственно, пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [62, 63]. Прогноз при НЭО ПЖ в рамках синдрома БГЛ, как правило, более благоприятный, чем при спора-

Таблица 1

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЭО ПЖ: КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА (ПО [7] С ИЗМЕНЕНИЯМИ И ДОПОЛНЕНИЯМИ)

Синдром	Ген	Пациенты с НЭО ПЖ, %	Подтип НЭО ПЖ, %	Метастатические НЭО ПЖ, %
Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа	<i>MEN1</i> (11q13)	20–100	80–100 – НФ 54 – гастриномы 15–20 – инсулиномы 3 – глюкагономы 1 – ГРФОмы и ВИПОмы	<10
Болезнь фон Гиппеля-Линдау	<i>VHL</i> (3p25–26)	5–17	80–100 – НФ	<10
Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь фон Реклингхаузена)	<i>NF1</i> (17q11.2)	Редко	1–10 – соматостатиномы <1 – инсулиномы	–
Туберозный склероз	<i>TSC1</i> (9q34)/ <i>TSC2</i> (16p13.3)	Очень редко	Преимущественно НФ	–

Примечание. НФ – нефункционирующая опухоль.

дических новообразованиях [61]. Мутации гена *VHL* при спорадических НЭО ПЖ встречаются редко, однако, по данным А. Schmitt и соавт. [64], именно инактивирующие мутации данного гена у пациентов со спорадическими опухолями были ассоциированы с более низким показателем безрецидивной выживаемости.

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1), также известный как болезнь фон Реклингхаузена, представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся формированием множественных пигментированных пятен цвета «кофе с молоком», а также нейрофибром [33, 65]. НЭО ПЖ в рамках синдрома НФ1 развиваются намного реже, чем при МЭН-1 и ФГЛ. В основе данной патологии

лежит мутация гена *NFI*, который кодирует белок нейрофибромин, участвующий в инактивации ряда белков-промоторов, в частности белка RAS и частично – mTOR, обеспечивая динамический контроль клеточного роста [66, 67].

Другим наследственным синдромом, ассоциируемым с развитием НЭО ПЖ, является туберозный склероз (ТС) – аутосомно-доминантное заболевание, частота которого составляет 1:10000 человек [68, 69]. Стоит отметить, что НЭО ПЖ в рамках ТС развиваются довольно редко и в основном представлены нефункционирующими опухолями. Развитие ТС определяется мутациями генов *TSC1* и *TSC2*, кодирующими соответственно гамартин и туберин соответственно. Данные белки играют важную роль в

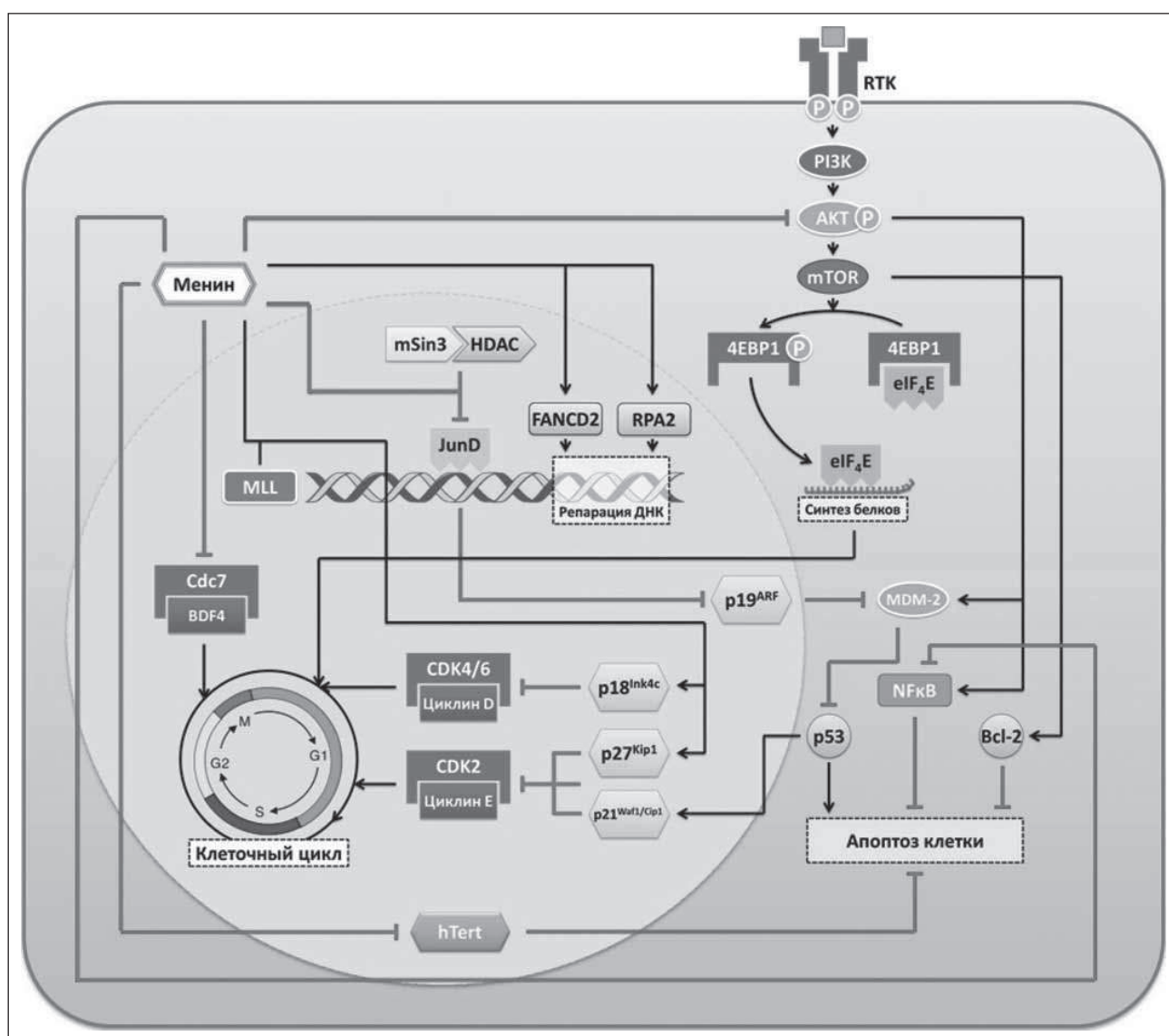


Рис. 3. Роль менина, как белка онкосупрессора, в процессах сигнальной трансдукции внутри клетки. Роль сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR в онкогенезе [39–42, 44–51, 53–57, 60]: АКТ – протеинкиназа B, mTOR – белок-мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin), FANCD2 – белок анемии Фанкони, группа комплементации D2 (Fanconi anemia, complementation group D2)

регуляции сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [70]. Мутации гена *TSC2* выявляются в 8,8% случаев спорадических НЭО ПЖ, однако их предиктивная ценность пока не определена [71].

Таким образом, к основным альтерациям путей сигнальной трансдукции в клетках НЭО ПЖ можно отнести инактивирующие мутации генов-онкосупрессоров *INK4a* и *MEN1*, гиперактивацию сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, а также повышенную экспрессию ряда факторов роста и их рецепторов. Эти результаты молекулярных исследований особенно значимы в связи с появлением ряда таргетных препаратов, прямо или опосредованно влияющих на ключевые молекулы, задействованные в описанных изменениях [5, 10, 72].

АКТУАЛЬНОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ НЭО ПЖ

Как уже указывалось, у пациентов с распространенными и нерезектабельными формами НЭО ПЖ прогноз крайне неблагоприятный [4]. До 2011 г. единственным рекомендованным средством для неоперабельных пациентов с НЭО ПЖ был алкилирующий агент – стрептозоцин, разрешенный к использованию в 1984 г. [73]; сегодня эффективность данного препарата ставится под сомнение [74]. С 2011 г. по результатам 2 клинических исследований III фазы впервые почти за 30 лет были одобрены таргетные препараты для лечения распространенных НЭО ПЖ: эверолимус и сунитиниб (табл. 2) [10, 72, 73].

Эверолимус является селективным ингибитором mTOR. В рамках протокола RADIANT-3 пациенты с распространенными НЭО ПЖ получали лечение эверолимусом или плацебо. При анализе результатов выявлено статистически значимое улучшение медианы продолжительности жизни без прогрессирования опухоли с 4,6 мес в группе плацебо до 11 мес – в группе с эверолимусом ($p < 0,001$). К моменту проведения статистического анализа результатов медиана общей выживаемости в группе эверолимуса не была достигнута. Терапию эверолимусом пациенты переносили хорошо, среди наиболее частых побочных явлений указаны стоматит (7%) и общая слабость (7%) [75].

Аналогичные результаты, касающиеся эффективности терапии, продемонстрированы в сравнительном исследовании плацебо и сунитиниба – мультитаргетного препарата, мишенями которого являются многие рецепторы с тирозинкиназной активностью (протокол A6181111). У пациентов, получавших сунитиниб, медиана продолжительности жизни без прогрессирования опухоли составила 11,4 мес, в группе плацебо – 5,5 мес ($p < 0,001$). При этом набор пациентов был досрочно остановлен в связи с выраженным различием в эффективности (в 2 раза). Применение сунитиниба также было ассоциировано с увеличением общей выживаемости. Так, к завершению исследования зарегистрировано 9 случаев смерти в основной группе (по сравнению с 21 случаем – в группе плацебо; $p = 0,0204$). Медиана общей выживаемости в группе сунитиниба, составила

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЭО ПЖ

Протокол исследования	Цель таргетной терапии	Дизайн исследования	Популяция	Результаты	Побочные эффекты (наиболее частые)
Эверолимус vs. плацебо [75] Протокол RADIANT-3	mTOR	Рандомизированное, плацебо-контролируемое (III фаза)	410 пациентов с распространенными НЭО ПЖ; 207 получали эверолимус	Частота ответов на терапию: 4,8% (10 из 207 больных) МПЖБП: 11,0 vs. 4,6 мес ($p < 0,001$) МОВ: не достигнута	Стоматит (7%), общая слабость (7%)
Сунитиниб vs. плацебо [76] Протокол A6181111	Рецепторные тирозинкиназы	Рандомизированное, плацебо-контролируемое (III фаза)	171 пациент с распространенными НЭО ПЖ; 86 получали сунитиниб	Частота ответов на терапию: 9,3% (8 больных) МПЖБП: 11,4 vs. 5,5 мес ($p < 0,0001$) МОВ: 30,5 vs. 24,4 мес ($p = 0,1926$)	Нейтропения (12%), артериальная гипертензия (9,6%), пузырчатка конечностей (6%)

Примечание. МПЖБП – медиана продолжительности жизни без прогрессирования опухоли; МОВ – медиана общей выживаемости.

30,5 мес (в группе плацебо – 24,4 мес), однако разница оказалась статистически недостоверной ($p=0,1926$). Наиболее частыми побочными эффектами терапии сунитинибом были нейтропения (12%), артериальная гипертензия (9,6%), пузырчатка конечностей (6%) [76].

Приведенные терапевтические результаты подчеркивают значимость альтераций сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и гиперэкспрессии факторов роста и их рецепторов в рамках формирования НЭО ПЖ.

В настоящее время в стадии изучения эффективности при НЭО ПЖ находятся новые таргетные препараты, преимущественно влияющие на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR. В частности, это ингибиторы PI3K и второе поколение ингибиторов mTORC1/mTORC2. Данные молекулы являются многообеща-

ющими, однако требуют дальнейшей валидации эффективности в рамках крупных рандомизированных исследований III фазы [72, 73, 77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя изложенное, необходимо отметить, что в последние десятилетия значительно продвинулось понимание молекулярного базиса развития НЭО ПЖ. Одобрено несколько таргетных препаратов (эверолимус, сунитиниб), открывающих новые перспективы в лечении этой сложной категории больных; еще несколько десятков перспективных молекул проходят клинические исследования. Дальнейшая расшифровка молекулярно-патогенетических аспектов формирования НЭО ПЖ поможет разработать и интегрировать в клиническую практику более эффективные методы лечения рассматриваемой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. – 976 с.
2. Jensen R., Norton J. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M., Friedman L., Brandt L., ed. Sleisinger and Fordtrans's gastrointestinal and liver disease, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2010: chap 32: 625.
3. Yao J., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26 (18): 3063–72.
4. Walter T., Brix-Benmansour H., Lombard-Bohas C. et al. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumors. *Dig Liver Dis.* – 2012; 44 (2): 95–105.
5. Naraev B., Strosberg J., Halfdanarson T. Current status and perspectives of targeted therapy in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Oncology.* – 2012; 83 (3): 117–27.
6. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 752 с.
7. Capurso G., Festa S., Valente R. et al. Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours // *J. Mol. Endocrinol.* – 2012; 49 (1): 37–50.
8. Rindi G., Bordi C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: aetiology, molecular pathogenesis and genetics // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2005; 19 (4): 519–34.
9. Metz D., Jensen R. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* – 2008; 135 (5): 1469–92.
10. Oberg K. Neuroendocrine tumours in 2012: Insights into signalling pathways could individualize therapy. *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013; 9 (2): 70–2.
11. Duerr E., Chung D. Molecular genetics of neuroendocrine tumors // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007; 21: 1–14.
12. Corleto V., Delle Fave G., Jensen R. Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumors: Importance and recent advances // *Dig Liver Dis.* – 2002; 34: 668–80.
13. Modlin I., Oberg K., Chung D. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Lancet Oncol.* – 2008; 9: 61–72.
14. Li A., Li A., Tsay S. et al. Alterations in the p16INK4a/cyclin D1/RB pathway in gastrointestinal tract endocrine tumors // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008; 130 (4): 535–42.
15. Simon B., Lubomierski N. Implication of the INK4a/ARF locus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumorigenesis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004; 1014: 284–99.
16. Arnold C., Sosnowski A., Schmitt-Griff A. et al. Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system // *Int. J. Cancer.* – 2007; 120 (10): 2157–64.
17. Romagosa C., Simonetti S., L pez-Vicente L. et al. Ramon y Cajal S. p16(Ink4a) overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors // *Oncogene.* – 2011; 30 (18): 2087–97.
18. Bartsch D., Hahn S., Danichevski K. et al. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors // *Oncogene.* – 1999; 18 (14): 2367–71.
19. Derynck R., Zhang Y. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- family signalling. *Nature (London).* – 2003; 425: 577–84.
20. ten Dijke P., Hill C. New insights into TGF- –Smad signalling. *Trends Biochem. Sci.* – 2004; 29: 265–73.
21. Wieduwilt M., Moasser M. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2008; 65 (10): 1566–84.
22. Ménard S., Casalini P., Campiglio M. et al. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy // *Cell Mol Life Sci.* – 2004; 61 (23): 2965–78.
23. Hynes N., MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer // *Curr Opin Cell Biol.* – 2009; 21 (2): 177–84.
24. Evers B., Rody P., Sandoval K. et al. Gastrinomas demonstrate amplification of the HER-2/neu proto-oncogene // *Ann. Surg.* – 1994; 219 (6): 596–601.
25. Goebel S., Iwamoto M., Raffeld M. et al. Her-2/neu expression and gene amplification in gastrinomas: correlations with tumor biology, growth, and aggressiveness // *Cancer Res.* – 2002; 62 (13): 3702–10.
26. Corbo V., Beghelli S., Bersani S. et al. Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries // *Ann. Oncol.* – 2012; 23 (1): 127–34.
27. Fjällskog M., Lejonklou M., Oberg K. et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors // *Clin. Cancer. Res.* – 2003; 9 (4): 1469–73.
28. Peghini P., Iwamoto M., Raffeld M. et al. Overexpression of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor receptors in a proportion of gastrinomas correlates with aggressive growth and lower curability // *Clin. Cancer. Res.* – 2002; 8 (7): 2273–85.
29. Furukawa M., Raffeld M., Mateo C. et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases // *Clin. Cancer. Res.* – 2005; 11 (9): 3233–42.
30. Lennartsson J., Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev.* – 2012; 92 (4): 1619–49.
31. Koch C., Gimm O., Vortmeyer A. et al. Does the expression of c-kit (CD117) in neuroendocrine tumors represent a target for therapy? // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006; 1073: 517–26.
32. Zhang L., Smyrk T., Oliveira A. et al. KIT is an independent prognostic marker for pancreatic endocrine tumors: a finding derived from analysis of islet cell differentiation markers // *Am. J. Surg Pathol.* – 2009; 33 (10): 1562–9.
33. Jensen R., Berna M., Bingham D. et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer.* – 2008; 113: 1807–43.
34. Gaztambide S., Vazquez F., Casta o L. Diagnosis and treatment of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Minerva Endocrinol.* – 2013; 38 (1): 17–28.
35. Larsson C., Skogseid B., Oberg K. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma // *Nature.* – 1988; 332: 85–87.
36. Lemos M., Thakker R. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade

- following identification of the gene // *Hum Mutat.* – 2008; 29 (1): 22–32.
37. Knudson A. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1971; 68: 820–3.
 38. Zhuang Z., Vortmeyer A., Pack S. et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas // *Cancer Res.* – 1997; 57: 4682–6.
 39. Agarwal S., Lee Burns A., Sukhodolets K. et al. Molecular pathology of the MEN1 gene // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004; 1014: 189–98.
 40. Marx S. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Nat Rev Cancer.* – 2005; 5: 367–75.
 41. Poisson A., Zablewska B., Gaudray P. Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Cancer Lett.* – 2003; 189: 1–10.
 42. Yang Y., Hua X. In search of tumor suppressing functions of menin // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2007; 265–266: 34–41.
 43. Milne T., Hughes C., Lloyd R. et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005; 102: 749–54.
 44. Karnik S., Hughes C., Gu X. et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005; 102: 14659–64.
 45. Sato N., Sato M., Nakayama M. et al. Cell cycle regulation of chromatin binding and nuclear localization of human Cdc7-ASK kinase complex // *Gene Cell.* – 2003; 8: 451–63.
 46. Schnepf R., Hou Z., Wang H. et al. Functional interaction between tumor suppressor menin and activator of S-phase kinase // *Cancer Res.* – 2004; 64 (18): 6791–6.
 47. Agarwal S., Guru S., Heppner C. et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell.* – 1999; 96: 143–52.
 48. Kim H., Lee J., Cho E. et al. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex // *Cancer Res.* – 2003; 63: 6135–9.
 49. Agarwal S., Novotny E., Crabtree J. et al. Transcriptional factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003; 100: 10770–5.
 50. Heppner C., Billimoria K., Agarwal S. et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene.* – 2001; 20 (36): 4917–25.
 51. Lin S., Elledge S. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell.* – 2003; 113 (7): 881–9.
 52. Hashimoto M., Kyo S., Hua X. et al. Role of menin in the regulation of telomerase activity in normal and cancer cells // *Int. J. Oncol.* – 2008; 33 (2): 333–40.
 53. Jin S., Mao H., Schnepf R. et al. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage // *Cancer Res.* – 2003; 63: 4204–10.
 54. Sukhodolets K., Hickman A., Agarwal S. et al. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene // *Mol. Cell. Biol.* – 2003; 23: 493–509.
 55. Averous J., Proud C. When translation meets transformation: the mTOR story. *Oncogene.* – 2006; 25 (48): 6423–35.
 56. Shida T., Kishimoto T., Furuya M. et al. Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2010; 65 (5): 889–93.
 57. Chen M., Van Ness M., Guo Y. et al. Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors // *J. Gastrointest Oncol.* – 2012; 3 (3): 182–8.
 58. Kasajima A., Pavel M., Darb-Esfahani S. et al. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011; 18 (1): 181–92.
 59. Di Florio A., Adesso L., Pedrotti S. et al. Src kinase activity coordinates cell adhesion and spreading with activation of mammalian target of rapamycin in pancreatic endocrine tumour cells // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011; 18 (5): 541–54.
 60. Wang Y., Ozawa A., Zaman S. et al. The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization // *Cancer Res.* – 2011; 71 (2): 371–82.
 61. Corcos O., Couvelard A., Giraud S. et al. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features. *Pancreas.* – 2008; 37 (1): 85–93.
 62. Chou A., Toon C., Pickett J. et al. Von hippel-lindau syndrome. *Front. Horm. Res.* – 2013; 41: 30–49.
 63. Shuin T., Yamasaki I., Tamura K. et al. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2006; 36 (6): 337–43.
 64. Schmitt A., Schmid S., Rudolph T. et al. VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009; 16 (4): 1219–27.
 65. Ferner R. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective // *Lancet Neurol.* – 2007; 6 (4): 340–51.
 66. McClatchey A. Neurofibromatosis. *Annu Rev. Pathol.* – 2007; 2: 191–216.
 67. Rosner M., Hanneder M., Siegel N. et al. The mTOR pathway and its role in human genetic diseases // *Mutat. Res.* – 2008; 659 (3): 284–92.
 68. Schwartz R., Fernández G., Kotulska K. et al. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007; 57 (2): 189–202.
 69. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis // *Lancet.* – 2008; 372 (9639): 657–68.
 70. Rosner M., Hanneder M., Siegel N. et al. The tuberous sclerosis gene products hamartin and tuberin are multifunctional proteins with a wide spectrum of interacting partners // *Mutat. Res.* – 2008; 658 (3): 234–46.
 71. Jiao Y., Shi C., Edil B. et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors // *Science.* – 2011; 331 (6021): 1199–203.
 72. Stevenson R., Libutti S., Saif M. Novel agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *JOP.* – 2013; 14 (2): 152–4.
 73. Oberstein P., Remotti H., Saif M. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: entering a new era // *JOP.* – 2012; 13 (2): 169–73.
 74. McCollum A., Kulke M., Ryan D. et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2004; 27 (5): 485–8.
 75. Yao J., Shah M., Ito T. et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 364 (6): 514–23.
 76. Raymond E., Dahan L., Raoul J. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med.* – 2011; 364 (6): 501–13.
 77. Zitzmann K., Rüdten Jv., Brand S. et al. Compensatory activation of Akt in response to mTOR and Raf inhibitors – a rationale for dual-targeted therapy approaches in neuroendocrine tumor disease // *Cancer Lett.* – 2010; 295 (1): 100–9.
 78. Peng L., Schwarz R. Pancreatic neuroendocrine tumors: signal pathways and targeted therapies // *Curr. Mol. Med.* – 2013; 13 (3): 333–9.