

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 8 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 44 • № 5 • Июнь-июль 2016

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, д-р мед. наук, проф., проф. РАН  
Москва, Российская Федерация

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна**  
Москва, Российская Федерация

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Агафонов Борис Валентинович**, канд. мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Де Херт Стефан**, д-р, проф.

Гент, Бельгия

**Калинин Ариан Павлович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Круглов Евгений Ефимович**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-кор. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Майр Йоханнес**, д-р, проф.

Базель, Швейцария

**Онопrienко Геннадий Алексеевич**, чл.-кор. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Райниш Уолтер**, д-р, проф.

Гамильтон, Канада

**Шабалин Владимир Николаевич**,

академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, проф.

Нижний Новгород, Российская Федерация

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Ватазин Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Вишнякова Мария Валентиновна**, д-р мед. наук

Москва, Российская Федерация

**Волошин Виктор Парфентьевич**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Герасименко Марина Юрьевна**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Древаль Александр Васильевич**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Егоров Виктор Иванович**, д-р мед. наук

Москва, Российская Федерация

**Котов Сергей Викторович**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Куликов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук

Москва, Российская Федерация

**Мазурин Валентин Сергеевич**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук

Москва, Российская Федерация

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич**, д-р техн. наук

Москва, Российская Федерация

**Руденко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Рябцева Алла Алексеевна**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Урсова Наталия Игоревна**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Федорова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук

Москва, Российская Федерация

**Шатохина Светлана Николаевна**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. входит в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

### Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_pargara@monikiweb.ru](mailto:o_pargara@monikiweb.ru)

[www.almcinmed.ru](http://www.almcinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

ТЕМА НОМЕРА:

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Содержание

Обзор, лекция

Брага Э.А., Жинжило Т.А., Колпаков А.В.,  
Михайленко Д.С., Кушлинский Н.Е.

**Профили экспрессии и метилирования генов  
при светлоклеточной карциноме почки . . . 546**

Михайленко Д.С., Телешова М.В., Ефремов Г.Д.,  
Алексеев Б.Я.

**Мутации гена SMARCB1 в опухолях различной  
локализации . . . . . 558**

Чих И.Д., Триголосова И.В., Древаль А.В.,  
Триголосов А.В.

**Новообразования при акромегалии . . . . . 568**

Розанов И.Д., Розанова Е.А., Шириков Е.И.,  
Балканов А.С., Гаганов Л.Е., Степанова Е.А.

**Эмболия легочной артерии при раке молочной  
железы: этиология, патогенез и варианты  
лечения . . . . . 580**

Гришина Е.Е., Мамонтов А.О.

**Офтальмологические проявления лейкоза 587**

Оригинальные статьи

Пармон Я.В., Саакян С.В.

**Анализ распространенности метастатического  
поражения хориоидеи . . . . . 592**

Балканов А.С., Гуров А.Н., Катунцева Н.А.,  
Белоусова Е.А.

**Заболееваемость раком прямой кишки  
населения Московской области  
в 2010–2014 гг. . . . . 599**

Бабкина И.В., Алферов А.А., Бондарев А.В.,  
Щупак М.Ю., Кузнецов И.Н., Булычева И.В.,  
Соловьев Ю.Н., Алиев М.Д., Кушлинский Н.Е.

**Клинический анализ сывороточных  
уровней интерлейкина-16 и фактора роста  
эндотелия сосудов с учетом морфологических  
характеристик новообразований и отдаленных  
результатов лечения больных опухолями  
костей . . . . . 606**

Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А.,  
Казанцева И.А., Ашевская В.Е., Титов А.Г.,  
Когония Л.М., Мазурин В.С., Шабаров В.Л.

**Прогностическое и дифференциально-  
диагностическое значение экспрессии  
цитокератинов 7 и 19 и тиреоидного фактора  
транскрипции-1 в нейроэндокринных  
опухолях легких разной степени  
злокачественности . . . . . 613**

Черных Ю.Б., Голенков А.К., Шушанов С.С.,  
Кравцова Т.А., Рыбалкина Е.Ю., Карамышева А.Ф.,  
Митина Т.А., Трифонова Е.В., Катаева Е.В.,  
Высоцкая Л.Л., Ставрова А.А.

**Влияние экспрессии генов множественной  
лекарственной устойчивости на клиническое  
течение множественной миеломы . . . . . 624**

Бритвин Т.А., Кривошеев А.В.

**Отдаленные результаты хирургического  
лечения аденокортикального рака . . . . . 631**

Балканов А.С., Петрушкина Н.Н.

**Особенности метастазирования в головной  
мозг у пациенток с люминальным подтипом  
рака молочной железы . . . . . 635**

Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И.

**Синдром диссеминированного  
внутрисосудистого свертывания при  
хирургическом лечении больных  
злокачественными опухолями печени . . . . . 640**

Клинические наблюдения

Гришина Е.Е., Казанцева И.А., Рябцева А.А.,  
Степанова Е.А.

**Солитарная фиброзная опухоль орбиты  
у больной нейрофиброматозом I типа и раком  
тела матки . . . . . 647**

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 44 • Number 5 • June-July 2016

## EDITOR-IN-CHIEF

**Paleev Filipp Nikolaevich**, MD, PhD, Prof. of Russ. Acad. Sci.  
*Moscow, Russian Federation*

## Deputy Chief Editor

**Molochkov Anton Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Managing Editor

**Parpara Olesya Anatol'evna**  
*Moscow, Russian Federation*

## EDITORIAL COUNCIL

**Agafonov Boris Valentinovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**De Hert Stefan**, MD, PhD, Prof.  
*Ghent, Belgium*

**Kalinin Arian Pavlovich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Krasnopolskiy Vladislav Ivanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kruglov Evgeniy Efimovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kushlinskii Nikolay Evgen'evich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Mayr Johannes**, MD, PhD, Prof.  
*Basel, Switzerland*

**Onoprienko Gennadiy Alekseevich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Paleev Nikolay Romanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Reinisch Walter**, MD, PhD, Prof.  
*Hamilton, Canada*

**Shabalin Vladimir Nikolaevich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Shakhova Nataliya Mikhaylovna**, MD, PhD, Prof.  
*Nizhniy Novgorod, Russian Federation*

## EDITORIAL BOARD

**Belousova Elena Aleksandrovna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vatazin Andrey Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vishnyakova Mariya Valentinovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Voloshin Viktor Parfent'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Gerasimenko Marina Yur'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Dreval' Aleksandr Vasil'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Egorov Viktor Ivanovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Kotov Sergey Viktorovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kulikov Dmitriy Aleksandrovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ovezov Aleksey Muradovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rogatkin Dmitriy Alekseevich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rudenko Mikhail Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ryabtseva Alla Alekseevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ursova Nataliya Igorevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Fedorova Svetlana Ivanovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

Subscription index 81988

in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 MONIKI

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

## Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

TOPIC OF THE ISSUE:

ONCOLOGY

Content

Review, lecture

*Braga E.A., Zhinzilo T.A., Kolpakov A.V.,  
Mikhaylenko D.S., Kushlinskii N.E.*  
**Expression profiles and methylation genes  
in clear cell renal carcinoma** ..... 546

*Mikhaylenko D.S., Teleshova M.V., Efremov G.D.,  
Alekseev B.Y.*  
**Mutations of the SMARCB1 gene  
in human cancers** ..... 558

*Chikh I.D., Trigolosova I.V., Dreval' A.V.,  
Trigolosov A.V.*  
**Neoplasms in acromegaly** ..... 568

*Rozanov I.D., Rozanova E.A., Shirikov E.I.,  
Balkanov A.S., Gaganov L.E., Stepanova E.A.*  
**Pulmonary embolism in breast cancer:  
etiology, pathophysiology and treatment  
approaches** ..... 580

*Grishina E.E., Mamontov A.O.*  
**Ophthalmic manifestations of leukemia** ..... 587

Articles

*Parmon Ya.V., Saakyan S.V.*  
**Analysis of the prevalence of metastatic  
choroidal lesions** ..... 592

*Balkanov A.S., Gurov A.N., Katuntseva N.A.,  
Belousova E.A.*  
**Incidence of rectal cancer in the population  
of the Moscow Region in 2010–2014** ..... 599

*Babkina I.V., Alferov A.A., Bondarev A.V.,  
Shchupak M.Yu., Kuznetsov I.N., Boulytcheva I.V.,  
Solov'ev Yu.N., Aliev M.D., Kushlinskii N.E.*  
**Clinical analysis of serum interleukin-16  
and vascular endothelial growth factor levels  
depending on morphological characteristics of the  
tumors and long-term treatment outcomes  
in patients with bone neoplasms** ..... 606

*Gurevich L.E., Korsakova N.A., Voronkova I.A.,  
Kazantseva I.A., Ashevskaya V.E., Titov A.G.,  
Kogoniya L.M., Mazurin V.S., Shabarov V.L.*  
**The prognostic and differential diagnostic value  
of cytokeratin 7 and 19, and thyroid transcription  
factor-1 expression in lung neuroendocrine tumors  
of various grades** ..... 613

*Chernykh Yu.B., Golenkov A.K., Shushanov S.S.,  
Kravtsova T.A., Rybalkina E.Yu., Karamysheva A.F.,  
Mitina T.A., Trifonova E.V., Kataeva E.V.,  
Vysotskaya L.L., Stavrovskaya A.A.*  
**The effect of multidrug resistance gene  
expression on the clinical course of multiple  
myeloma** ..... 624

*Britvin T.A., Krivosheev A.V.*  
**Long-term results of surgical treatment  
for adrenocortical cancer** ..... 631

*Balkanov A.S., Petrushkina N.N.*  
**Specific characteristics of brain  
metastasizing in patients with luminal  
subtype of breast cancer** ..... 635

*Somonova O.V., Elizarova A.L., Matveeva I.I.*  
**Disseminated intravascular coagulation  
syndrome in surgical treatment of patients  
with liver malignancies** ..... 640

Clinical cases

*Grishina E.E., Kazantseva I.A., Ryabtseva A.A.,  
Stepanova E.A.*  
**A solitary fibrous orbital tumor  
in a patient with neurofibromatosis  
and an uterine carcinoma** ..... 647

## *Дорогие читатели!*



Перед вами номер журнала «Альманах клинической медицины», посвященный онкологическим заболеваниям. В настоящее время онкология как отрасль медицины, объединяющая фундаментальные и клинические дисциплины, совершила большой скачок в развитии. Безусловно, в рамках одного выпуска журнала невозможно охватить даже основные направления исследований в этой области знаний. Тем не менее надеемся, что статьи этого номера будут интересны не только врачам-онкологам, но и широкому кругу специалистов. В частности, полезной с точки зрения оптимизации организации системы здравоохранения представляется работа, в которой изучена заболеваемость раком прямой кишки населения Московской области. Пул публикаций посвящен исследованиям генов и их мутаций при опухолях различной локализации. Предложен клинический анализ значимости активаторов неоангиогенеза опухолевого роста у больных раком костей. Целый ряд работ отражает результаты уникальных исследований опухолей глаз, эндокринных органов. Еще одна важная тема номера – анализ осложнений при лечении злокачественных новообразований.

Главный редактор журнала  
«Альманах клинической медицины»  
Директор ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН

Ф.Н. Палеев





# Профили экспрессии и метилирования генов при светлоклеточной карциноме почки

Брага Э.А.<sup>1,2</sup> • Жинжило Т.А.<sup>3</sup> • Колпаков А.В.<sup>4</sup> • Михайленко Д.С.<sup>2,5</sup> • Кушлинский Н.Е.<sup>6</sup>

**Брага Элеонора Александровна** – д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией патогеномики и транскриптомики<sup>1,2</sup>

**Жинжило Татьяна Анатольевна** – врач клинической лабораторной диагностики<sup>3</sup>

**Колпаков Андрей Владимирович** – заведующий отделением урологии<sup>4</sup>

**Михайленко Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел патологической анатомии с группой молекулярной генетики<sup>2,5</sup>

**Кушлинский Николай Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики<sup>6</sup>

✉ 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 324 11 69.  
E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Рак почки – часто встречающееся онкологическое заболевание мочеполовой системы, самой распространенной формой которого является светлоклеточная карцинома. В большинстве случаев диагностика заболевания и оценка его прогноза основываются на данных инструментальных методов обследования. Между тем остается актуальным поиск и характеристика новых молекулярных маркеров рака почки. В основе канцерогенеза рака почки лежат молекулярно-генетические нарушения, сопровождающиеся изменением экспрессии генов, однако диагностические панели экспрессионных маркеров опухолей почек в рутинной клинической практике пока не имеют широкого использования. В обзоре представлены результаты исследований последних лет в области экспрессионных генетических маркеров рака почки

с целью формирования прогностических тест-систем. Применение методологии NotI-микрочипов позволило идентифицировать множество новых генов, связанных с патогенезом заболевания. Выявлена связь изменений уровня экспрессии и метилирования генов хромосомы 3 с прогрессией рака почки и метастазированием. На основе этих данных предложена диагностическая система маркеров рака почки по идентификации профилей экспрессии, метилирования, а также новых генов, что представляет актуальную задачу современной онкоурологии.

**Ключевые слова:** рак почки, светлоклеточная карцинома, экспрессия генов, метилирование CpG-островков

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3, Российская Федерация

<sup>4</sup> ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко»; 392000, г. Тамбов, ул. Московская, 29, Российская Федерация

<sup>5</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51/1, Российская Федерация

<sup>6</sup> ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

**В** общей структуре онкологических заболеваний в России злокачественные новообразования почек относятся к числу наиболее частых опухолей. Среди мужчин в возрасте от 30 до 59 лет рак почки занимает 4-е место после рака легкого, кожи и желудка [1]. Около 95% всех случаев рака почки представлены почечно-клеточными

карциномами, остальные 5% – опухолями почечной лоханки и мочеточника. Ежегодно в мире регистрируется 270 тысяч новых случаев почечно-клеточной карциномы и 116 тысяч смертей от этого заболевания, что позволяет отнести его к одной из важнейших проблем онкоурологии.

Известно, что почечно-клеточная карцинома представляет гетерогенную группу опухолей



эпителия почечных канальцев. Выделяют следующие ее морфологические типы: светлоклеточную (75% всех случаев почечно-клеточной карциномы), папиллярную (15%) и хромофобную (5%) карциномы, а также редкие формы и неклассифицируемые варианты (суммарно около 5%). Из редких форм назовем карциномы, обусловленные транслокацией хромосомы Xp11, ассоциированные с нейробластомой, муцинозную, тубулярную и веретенчатую карциномы [2, 3].

### Особенности светлоклеточного рака почки

Светлоклеточная карцинома (СКК) – солидная, реже ацинарная, морфологическая форма рака почки с хорошо развитой сетью кровеносных сосудов и характерными клетками с прозрачной или эозинофильной цитоплазмой [4]. Известно, что СКК представляет собой новообразование, достигающее больших размеров, с эпицентром опухолевого роста в корковом слое, откуда и начинается экспансивный рост со смещением нормальной паренхимы почки к периферии и формированием псевдокапсулы [5, 6].

Иммуногистохимический профиль СКК почки характеризуется повышенной экспрессией цитокератина САМ5.2, виментина (VIM), CD10, ЕМА (эпителиального мембранного антигена), транскрипционных факторов PAX8/PAX2, RCC (специфичного антигена СКК). Вместе с тем в СКК снижена или отсутствует экспрессия цитокератина (СК) 7, α-метилацил-коэнзим А-рацемазы (АМАСР), катепсина К, СК19, с-kit, Е-кадгерина [7–9].

Для большинства спорадических, как и наследственных форм СКК почки характерны делеции короткого плеча хромосомы 3, где расположен ген *VHL* (регион 3p25). Сочетание мутации в одном из аллелей гена с соматической мутацией/протяженной делецией или гиперметилированием CpG-островка промоторной области во втором аллеле приводит к инактивации гена *VHL* [7, 10, 11]. *VHL* – опухолевый супрессор, функционирующий в составе внутриклеточного мультипротеинового комплекса Е3-убиквитинлигазы, осуществляющей деградацию индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора (HIF). В норме *VHL* препятствует активации ряда генов, в том числе *VEGFA*, *PDGFB*, *TGFA*, *SLC2A1*, ответственных за пролиферацию и ангиогенез [12]. Помимо мутаций в гене *VHL* описаны и другие распространенные мутации при СКК почек, локализующиеся в генах *PBRM1* и *BAP1* (45 и 12% соответственно) [13].

Хирургическое удаление опухоли в виде резекции почки или нефрэктомии представляет собой основной метод лечения местнораспространенного рака почки. Лечение метастатических форм рака почки осложнено низкой эффективностью стандартной химиотерапии и иммунотерапии интерлейкином (IL) 2. В этих случаях применяют целенаправленные таргетные препараты, показавшие свою эффективность по результатам клинических исследований [14]. В настоящее время применяют несколько препаратов, одобренных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения рака почки, в том числе бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб. Отмечено, что использование неоадьювантной терапии в сочетании с хирургическим удалением опухоли снижает риск возникновения местного рецидива заболевания. Несмотря на это, в 25–30% наблюдений отмечают развитие резистентности опухоли к проводимой терапии [15, 16]. При этом с прогрессией СКК могут быть связаны изменения экспрессионного профиля в опухолевых клетках.

### Профиль экспрессии генов при светлоклеточном раке почки

Исследование механизмов резистентности к противоопухолевым препаратам на новом уровне стало возможно только с помощью современных молекулярно-генетических технологий, в том числе ДНК- и РНК-анализа на микрочипах.

Использование метода РНК-микрочипов позволяет анализировать экспрессию тысячи генов одновременно независимо от типа опухоли (рисунок). С помощью такого анализа можно выявить новые гены и сети взаимодействий между ними. Обнаруженные при этом опухолевые маркеры могут быть использованы в диагностике на разных этапах развития заболевания, оценки прогноза СКК, а также стать потенциальными «генами-мишенями» для таргетной терапии этой категории больных (например, ген *VEGFA* играет ключевую роль в ангиогенезе и ускоренной васкуляризации злокачественной опухоли). Используя результаты анализа РНК-микрочипов, исследователи охарактеризовали несколько групп генов, дифференциально экспрессирующихся на разных этапах прогрессии почечно-клеточной карциномы. В зависимости от степени дифференцировки по шкале Фурмана выделяют высокодифференцированные (G1–2) и низкодифференцированные (G3–4) опухоли. Известно, что градация по шкале Фурмана коррелирует с метастазированием



Методы изучения экспрессии генов; EST – Expressed Sequence Tags, NGS – Next Generation Sequencing

и 5-летней выживаемостью больных раком почки [17]. Установлено, что уровни экспрессии генов трансмембранного протеина 45A (*TMEM45A*) и белка аквапорина 9 (*AQP9*), ассоциированных с резистентностью к химиотерапии, значительно различаются в клинических группах: G1–2/норма – увеличены в 3 раза, G3–4/норма – увеличены в 10 раз. Аналогичные соотношения в опухолевых и нормальных тканях были показаны для экспрессии генов *LOX* и *CXCL1* (ассоциированы с метастазированием), *HIF1A*, *SFRP1*, *TNF*, *VIM* [18]. Последние четыре играют важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и прогрессировании опухолевого процесса. Сравнение профилей экспрессии местнораспространенных и метастазирующих СКК почки позволило идентифицировать общую группу генов с измененной экспрессией. Среди них отмечены гиперэкспрессирующиеся гены IL-8, белка теплового шока 70 (*HSP70*) [19].

Установлено, что метастазирование почечно-клеточной карциномы зачастую ассоциировано с частичной реактивацией эмбриональных программ развития ткани, а также эпителиально-мезенхимальной трансформацией [20]. В ее процессе полностью дифференцированные клетки теряют полярность, способность к клеточной адгезии, формируя инвазивный мезенхимальный фенотип [21]. Экспрессия генов в клеточных линиях с эпителиально-мезенхимальной трансформацией характеризуется значительным подавлением функций генов, ответственных за развитие нормальной почечной паренхимы (*GATA3*, *TFCP2L1*, *TFAP2B*, *DMRT2*), и одновременной гиперэкспрессией *VIM*, фибронектина (*FNI*), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (*TGFB1*), N-кадгерина (*CDH2*) [22]. По всей видимости, разработка прогностических систем экспрессионных маркеров, отвечающих определенным задачам (оценка дифференцировки, прогноза заболевания и подбор таргетной терапии), приведет к повышению эффективности лечения СКК и улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости этих больных.

### Прогностическая значимость дифференциально экспрессирующихся генов при светлоклеточном раке почки

Опубликованы данные сравнительного исследования профилей экспрессии генов в нормальных и опухолевых тканях почки при СКК. Благодаря этому выделен и охарактеризован достаточно большой перечень генов, играющих ключевую роль в канцерогенезе этого типа рака почки. Регулируя процессы клеточного метаболизма, передачу трансдукционных сигналов в ядро и являясь компонентами цитоскелета, эти гены и их белковые продукты формируют злокачественный фенотип опухолевых клеток. Среди самых часто упоминаемых – гены, вовлеченные в процессы эпителиально-мезенхимальной трансформации, ангиогенеза и кодирующие молекулы клеточной адгезии (таблица). Большинство работ посвящены суррогатному маркеру СКК карбоангидразе 9-го типа (*CA9*) – трансмембранному протеину, члену семейства карбоангидраз. Катализируя обратимую реакцию гидратации  $\text{CO}_2$ , он регулирует процессы клеточной пролиферации, адгезии и кислотно-основного состояния ткани. В ткани нефрона здорового человека экспрессируются четыре типа карбоангидраз (95% из них представлены *CA2*, *CA4*). Показано, что *CA9* не экспрессируется в ткани нормальной почечной паренхимы, хромофобных почечно-клеточных карцином





и в доброкачественных опухолях почки, что характеризует его как специфичный диагностический и прогностический маркер СКК почки [23]. Экспрессия *CA9* контролируется комплексом транскрипционных факторов, главный из которых HIF-1 $\alpha$  стимулирует клеточный рост и выживание в условиях гипоксии. Активация HIF-1 $\alpha$  приводит к гиперэкспрессии *CA9* и других генов, ответственных за ангиогенез (*VEGFA*, *PDGFB* и других) [24]. Ретроспективный анализ материала больных СКК выявил гиперэкспрессию мРНК *CA9* в 97% наблюдений, при этом отмечена тенденция к ее уменьшению со снижением степени дифференцировки опухоли от G1 к G4 [25]. Эти данные коррелируют с результатами иммуногистохимических исследований, где экспрессия *CA9* выявлена почти во всех случаях [26].

Среди больных раком почки, отвечающих на терапию IL-2, у большинства (78%) обнаружен высокий уровень экспрессии *CA9* [27]. При исследовании циркулирующих опухолевых клеток (так называемая жидкостная биопсия – новое перспективное направление в лабораторной диагностике) выявлен положительный уровень экспрессии *CA9* в 33% (24 из 74) случаев рака почки, при этом в 75% из этих наблюдений была СКК [28]. Обнаружение эпитопов на поверхности молекулы *CA9*, к которым моноклональные антитела mAbG250 имеют высокое сродство, нашло применение в диагностике. В частности, использование таких антител у больных раком почки при проведении позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией значительно увеличило детектирующую способность метода как в отношении местнораспространенных, так и метастазирующих форм почечно-клеточной карциномы [29]. Таким образом, большое количество экспериментальных данных свидетельствует о специфичности *CA9* как молекулярного маркера СКК почки.

Показано, что эпителиально-мезенхимальная трансформация приводит к совокупности изменений в эпителиальных клетках и к экспрессии в них мезенхимальных маркеров. Так, показано, что экспрессия белка VIM – главного компонента внутриклеточного цитоскелета – значительно увеличивается в ходе эпителиально-мезенхимальной трансформации при СКК. На ранних стадиях дифференцировки VIM представлен во всех мезенхимальных клетках, но в ходе онтогенеза в эпителии он замещается другими типами микрофиламентов. При этом экспрессия VIM растет со стадией заболевания и снижением степени дифференцировки опухоли. Экспрессия

Экспрессия генов, ассоциированная с клиническими характеристиками светлоклеточной карциномы почки

Ген	Функция в клетке	Ассоциации при СКК
Молекулы клеточной адгезии		
<i>CXCL1</i>	Хемоаттрактант нейтрофилов	Ассоциирован с метастазированием
<i>MCAM</i>	Молекула клеточной адгезии, специфичная для эндотелия	Увеличение экспрессии коррелирует с метастазированием
<i>FN1</i>	Клеточная адгезия и миграция, участвует в PI3K-AKT сигнальном пути	Ассоциирован с агрессивным опухолевым ростом
Факторы роста и их рецепторы		
<i>GATA3</i>	Фактор эмбрионального миелоэритропоэза	Снижение экспрессии при опухолевой трансформации
<i>TFAP2B</i>	Фактор эмбриогенеза	Подавление экспрессии в ходе канцерогенеза
<i>VEGFR1</i>	Рецептор фактора роста эндотелия сосудов	Специфичен для СКК, предиктивный маркер эффективности терапии
<i>VEGFR2</i>	Медиатор VEGF-индуцированной пролиферации и роста эндотелия сосудов	Ассоциирован с ответом на терапию антиангиогенными препаратами
Прочие белки с опухоль-специфичной гиперэкспрессией		
<i>AQP9</i>	Трансмембранный белок водных каналов, представлен на эритроцитах и эпителии почечных канальцев	Резистентность к химиотерапии
<i>VIM</i>	Маркер мезенхимальных клеток	Специфичен для СКК, коррелирует со стадией и прогнозом
<i>CA9</i>	Фермент гидратации CO <sub>2</sub>	Специфичный маркер СКК

СКК – светлоклеточная карцинома

*VIM* значительно выше в группе пациентов с метастатическими поражениями регионарных лимфатических узлов по сравнению с местнораспространенными формами рака почки [20]. Кроме того, оценка уровня экспрессии *VIM* играет важную роль в дифференциальной диагностике гистологического варианта почечно-клеточной карциномы, поскольку маркер экспрессируется в 87% случаев СКК и не выявляется в хромобном варианте рака почки [30]. По некоторым данным, высокий уровень экспрессии *VIM* ассоциирован с укорочением времени опухолевой прогрессии (длительность безрецидивного периода), а следовательно, и с неблагоприятным прогнозом [31].

Поскольку метастазирование почечно-клеточной карциномы тесно связано с процессом



эпителиально-мезенхимальной трансформации, потерю адгезивной способности клеток считают одним из основных событий канцерогенеза. Именно поэтому пристальный интерес у исследователей вызывает изучение клинической значимости экспрессии молекул клеточной адгезии. Молекула MCAM (также известна как CD146, MUC18, P1H12-антиген) – трансмембранный белок иммуноглобулинового семейства, экспрессирующийся во всех типах эндотелиальных клеток. Впервые этот белок был охарактеризован при исследовании меланом как маркер, ассоциированный с агрессивным опухолевым ростом и метастазированием [32]. Изначально MCAM рассматривали только как молекулу эндотелиальной клеточной адгезии. В настоящее время установлено, что MCAM также представляет собой трансмембранный сигнальный рецептор ангиогенеза опухолевых тканей [33]. Известно, что MCAM является ко-рецептором для VEGFR2, а их взаимодействие вызывает каскад реакций, приводящих к васкуляризации ткани. Возникающий в результате такого взаимодействия трансдукционный сигнал может быть заблокирован при помощи анти-MCAM моноклональных антител (AA98), тогда как их комбинация с моноклональными антителами к VEGFR (бевацизумаб) увеличивает эффективность схем лечения комбинированной химиотерапии, особенно у больных почечно-клеточной карциномой с резистентностью к тирозинкиназным ингибиторам VEGFR [32]. Высокий уровень экспрессии гена MCAM специфичен для СКК почки, что свидетельствует о его клинической значимости при прогнозировании исхода заболевания и назначении таргетной терапии [34, 35].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), структурно относящийся к семейству факторов роста PDGF/VEGF, играет центральную роль в процессах регуляции ангиогенеза. Изоформы VEGF-A рассматривают как основной фактор ангиогенеза, который связывается с тирозинкиназными рецепторами VEGFR1 (FLT1) и VEGFR2 (KDR/FLK1) и активирует транскрипционный фактор ETS в эндотелиальных клетках (ключевой транскрипционный фактор ремоделирования внеклеточного матрикса в процессе ангиогенеза) [36, 37]. Известно, что сигнальный путь VEGF-VEGFR – центральное звено процесса васкуляризации как нормальных, так и патологически измененных тканей [36]. VEGFR2 – главный медиатор VEGF-опосредованной миграции клеток эндотелия – способствует увеличению проницаемости сосудистой стенки. Исследование профиля

экспрессии тирозинкиназных рецепторов в ткани СКК почки выявило гиперэкспрессию гена *VEGFR1* по сравнению с нормальной тканью [38]. Вместе с тем повышенная экспрессия гена *VEGFR1* находится в обратной корреляционной связи с ответом на лечение препаратами моноклональных антител к VEGFR (бевацизумаб) [39, 40]. Показано, что экспрессия фосфорилированного (активированного) VEGFR2 в опухолевой строме может быть использована в качестве предиктивного иммуногистохимического маркера эффективности анти-VEGFR терапии [41]. Стало быть, ключевые гены и кодируемые ими факторы (рецепторы) ангиогенеза могут иметь клиническое прогностическое значение при СКК.

### **Новые гены светлоклеточного рака почки, экспрессия которых подавляется метилированием, и их роль в диагностике и прогнозе заболевания**

Экспрессия значительной части опухолеассоциированных генов, особенно онкосупрессорных, регулируется посредством метилирования промоторных CpG-островков. Гиперметилирование CpG-островков, ассоциированных с генами-онкосупрессорами, может приводить к их инактивации с последующей злокачественной трансформацией клетки [42]. Вследствие этого гиперметилирование этих участков в опухолях может служить признаком для отбора новых онкосупрессорных генов. Для идентификации новых генов, ассоциированных с развитием СКК, использованы геномные NotI-микрочипы, разработанные в Каролинском институте (Швеция), которые выявляют гены, подверженные метилированию и/или делециям [43, 44].

Принцип конструкции и применения NotI-микрочипов

Геномные NotI-микрочипы основаны на способности рестрикционной эндонуклеазы NotI узнавать и расщеплять только неметилированный мотив 5'-GCGGCCGC-3', часто встречающийся в CpG-островках, локализованных в промоторных областях значительной части генов. Высокая чувствительность и специфичность метода гибридизации достигается применением NotI-репрезентативной пробы, которая представляет собой геномные фрагменты ДНК, фланкирующие NotI-сайты. Готовят NotI-пробы к каждому исследуемому образцу тотальной ДНК опухоли и гистологически неизменной парной ткани. Только малая фракция (0,05–0,1%) геномной ДНК входит в состав NotI-пробы, обогащенной



СрG-динуклеотидами, и используется для сравнительной гибридизации [43]. Пониженные гибридизационные сигналы ДНК опухоли по сравнению с ДНК нормы указывают на метилирование и/или делецию фрагментов опухолевой ДНК, соответствующих NotI-сайтам, которые использовали при конструировании NotI-микрочипов. Повышенные сигналы после гибридизации показывают амплификацию и/или деметилирование в соответствующих фрагментах опухолевой ДНК. Технология NotI-микрочипов впервые описана в работах [43–45]. Применение этой методологии к анализу короткого плеча хромосомы 3 (3p) – области экстремально частых делеций в опухолях – помогло идентифицировать множество новых генов, связанных с патогенезом эпителиальных опухолей легкого, яичников и шейки матки, почки [46–48]. Аналогичное исследование по оценке частоты эпигенетических и генетических изменений в генах хромосомы 3 проведено в опухолях больных СКК с целью изучения механизма образования и развития СКК и определения новых генов и маркеров, ассоциированных с СКК [49–51].

Анализ частоты метилирования/делеций в генах хромосомы 3 в опухолях больных светлоклеточной карциномой с применением NotI-микрочипов

Анализ результатов сравнительной гибридизации ДНК 23 парных (опухоль/норма) образцов СКК на NotI-микрочипах, содержащих 180 NotI-связывающих клонов, представляющих фрагменты 188 генов хромосомы 3 человека, показал, что с наибольшей частотой выявляются метилирование/делеции, а амплификации и деметилирование наблюдаются в единичных случаях [49–51].

С применением статистического анализа определено 19 NotI-сайтов, перекрывающих 22 гена, с частотой метилирования и/или делеций в интервале 17–57%. Среди генов, подверженных метилированию и/или делециям в опухолях больных СКК с высокой частотой, только 2 были известны ранее – *VHL* и *RBSP3 (CTDSPL)*. Для большей части генов ранее не было известно об их нарушениях при канцерогенезе почки, среди них *LRRN1*, *GORASP1*, *FGD5*, *PLCL2*. Частота метилирования и/или делеций 5 генов (*NKIRAS1*, *LRRN1*, *LRRC3B*, *RBSP3 (CTDSPL)*, *VHL*) в опухолях СКК, согласно результатам гибридизации на NotI-микрочипах, достигала 30–57%. Частое метилирование генов *LRRN1*, *LRRC3B*, *RBSP3 (CTDSPL)*, *VHL* в опухолях больных СКК подтверждено

методом бисульфитного секвенирования и метилспецифичной полимеразной цепной реакции. Например, метилирование промоторного СрG-островка *RBSP3 (CTDSPL)* выявлено в большинстве секвенированных клонов [50, 51]. Эти результаты согласуются с данными других авторов. Так, делеции в гене *NKIRAS1* отмечены ранее в работе [52]. Метилирование и делеции в гене *VHL* – частое событие в опухолях больных СКК [53]. Однако эпигенетическая регуляция генов *LRRN1*, *GORASP1*, *FGD5*, *PLCL2* показана впервые при СКК с применением технологии сравнительной гибридизации ДНК на NotI-микрочипах [50, 51].

С помощью количественного анализа содержания мРНК показано подавление экспрессии шести (*LRRN1*, *GORASP1*, *FOXP1*, *FGD5*, *PLCL2*, *ALDH1L1*) из 8 генов (*LRRN1*, *GORASP1*, *IQSEC1*, *FOXP1*, *GNAI2*, *FGD5*, *PLCL2*, *ALDH1L1*) с высокой частотой метилирования и/или делеций в опухолях больных СКК. Снижение уровня мРНК у этих 6 генов выявлено в 20–92% опухолей почки. Наиболее высокую частоту и степень снижения уровня мРНК наблюдали для *LRRN1* и *ALDH1L1* (53% с 6-кратным снижением и 92% с 5-кратным снижением). Подавление экспрессии гена *NKIRAS1* показано в 75% (9 из 12) опухолей больных СКК в работе [52] и 62% (24 из 38) – в исследовании [54].

Сравнение частоты метилирования и/или делеций и изменений уровня мРНК продемонстрировало соответствие данных, полученных этими методами, для генов *LRRN1*, *GORASP1*, *FOXP1* и *FGD5*. Частоты подавления экспрессии и частоты метилирования и/или делеций были близки. Почти во всех случаях (85%, 17 из 20) с метилированием и/или делециями выявлено снижение уровня мРНК [50]. Таким образом, у генов *LRRN1*, *GORASP1*, *FOXP1* и *FGD5* метилирование и/или делеции, предположительно, представляют основной механизм их инактивации при СКК. Уровень мРНК генов *PLCL2* и *ALDH1L1* снижался значимо более часто, чем наблюдали метилирование и/или делеции, что указывает на существование других механизмов инактивации данных генов, кроме делеций и метилирования, например, посредством мРНК.

Вместе с тем степень снижения мРНК *ALDH1L1* и *FGD5* была значимо выше в образцах больных СКК на более поздней стадии (III против I/II,  $p=0,03$ ;  $p<0,06$ ) [50].

Шестнадцать из 19 NotI-сайтов хромосомы 3 с высокой частотой метилирования и/или делеций в СКК оказались локализованными на ее



коротком плече (3p), что неудивительно, так как именно это плечо подвержено частым делециям и транслокациям в солидных опухолях, особенно при СКК. По-видимому, генетическая и эпигенетическая дестабилизация генов 3p представляет общий механизм в развитии злокачественных эпителиальных опухолей.

Следует отметить, что белки, кодируемые генами, идентифицированными в этих работах, задействованы в сигнальных путях и биологических процессах, часто нарушаемых в карциномах: PRICKLE2 – в WNT-пути; EPHB1 – в Ephrin-EphR-пути; VHL и GORASP1 – в регуляции апоптоза; CTDSPL (RBSP3) – в регуляции клеточного цикла; GNAI2 – в трансмембранной сигнальной системе; FGD5 – в регуляции актинового цитоскелета; NKIRAS1 – регулятор активности NFκappaB; FOXPI – транскрипционный фактор, участвующий в ткань-специфической экспрессии\*. Однако для части генов *LRRN1*, *LRRC3B* и *C3orf77* функции их белков еще не известны – это вновь открытые гены, связанные с развитием СКК [50]. Опухолоподавляющая активность гена *LRRC3B* уже показана на клеточных линиях рака почки KRC/Y [55].

Гиперметилирование генов *NKIRAS1*, *LRRN1*, *LRRC3B*, *RBSP3(CTDSPL)* и *VHL*, обнаруженное с помощью NotI-микрочипов, подтверждено бисульфитным секвенированием. Однако гиперметилирование не исключает гемизиготные делеции. Данные о гиперметилировании и снижении экспрессии генов 3p конкордантны работам, описывающим гемизиготные делеции на 3p [56, 57]. Например, частые делеции гена *ABHD5* в СКК впервые показаны в работе [57].

Идентификация молекулярных маркеров для диагностики и прогноза злокачественных новообразований – важная задача современной молекулярной онкологии [58, 59]. Изменение метилирования – одно из ранних событий в процессе опухолевой трансформации, и биомаркеры на основе метилирования генов наиболее эффективны для скрининга карцином на ранней стадии [60–62]. Потенциал клинического использования биомаркеров СКК, основанных на метилировании ДНК, показан во многих публикациях (см., например, [63–65]), но разработка универсального набора таких маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью остается актуальной проблемой [60].

На основании анализа гибридизации на геномных NotI-микрочипах предложено более 20 генов-биомаркеров, перспективных для раннего выявления и оценки прогноза СКК

(*RASSF1A*, *RARbeta2*, *SEMA3B*, *HYAL1*, *HYAL2*, *RBSP3 (CTDSPL)*, *NPRL2*, *RHOA*, *NKIRAS1*, *USP4*, *ITGA9*, *LRRN1*, *LRRC3B*, *ACY1*, *CHL1*, *GORASP1/TTC21A*, *VHL*, *FOXPI*, *FGD5*, *PLCL2*, *ALDH1L1*). Ранее из них был известен только ген *VHL*. Предложен набор 6 маркеров: *NKIRAS1/RPL15*, *LRRN1*, *LRRC3B*, *RBSP3 (CTDSPL)*, *GORASP1/TTC21A* и *VHL*, позволяющий выявлять СКК на всех стадиях, включая I стадию [50, 52]. Если метилирование и/или делеции будут выявлены в 2 или более маркерах, образец следует считать СКК. Чувствительность этой системы на исследуемой выборке образцов составила 78%, специфичность – 96% и точность – 87%. Среди генов, подверженных метилированию и/или делециям в опухолях больных СКК с высокой частотой, только 2 были известны ранее – *VHL* и *RBSP3 (CTDSPL)*. Для большей части генов ранее не было информации об их нарушениях при канцерогенезе почки, среди них *LRRN1*, *GORASP1*, *FGD5*, *PLCL2* [50, 52].

## Заключение

В течение последних 10 лет накоплен большой объем экспериментальных и клинических данных о молекулярно-генетических и экспрессионных нарушениях при СКК. Молекулярно-генетические события лежат в основе процессов опухолевой трансформации и неразрывно связаны с изменением профиля экспрессии генов. Описаны высокоспецифичные маркеры СКК – *CA9*, *VIM* и *MCAM*, не экспрессирующиеся в нормальной паренхиме почки. Кроме того, показано, что гены *MCAM*, *VEGFR1* и *VEGFR2* играют ключевую роль в процессе ангиогенеза в СКК и чувствительности к таргетным препаратам.

С применением сравнительной гибридизации на геномных NotI-микрочипах и последующего анализа метилирования и экспрессии генов хромосомы 3 при СКК идентифицировано множество новых кандидатов на роль супрессоров опухолевого роста: *LRRN1*, *LRRC3B*, *GORASP1/TTC21A*, *FOXPI*, *FGD5*, *PLCL2*, *ALDH1L1*, а также получено подтверждение для известных ранее онкосупрессоров *VHL*, *RBSP3 (CTDSPL)*. Следует отметить, что белки, кодируемые генами, идентифицированными в рассмотренных нами работах, задействованы в сигнальных путях и биологических процессах, часто нарушаемых в карциномах. Однако для ряда генов – *LRRN1*, *LRRC3B* и *C3orf77* – функции их белков еще не известны, поскольку это вновь открытые гены, связанные с развитием СКК. На основании

\*"DAVID", 2014, <http://david.abcc.ncifcrf.gov/>;  
"GeneCards", 2014, <http://genecards.org>.





анализа гибридизации на геномных NotI-микрочипах предложено более 20 генов-биомаркеров, перспективных для выявления и оценки прогноза СКК. Набор из 6 маркеров (*NKIRAS1/RPL15*, *LRRN1*, *LRRC3B*, *RBSP3* (*CTDSPL*), *GORASP1/TTC21A*, *VHL*) предложен для раннего выявления больных СКК по тестированию биопсий. Для прогноза заболевания наиболее перспективны гены *FGD5*, *ALDH1L1*, *SEMA3B*, *NPRL2* и *RBSP3*, для которых показана значимая

корреляция снижения уровня мРНК с прогрессией СКК.

Таким образом, на основе этих данных предложена диагностическая система маркеров рака почки по идентификации профилей экспрессии, метилирования, а также новых генов, что представляет актуальную задачу современной онкоурологии и может стать дополнительным инструментом для оптимизации таргетной терапии СКК и оценки прогноза заболевания. ©

## Литература

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: Издательство МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016. 250 с.
- Linehan WM. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics. *Genome Res.* 2012;22(11):2089–100. doi: 10.1101/gr.131110.111.
- Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166–74. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1927.
- Williamson SR, Gupta NS, Eble JN, Rogers CG, Michalowski S, Zhang S, Wang M, Grignon DJ, Cheng L. Clear cell renal cell carcinoma with borderline features of clear cell papillary renal cell carcinoma: combined morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(11):1502–10. doi: 10.1097/PAS.0000000000000514.
- Bata P, Tarnoki DL, Tarnoki AD, Novak PK, Gyebnar J, Kekesi D, Szendroi A, Fejer B, Szasz AM, Nyirady P, Karlinger K, Berczi V. Transitional cell and clear cell renal carcinoma: differentiation of distinct histological types with multiphase CT. *Acta Radiol.* 2014;55(9):1112–9. doi: 10.1177/0284185113510493.
- Delahunt B, Chevillat JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490–504. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182990fb.
- Strobel O, Büchler MW. Pancreatic metastases from tumors in the urogenital tract. *Gastrointest Tumors.* 2015;2(2):75–82. doi: 10.1159/000431045.
- Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):92–109. doi: 10.1043/2010-0478-RAR.1.
- Bonsib SM, Bhalodia A. Renal neoplasms: an update on immunohistochemical and histochemical features. *Connection.* 2010;14:178–85.
- Ross H, Martignoni G, Argani P. Renal cell carcinoma with clear cell and papillary features. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(4):391–9. doi: 10.5858/arpa.2011-0479-RA.
- Gomy I, Silva WA Jr. Molecular pathogenesis of renal cell carcinoma: a review. In: Amato R, editor. *Emerging research and treatments in renal cell carcinoma.* Rijeka: InTech; 2012 [Internet]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/emerging-research-and-treatments-in-renal-cell-carcinoma/molecular-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma-a-review>.
- Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(4):651–65. doi: 10.1016/j.hoc.2011.04.002.
- Kapur P, Christie A, Raman JD, Then MT, Nuhn P, Buchner A, Bastian P, Seitz C, Shariat SF, Bensalah K, Rioux-Leclercq N, Xie XJ, Lotan Y, Margulis V, Brugarolas J. BAP1 immunohistochemistry predicts outcomes in a multi-institutional cohort with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2014;191(3):603–10. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.041.
- Diamond E, Riches J, Faltas B, Tagawa ST, Nanus DM. Immunogenetics and chemotherapeutics for renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31(1):91–7. doi: 10.1055/s-0033-1363848.
- Miyazaki A, Miyake H, Fujisawa M. Molecular mechanism mediating cytotoxic activity of axitinib in sunitinib-resistant human renal cell carcinoma cells. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(9):893–900. doi: 10.1007/s12094-015-1457-x.
- Azam F, Mehta S, Harris AL. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1323–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.020.
- Qayyum T, McArdle P, Orange C, Seywright M, Horgan P, Oades G, Aitchison M, Edwards J. Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma – does it make a difference? *Springerplus.* 2013;2:378. doi: 10.1186/2193-1801-2-378.
- Thibodeau BJ, Fulton M, Fortier LE, Geddes TJ, Prutz BL, Ahmed S, Baner-Berceli A, Zhang PL, Wilson GD, Hafron J. Characterization of clear cell renal cell carcinoma by gene expression profiling. *Urol Oncol.* 2016;34(4):168.e1–9. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.11.001.
- Dall'Oglio MF, Coelho RF, Leite KR, Sousa-Canavez JM, Oliveira PS, Srougi M. Gene expression profile of renal cell carcinoma clear cell type. *Int Braz J Urol.* 2010;36(4):410–8. doi: 10.1590/S1677-55382010000400004.
- He H, Magi-Galluzzi C. Epithelial-to-mesenchymal transition in renal neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(3):174–80. doi: 10.1097/PAP.0000000000000018.
- Piva F, Giulietti M, Santoni M, Occhipinti G, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L, Principato G, Montironi R. Epithelial to mesenchymal transition in renal cell carcinoma: implications for cancer therapy. *Mol Diagn Ther.* 2016;20(2):111–7. doi: 10.1007/s40291-016-0192-5.
- Tun HW, Marlow LA, von Roemeling CA, Cooper SJ, Kreinest P, Wu K, Luxon BA, Sinha M, Anastasiadis PZ, Copland JA. Pathway signature and cellular differentiation in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2010;5(5):e10696. doi: 10.1371/journal.pone.0010696.
- Luong-Player A, Liu H, Wang HL, Lin F. Immunohistochemical reevaluation of carbonic anhydrase IX (CA IX) expression in tumors and normal tissues. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(2):219–25. doi: 10.1309/AJCPVJDS28KNYZLD.
- Mahon BP, Pinard MA, McKenna R. Targeting carbonic anhydrase IX activity and expression. *Molecules.* 2015;20(2):2323–48. doi: 10.3390/molecules20022323.
- Tostain J, Li G, Gentil-Perret A, Gigante M. Carbonic anhydrase 9 in clear cell renal cell carcinoma: a marker for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3141–8. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.020.
- Donato DP, Johnson MT, Yang XJ, Zynger DL. Expression of carbonic anhydrase IX in genitourinary and adrenal tumours. *Histopathology.* 2011;59(6):1229–39. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04074.x.
- Gieling RG, Williams KJ. Carbonic anhydrase IX as a target for metastatic disease. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(6):1470–6. doi: 10.1016/j.bmc.2012.09.062.
- Takacova M, Bartosova M, Skvarkova L, Zatovicova M, Vidlickova I, Csaderova L, Barathova M, Breza J Jr, Bujdak P, Pastorek J, Breza J Sr, Pas-





- torekova S. Carbonic anhydrase IX is a clinically significant tissue and serum biomarker associated with renal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2013;5(1):191–7. doi: 10.3892/ol.2012.1001.
29. Sitohy B, Nagy JA, Dvorak HF. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: reassessing the target. *Cancer Res.* 2012;72(8):1909–14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3406.
30. Zhao W, Tian B, Wu C, Peng Y, Wang H, Gu WL, Gao FH. DOG1, cyclin D1, CK7, CD117 and vimentin are useful immunohistochemical markers in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Pathol Res Pract.* 2015;211(4):303–7. doi: 10.1016/j.prp.2014.12.014.
31. Chen D, Gassenmaier M, Maruschke M, Riesenberger R, Pohla H, Stief CG, Zimmermann W, Buchner A. Expression and prognostic significance of a comprehensive epithelial-mesenchymal transition gene set in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2014;191(2):479–86. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.052.
32. Jiang T, Zhuang J, Duan H, Luo Y, Zeng Q, Fan K, Yan H, Lu D, Ye Z, Hao J, Feng J, Yang D, Yan X. CD146 is a coreceptor for VEGFR-2 in tumor angiogenesis. *Blood.* 2012;120(11):2330–9. doi: 10.1182/blood-2012-01-406108.
33. Vohr HW, editor. *Encyclopedia of immunotoxicology.* Berlin: Springer; 2015. p. 151–8.
34. Feng G, Fang F, Liu C, Zhang F, Huang H, Pu C. CD146 gene expression in clear cell renal cell carcinoma: a potential marker for prediction of early recurrence after nephrectomy. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1663–9. doi: 10.1007/s11255-012-0255-4.
35. Wragg JW, Finnity JP, Anderson JA, Ferguson HJ, Porfiri E, Bhatt RI, Murray PG, Heath VL, Bicknell R. MCAM and LAMA4 are highly enriched in tumor blood vessels of renal cell carcinoma and predict patient outcome. *Cancer Res.* 2016;76(8):2314–26. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1364.
36. Shibuya M. Involvement of Flt-1 (VEGF receptor-1) in cancer and preeclampsia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87(4):167–78. doi: <http://doi.org/10.2183/pjab.87.167>.
37. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem.* 2013;153(1):13–9. doi: 10.1093/jb/mvs136.
38. Behbahani TE, Thierse C, Baumann C, Holl D, Bastian PJ, von Ruecker A, Müller SC, Ellinger J, Hauser S. Tyrosine kinase expression profile in clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2012;30(4):559–65. doi: 10.1007/s00345-011-0767-z.
39. Lambrechts D, Claes B, Delmar P, Reumers J, Mazzone M, Yesilyurt BT, Devlieger R, Verslype C, Tejpar S, Wildiers H, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ, Van Cutsem E. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):724–33. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70231-0.
40. Dornbusch J, Walter M, Gottschalk A, Obaje A, Junker K, Ohlmann CH, Meinhardt M, Zacharis A, Zastrow S, Schoffer O, Grimm MO, Klug SJ, Wirth MP, Fuessel S. Evaluation of polymorphisms in angiogenesis-related genes as predictive and prognostic markers for sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(6):1171–82. doi: 10.1007/s00432-016-2137-0.
41. del Puerto-Nevado L, Rojo F, Zazo S, Caramés C, Rubio G, Vega R, Chamizo C, Casado V, Martínez-Useros J, Rincón R, Rodríguez-Remírez M, Borrero-Palacios A, Cristóbal I, Madoz-Gúrpide J, Aguilera O, García-Foncillas J. Active angiogenesis in metastatic renal cell carcinoma predicts clinical benefit to sunitinib-based therapy. *Br J Cancer.* 2014;110(11):2700–7. doi: 10.1038/bjc.2014.225.
42. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128(4):683–92. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.029.
43. Kashuba VI, Gizatullin RZ, Protopopov AI, Li J, Vorobieva NV, Fedorova L, Zabarovska VI, Muravenko OV, Kost-Alimova M, Domninsky DA, Kiss C, Allikmetts R, Zakharyev VM, Braga EA, Sumegi J, Lerman M, Wahlestedt C, Zelenin AV, Sheer D, Winberg G, Grafodatsky A, Kisselev LL, Klein G, Zabarovsky ER. Analysis of Not1 linking clones isolated from human chromosome 3 specific libraries. *Gene.* 1999;239(2):259–71. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00411-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00411-4).
44. Li J, Protopopov A, Wang F, Senchenko V, Petushkov V, Vorontsova O, Petrenko L, Zabarovska V, Muravenko O, Braga E, Kisselev L, Lerman MI, Kashuba V, Klein G, Ernberg I, Wahlestedt C, Zabarovsky ER. Not1 subtraction and Not1-specific microarrays to detect copy number and methylation changes in whole genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(16):10724–9. doi: 10.1073/pnas.132271699.
45. Zabarovsky ER, Senchenko V, Loginov V. Positional cloning of tumor suppressor genes from 3p21.3 involved in major human cancers. In: Columbus F, editor. *Horizons in cancer research.* New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. Vol. 42. N 4. p. 103–27.
46. Dmitriev AA, Kashuba VI, Haraldson K, Senchenko VN, Pavlova TV, Kudryavtseva AV, Anedchenko EA, Krasnov GS, Pronina IV, Loginov VI, Kondratieva TT, Kazubskaya TP, Braga EA, Yenamandra SP, Ignatjev I, Ernberg I, Klein G, Lerman MI, Zabarovsky ER. Genetic and epigenetic analysis of non-small cell lung cancer with Not1-microarrays. *Epigenetics.* 2012;7(5):502–13. doi: 10.4161/epi.19801.
47. Kashuba V, Dmitriev AA, Krasnov GS, Pavlova T, Ignatjev I, Gordiyuk VV, Gerashchenko AV, Braga EA, Yenamandra SP, Lerman M, Senchenko VN, Zabarovsky E. Not1 microarrays: novel epigenetic markers for early detection and prognosis of high grade serous ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13(10):13352–77. doi: 10.3390/ijms131013352.
48. Senchenko VN, Kisseljova NP, Ivanova TA, Dmitriev AA, Krasnov GS, Kudryavtseva AV, Panasenkov GV, Tsitrin EB, Lerman MI, Kisseljov FL, Kashuba VI, Zabarovsky ER. Novel tumor suppressor candidates on chromosome 3 revealed by Not1-microarrays in cervical cancer. *Epigenetics.* 2013;8(4):409–20. doi: 10.4161/epi.24233.
49. Zabarovsky ER, Braga EA, Loginov V. Novel methylation-dependent markers/tumor suppressor genes involved in the development of renal cell cancer. In: Columbus F, editor. *Horizons in cancer research.* New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. Vol. 42. N 5. p. 129–52.
50. Dmitriev AA, Rudenko EE, Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Gordiyuk VV, Melnikova NV, Stakhovskiy EO, Kononenko OA, Pavlova LS, Kondratieva TT, Alekseev BY, Braga EA, Senchenko VN, Kashuba VI. Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by Not1-microarrays in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Res Int.* 2014;2014:735292. doi: 10.1155/2014/735292.
51. Брага ЭА, Ходырев ДС, Логинов ВИ, Пронина ИВ, Сенченко ВН, Дмитриев АА, Кубатиев АА, Кушлинский НЕ. Роль метилирования в регуляции экспрессии генов хромосомы 3 и генов микроРНК при светлоклеточном почечноклеточном раке. *Генетика.* 2015;51(6):668–84. doi: 10.7868/S0016675815050021.
52. Gerashchenko GV, Bogatyrova OO, Rudenko EE, Kondratov AG, Gordiyuk VV, Zgonnyk YM, Vozianov OF, Pavlova TV, Zabarovsky ER, Rynditch AV, Kashuba VI. Genetic and epigenetic changes of NKIRAS1 gene in human renal cell carcinomas. *Exp Oncol.* 2010;32(2):71–5.
53. Rydzanicz M, Wrzesiński T, Bluysen HA, Wesoly J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent developments and potential applications. *Cancer Lett.* 2013;341(2):111–26. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.006.
54. Пронина ИВ. Изменение уровней экспрессии генов из критических районов хромосомы 3 человека в эпителиальных опухолях разных локализаций. Дис. ... канд. биол. наук. М.: ФГУП «ГосНИИгенетика»; 2010. 150 с.
55. Haraldson K, Kashuba VI, Dmitriev AA, Senchenko VN, Kudryavtseva AV, Pavlova TV, Braga EA, Pronina IV, Kondratov AG, Rynditch AV, Lerman MI, Zabarovsky ER. LRR3B gene is frequently epigenetically inactivated in several epithelial malignancies and inhibits cell growth and replication. *Biochimie.* 2012;94(5):1151–7. doi: 10.1016/j.biochi.2012.01.019.
56. Singh RB, Amare Kadam PS. Investigation of tumor suppressor genes apart from VHL on 3p by deletion mapping in sporadic clear cell renal cell carcinoma (cRCC). *Urol Oncol.* 2013;31(7):1333–42. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.012.



57. Gatto F, Nookaew I, Nielsen J. Chromosome 3p loss of heterozygosity is associated with a unique metabolic network in clear cell renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(9):E866–75. doi: 10.1073/pnas.1319196111.
58. Gordiyuk VV, Kondratov AG, Gerashchenko GV, Kashuba VI. Novel epigenetic markers of early epithelial tumor growth and prognosis. *Biopolym Cell*. 2013;29(3):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00081B>.
59. Jain S, Wojdacz TK, Su YH. Challenges for the application of DNA methylation biomarkers in molecular diagnostic testing for cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013;13(3):283–94. doi: 10.1586/erm.13.9.
60. Jerónimo C, Henrique R. Epigenetic biomarkers in urological tumors: a systematic review. *Cancer Lett*. 2014;342(2):264–74. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.026.
61. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gilliland FD, Baylin SB, Herman JG, Belinsky SA. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res*. 2000;60(21):5954–8.
62. Mikeska T, Bock C, Do H, Dobrovic A. DNA methylation biomarkers in cancer: progress towards clinical implementation. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12(5):473–87. doi: 10.1586/erm.12.45.
63. Hoque MO, Begum S, Topaloglu O, Jeronimo C, Mambo E, Westra WH, Califano JA, Sidransky D. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer. *Cancer Res*. 2004;64(15):5511–7.
64. Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Yan G, Rogers CG, Nicol TL, Nelson WG, Pavlovich CP. Molecular profiling and classification of sporadic renal cell carcinoma by quantitative methylation analysis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(21):7276–83.
65. Ibanez de Caceres I, Dulaimi E, Hoffman AM, Al-Saleem T, Uzzo RG, Cairns P. Identification of novel target genes by an epigenetic reactivation screen of renal cancer. *Cancer Res*. 2006;66(10):5021–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3365.
17. Qayyum T, McArdle P, Orange C, Seywright M, Horgan P, Oades G, Aitchison M, Edwards J. Reclassification of the Fuhrman grading system in renal cell carcinoma – does it make a difference? *Springerplus*. 2013;2:378. doi: 10.1186/2193-1801-2-378.
18. Thibodeau BJ, Fulton M, Fortier LE, Geddes TJ, Pruett BL, Ahmed S, Banes-Berceli A, Zhang PL, Wilson GD, Hafron J. Characterization of clear cell renal cell carcinoma by gene expression profiling. *Urol Oncol*. 2016;34(4):168.e1–9. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.11.001.
19. Dall'Oglio MF, Coelho RF, Leite KR, Sousa-Canaivez JM, Oliveira PS, Srougi M. Gene expression profile of renal cell carcinoma clear cell type. *Int Braz J Urol*. 2010;36(4):410–8. doi: 10.1590/S1677-55382010000400004.
20. He H, Magi-Galluzzi C. Epithelial-to-mesenchymal transition in renal neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2014;21(3):174–80. doi: 10.1097/PAP.000000000000018.
21. Piva F, Giulietti M, Santoni M, Occhipinti G, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Cheng L, Principato G, Montironi R. Epithelial to mesenchymal transition in renal cell carcinoma: implications for cancer therapy. *Mol Diagn Ther*. 2016;20(2):111–7. doi: 10.1007/s40291-016-0192-5.
22. Tun HW, Marlow LA, von Roemeling CA, Cooper SJ, Kreinest P, Wu K, Luxon BA, Sinha M, Anastasiadis PZ, Copland JA. Pathway signature and cellular differentiation in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2010;5(5):e10696. doi: 10.1371/journal.pone.0010696.
23. Luong-Player A, Liu H, Wang HL, Lin F. Immunohistochemical reevaluation of carbonic anhydrase IX (CA IX) expression in tumors and normal tissues. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(2):219–25. doi: 10.1309/AJCPVJDS28KNYZLD.
24. Mahon BP, Pinard MA, McKenna R. Targeting carbonic anhydrase IX activity and expression. *Molecules*. 2015;20(2):2323–48. doi: 10.3390/molecules20022323.
25. Tostain J, Li G, Gentil-Perret A, Gigante M. Carbonic anhydrase 9 in clear cell renal cell carcinoma: a marker for diagnosis, prognosis and
1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)]*. Moscow: Izdatel'stvo MNI OI im. P.A. Gertsena; 2016. 250 p. (in Russian).
2. Linehan WM. Genetic basis of kidney cancer: role of genomics for the development of disease-based therapeutics. *Genome Res*. 2012;22(11):2089–100. doi: 10.1101/gr.131110.111.
3. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166–74. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1927.
4. Williamson SR, Gupta NS, Eble JN, Rogers CG, Michalowski S, Zhang S, Wang M, Grignon DJ, Cheng L. Clear cell renal cell carcinoma with borderline features of clear cell papillary renal cell carcinoma: combined morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(11):1502–10. doi: 10.1097/PAS.0000000000000514.
5. Bata P, Tarnoki DL, Tarnoki AD, Novak PK, Gyebnar J, Kekesi D, Szendroi A, Fejer B, Szasz AM, Nyirady P, Karlinger K, Berczi V. Transitional cell and clear cell renal carcinoma: differentiation of distinct histological types with multiphase CT. *Acta Radiol*. 2014;55(9):1112–9. doi: 10.1177/0284185113510493.
6. Delahunt B, Chevillat JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1490–504. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb.
7. Strobel O, Büchler MW. Pancreatic metastases from tumors in the urogenital tract. *Gastrointest Tumors*. 2015;2(2):75–82. doi: 10.1159/000431045.
8. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):92–109. doi: 10.1043/2010-0478-RAR.1.
9. Bonsib SM, Bhalodia A. Renal neoplasms: an update on immunohistochemical and histochemical features. *Connection* 2010;14:178–85.
10. Ross H, Martignoni G, Argani P. Renal cell carcinoma with clear cell and papillary features. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(4):391–9. doi: 10.5858/arpa.2011-0479-RA.
11. Gomy I, Silva WA Jr. Molecular pathogenesis of renal cell carcinoma: a review. In: Amato R, editor. *Emerging research and treatments in renal cell carcinoma*. Rijeka: InTech; 2012 [Internet]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/emerging-research-and-treatments-inrenal-cell-carcinoma/molecular-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma-a-review>.
12. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(4):651–65. doi: 10.1016/j.hoc.2011.04.002.
13. Kapur P, Christie A, Raman JD, Then MT, Nuhn P, Buchner A, Bastian P, Seitz C, Shariat SF, Bensalah K, Rioux-Leclercq N, Xie XJ, Lotan Y, Margulis V, Brugarolas J. BAP1 immunohistochemistry predicts outcomes in a multi-institutional cohort with clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2014;191(3):603–10. doi: 10.1016/j.juro.2013.09.041.
14. Diamond E, Riches J, Faltas B, Tagawa ST, Nanus DM. Immunologic and chemotherapeutic for renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(1):91–7. doi: 10.1055/s-0033-1363848.
15. Miyazaki A, Miyake H, Fujisawa M. Molecular mechanism mediating cytotoxic activity of axitinib in sunitinib-resistant human renal cell carcinoma cells. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(9):893–900. doi: 10.1007/s12094-015-1457-x.
16. Azam F, Mehta S, Harris AL. Mechanisms of resistance to antiangiogenesis therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1323–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.020.



- treatment. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3141–8. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.020.
26. Donato DP, Johnson MT, Yang XJ, Zynger DL. Expression of carbonic anhydrase IX in genitourinary and adrenal tumours. *Histopathology*. 2011;59(6):1229–39. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04074.x.
27. Gieling RG, Williams KJ. Carbonic anhydrase IX as a target for metastatic disease. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(6):1470–6. doi: 10.1016/j.bmc.2012.09.062.
28. Takacova M, Bartosova M, Skvarkova L, Zatovicova M, Vidlickova I, Csaderova L, Barathova M, Breza J Jr, Bujdak P, Pastorek J, Breza J Sr, Pastorekova S. Carbonic anhydrase IX is a clinically significant tissue and serum biomarker associated with renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2013;5(1):191–7. doi: 10.3892/ol.2012.1001.
29. Sitohy B, Nagy JA, Dvorak HF. Anti-VEGF/VEGFR therapy for cancer: reassessing the target. *Cancer Res*. 2012;72(8):1909–14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3406.
30. Zhao W, Tian B, Wu C, Peng Y, Wang H, Gu WL, Gao FH. DOG1, cyclin D1, CK7, CD117 and vimentin are useful immunohistochemical markers in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Pathol Res Pract*. 2015;211(4):303–7. doi: 10.1016/j.prp.2014.12.014.
31. Chen D, Gassenmaier M, Maruschke M, Riesenberg R, Pohla H, Stief CG, Zimmermann W, Buchner A. Expression and prognostic significance of a comprehensive epithelial-mesenchymal transition gene set in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2014;191(2):479–86. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.052.
32. Jiang T, Zhuang J, Duan H, Luo Y, Zeng Q, Fan K, Yan H, Lu D, Ye Z, Hao J, Feng J, Yang D, Yan X. CD146 is a coreceptor for VEGFR-2 in tumor angiogenesis. *Blood*. 2012;120(11):2330–9. doi: 10.1182/blood-2012-01-406108.
33. Vohr HW, editor. *Encyclopedia of immunotoxicology*. Berlin: Springer; 2015. p. 151–8.
34. Feng G, Fang F, Liu C, Zhang F, Huang H, Pu C. CD146 gene expression in clear cell renal cell carcinoma: a potential marker for prediction of early recurrence after nephrectomy. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(6):1663–9. doi: 10.1007/s11255-012-0255-4.
35. Wragg JW, Finnity JP, Anderson JA, Ferguson HJ, Porfiri E, Bhatt RI, Murray PG, Heath VL, Bicknell R. MCAM and LAMA4 are highly enriched in tumor blood vessels of renal cell carcinoma and predict patient outcome. *Cancer Res*. 2016;76(8):2314–26. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1364.
36. Shibuya M. Involvement of Flt-1 (VEGF receptor-1) in cancer and preeclampsia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87(4):167–78. doi: <http://doi.org/10.2183/pjab.87.167>.
37. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*. 2013;153(1):13–9. doi: 10.1093/jb/mvs136.
38. Behbahani TE, Thierse C, Baumann C, Holl D, Bastian PJ, von Ruecker A, Müller SC, Ellinger J, Hauser S. Tyrosine kinase expression profile in clear cell renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2012;30(4):559–65. doi: 10.1007/s00345-011-0767-z.
39. Lambrechts D, Claes B, Delmar P, Reumers J, Mazzone M, Yesilyurt BT, Devlieger R, Verslype C, Tejpar S, Wildiers H, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ, Van Cutsem E. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):724–33. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70231-0.
40. Dornbusch J, Walter M, Gottschalk A, Obaje A, Junker K, Ohlmann CH, Meinhardt M, Zacharis A, Zastrow S, Schoffer O, Grimm MO, Klug SJ, Wirth MP, Fuesell S. Evaluation of polymorphisms in angiogenesis-related genes as predictive and prognostic markers for sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(6):1171–82. doi: 10.1007/s00432-016-2137-0.
41. del Puerto-Nevado L, Rojo F, Zazo S, Caramés C, Rubio G, Vega R, Chamizo C, Casado V, Martínez-Useros J, Rincón R, Rodríguez-Remírez M, Borrero-Palacios A, Cristóbal I, Madoz-Gúrpide J, Aguilera O, García-Foncillas J. Active angiogenesis in metastatic renal cell carcinoma predicts clinical benefit to sunitinib-based therapy. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2700–7. doi: 10.1038/bjc.2014.225.
42. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128(4):683–92. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.029.
43. Kashuba VI, Gizatullin RZ, Protopopov AI, Li J, Vorobieva NV, Fedorova L, Zabarovska VI, Muravenko OV, Kost-Alimova M, Domninsky DA, Kiss C, Allikmets R, Zakharyev VM, Braga EA, Sumegi J, Lerman M, Wahlestedt C, Zelenin AV, Sheer D, Winberg G, Grafodatsky A, Kisselev LL, Klein G, Zabarovsky ER. Analysis of Not1 linking clones isolated from human chromosome 3 specific libraries. *Gene*. 1999;239(2):259–71. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00411-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00411-4).
44. Li J, Protopopov A, Wang F, Senchenko V, Petushkov V, Vorontsova O, Petrenko L, Zabarovska V, Muravenko O, Braga E, Kisselev L, Lerman MI, Kashuba V, Klein G, Ernberg I, Wahlestedt C, Zabarovsky ER. Not1 subtraction and Not1-specific microarrays to detect copy number and methylation changes in whole genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10724–9. doi: 10.1073/pnas.132271699.
45. Zabarovsky ER, Senchenko V, Loginov V. Positional cloning of tumor suppressor genes from 3p21.3 involved in major human cancers. In: Columbus F, editor. *Horizons in cancer research*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. Vol. 42. N 4. p. 103–27.
46. Dmitriev AA, Kashuba VI, Haraldson K, Senchenko VN, Pavlova TV, Kudryavtseva AV, Anechenko EA, Krasnov GS, Pronina IV, Loginov VI, Kondratieva TT, Kazubskaya TP, Braga EA, Yenamandra SP, Ignatjev I, Ernberg I, Klein G, Lerman MI, Zabarovsky ER. Genetic and epigenetic analysis of non-small cell lung cancer with Not1-microarrays. *Epigenetics*. 2012;7(5):502–13. doi: 10.4161/epi.19801.
47. Kashuba V, Dmitriev AA, Krasnov GS, Pavlova T, Ignatjev I, Gordiyuk VV, Gerashchenko AV, Braga EA, Yenamandra SP, Lerman M, Senchenko VN, Zabarovsky E. Not1 microarrays: novel epigenetic markers for early detection and prognosis of high grade serous ovarian cancer. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):13352–77. doi: 10.3390/ijms131013352.
48. Senchenko VN, Kisseljova NP, Ivanova TA, Dmitriev AA, Krasnov GS, Kudryavtseva AV, Panasenkov GV, Tsitrin EB, Lerman MI, Kissel'jov FL, Kashuba VI, Zabarovsky ER. Novel tumor suppressor candidates on chromosome 3 revealed by Not1-microarrays in cervical cancer. *Epigenetics*. 2013;8(4):409–20. doi: 10.4161/epi.24233.
49. Zabarovsky ER, Braga EA, Loginov V. Novel methylation-dependent markers/tumor suppressor genes involved in the development of renal cell cancer. In: Columbus F, editor. *Horizons in cancer research*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. Vol. 42. N 5. p. 129–52.
50. Dmitriev AA, Rudenko EE, Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Gordiyuk VV, Melnikova NV, Stakhovskiy EO, Kononenko OA, Pavlova LS, Kondratieva TT, Alekseev BY, Braga EA, Senchenko VN, Kashuba VI. Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by Not1-microarrays in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:735292. doi: 10.1155/2014/735292.
51. Braga EA, Khodyrev DS, Loginov VI, Pronina IV, Senchenko VN, Dmitriev AA, Kubatiev AA, Kushlinskiy NE. Rol' metilirovaniya v regulyatsii ekspressii genov khromosomy 3 i genov mikroRNK pri svetloketochnom pochechnokletochnom rake [Methylation regulation of expression of chromosome 3 genes and microRNA in clear cell renal cell carcinomas]. *Genetika [Russian Journal of Genetics]*. 2015;51(6):668–84 (in Russian). doi: 10.7868/S0016675815050021.
52. Gerashchenko GV, Bogatyrova OO, Rudenko EE, Kondratov AG, Gordiyuk VV, Zgonnyk YM, Vozianov OF, Pavlova TV, Zabarovsky ER, Rynditch AV, Kashuba VI. Genetic and epigenetic changes of NKIRAS1 gene in human renal cell carcinomas. *Exp Oncol*. 2010;32(2):71–5.
53. Rydzanicz M, Wrzesiński T, Bluyssen HA, Weśoły J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent develop-



- ments and potential applications. *Cancer Lett.* 2013;341(2):111–26. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.006.
54. Pronina IV. Izmenenie urovney ekspressii genov iz kritichnykh rayonov khromosomy 3 cheloveka v epitelial'nykh opukholyakh raznykh lokalizatsiy [Changing the levels of gene expression of the critical areas of human chromosome 3 in epithelial tumors of different localizations] [Dissertation]. Moscow: FGUP "GosNIIGenetika"; 2010. 150 p. (in Russian).
55. Haraldson K, Kashuba VI, Dmitriev AA, Senchenko VN, Kudryavtseva AV, Pavlova TV, Braga EA, Pronina IV, Kondratov AG, Rynditch AV, Lerman MI, Zabarovsky ER. LRR3B gene is frequently epigenetically inactivated in several epithelial malignancies and inhibits cell growth and replication. *Biochimie.* 2012;94(5): 1151–7. doi: 10.1016/j.biochi.2012.01.019.
56. Singh RB, Amare Kadam PS. Investigation of tumor suppressor genes apart from VHL on 3p by deletion mapping in sporadic clear cell renal cell carcinoma (cRCC). *Urol Oncol.* 2013;31(7): 1333–42. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.012.
57. Gatto F, Nookaew I, Nielsen J. Chromosome 3p loss of heterozygosity is associated with a unique metabolic network in clear cell renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(9):E866–75. doi: 10.1073/pnas.1319196111.
58. Gordiyuk VV, Kondratov AG, Gerashchenko GV, Kashuba VI. Novel epigenetic markers of early epithelial tumor growth and prognosis. *Biopolym Cell.* 2013; 29(3):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00081B>.
59. Jain S, Wojdacz TK, Su YH. Challenges for the application of DNA methylation biomarkers in molecular diagnostic testing for cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(3):283–94. doi: 10.1586/erm.13.9.
60. Jerónimo C, Henrique R. Epigenetic biomarkers in urological tumors: a systematic review. *Cancer Lett.* 2014;342(2):264–74. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.026.
61. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gililand FD, Baylin SB, Herman JG, Belinsky SA. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res.* 2000;60(21):5954–8.
62. Mikeska T, Bock C, Do H, Dobrovic A. DNA methylation biomarkers in cancer: progress towards clinical implementation. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(5):473–87. doi: 10.1586/erm.12.45.
63. Hoque MO, Begum S, Topaloglu O, Jeronimo C, Mambo E, Westra WH, Califano JA, Sidransky D. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer. *Cancer Res.* 2004;64(15):5511–7.
64. Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Yan G, Rogers CG, Nicol TL, Nelson WG, Pavlovich CP. Molecular profiling and classification of sporadic renal cell carcinoma by quantitative methylation analysis. *Clin Cancer Res.* 2004;10(21):7276–83.
65. Ibanez de Caceres I, Dulaimi E, Hoffman AM, Al-Saleem T, Uzzo RG, Cairns P. Identification of novel target genes by an epigenetic reactivation screen of renal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(10):5021–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3365.

## Expression profiles and methylation genes in clear cell renal carcinoma

Braga E.A.<sup>1,2</sup> • Zhinzhilo T.A.<sup>3</sup> • Kolpakov A.V.<sup>4</sup> • Mikhaylenko D.S.<sup>2,5</sup> • Kushlinskii N.E.<sup>6</sup>

Renal cancer (RC) is a common malignancy of the genitourinary system. Clear cell renal cell carcinoma is the most common histological type of RC. In most cases diagnosis and prognosis of clear cell renal cell carcinoma are based on the results of instrumental tests, while search for novel molecular RC markers and their characterization remain relevant. Molecular genetic abnormalities accompanied with changes in gene expression underly the RC carcinogenesis; however, diagnostic panels of the expression markers of RC are still not widely used. This review represents the results of recent research in the area of gene expression markers of RC aimed to elaborate prognostic test systems.

Application of the NotI-microarray methodology allowed for identification of many novel genes associated with RC pathogenesis. The relationship of alterations of expression level and methylation of chromosome 3 genes with RC progression and metastasis has been shown. Based on this data, a diagnostic marker system for RC have been proposed with identification of expression and methylation profiles and novel markers, that is an urgent problem in modern urologic oncology.

**Key words:** renal cancer, clear cell renal carcinoma, gene expression, CpG-islands methylation

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557

**Braga Eleonora A.** – PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Laboratory of Genomics and Transcriptomics<sup>1,2</sup>

**Zhinzhilo Tat'yana A.** – MD, Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics<sup>3</sup>

**Kolpakov Andrey V.** – MD, Head of Department of Urology<sup>4</sup>

**Mikhaylenko Dmitry S.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pathology Anatomy with the Molecular Genetic Group<sup>2,5</sup>

**Kushlinskii Nikolay E.** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics<sup>6</sup>

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: biochimia@mtu-net.ru

<sup>1</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8 Baltiyskaya ul., Moscow, 125315, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115478, Russian Federation

<sup>3</sup>Medical and Rehabilitation Center; 3 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation

<sup>4</sup>V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital; 29 Moskovskaya ul., Tambov, 392000, Russian Federation

<sup>5</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51/1 3-ya Parkovaya ul., Moscow, 105425, Russian Federation

<sup>6</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation





# Мутации гена *SMARCB1* в опухолях различной локализации

Михайленко Д.С.<sup>1</sup> • Телешова М.В.<sup>2</sup> • Ефремов Г.Д.<sup>1</sup> • Алексеев Б.Я.<sup>1</sup>

В последние годы с помощью полноэкзомного секвенирования обнаружены мутации в генах, которые не являются по определению онкогенами или генами-супрессорами, но играют важную роль в канцерогенезе и кодируют белки, осуществляющие ремоделинг хроматина. Среди систем ремоделинга хроматина, функционирующих по аденозинтрифосфат(АТФ)-зависимому механизму, наибольшее внимание привлекает комплекс SWI/SNF. Комплекс состоит из каталитической АТФазы (SMARCA2/4), группы консервативных субъединиц (SMARCB1, SMARCC1/2) и вариантных субъединиц. Изменения в генах каждого из указанных компонентов были идентифицированы как мутации-драйверы в тех или иных опухолях человека. С точки зрения практической онкогенетики интересен ген *SMARCB1*, для которого характерны гено-фенотипические корреляции.

Герминальные инактивирующие мутации (инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания, делеции всего гена, нонсенс-мутации) приводят к развитию рабдоидных опухолей в почках и головном мозге у детей первых лет жизни или даже внутриутробно, характеризуются высокой злокачественностью (синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа – Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome 1; RTPS1). Если носитель мутации пережил четырехлетний возраст без манифестации RTPS1 с миссенс-мутацией или имеет мутацию в «горячей точке» первого или последнего экзона, то у него не будет рабдоидных опухолей, но после 20 лет может развиваться шванноматоз – множественные доброкачественные опухоли периферических нервов. Наконец, определенные точечные мутации в районе 8–9-го экзона могут вызвать синдром Коффина – Сириса,

характеризующийся умственной отсталостью и пороками развития, но без возникновения новообразований. В связи с этим большую роль играет аргументированное направление пациента на прямую ДНК-диагностику по каждой из описанных нозологических форм, исходя из соответствующих минимальных критериев, а также дальнейшее развитие технологий полногеномного и полноэкзомного секвенирования (next-generation sequencing – NGS), позволяющих полностью секвенировать не отдельные экзоны гена, а все гены-кандидаты заболеваний.

**Ключевые слова:** мутации *SMARCB1*, SWI/SNF-комплекс, рабдоидные опухоли, RTPS1, шванноматоз, синдром Коффина – Сириса

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567

**П**роцесс канцерогенеза неразрывно связан с приобретением активирующих мутаций в протоонкогенах и инактивирующих мутаций в генах-супрессорах. На определении этих мутаций основывается современная молекулярно-генетическая диагностика в онкологии, позволяющая подобрать эффективный таргетный препарат на поздних стадиях заболевания, формировать прогностические группы пациентов и проводить

дифференциальную диагностику некоторых типов опухолей [1]. Кроме мутаций, представляющих собой изменение последовательности нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в канцерогенезе происходит гиперметилирование 5'-регуляторных районов генов-супрессоров, которое традиционно рассматривается как отдельный класс эпигенетических онкомаркеров, связанных с компактизацией хроматина [2]. В последние годы в экспериментах с применением





полногеномного и полноэкзомного секвенирования (технологии NGS – next-generation sequencing) были обнаружены мутации-драйверы в генах, которые по определению не относятся к онкогенам или генам-супрессорам, но играют важную роль в канцерогенезе и кодируют белки, осуществляющие ремоделинг хроматина. Мутации в этих генах задействованы в развитии как наследственных, так и спорадических онкологических заболеваний, а их частоты встречаемости в опухолях сопоставимы с таковыми у мутаций в генах, непосредственно регулирующих клеточный цикл. Одни из генов ремоделинга хроматина (например, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1/2*) приобретают активирующие мутации, их механизм действия схож с аналогичными изменениями у онкогенов. В других генах происходят инактивирующие мутации,

способствующие подавлению экспрессии ряда модификаторов хроматина (в частности, *KDM6A*, *CREBBP*, *SETD2*, гены семейства *SMARCB1*) [3]. Среди многокомпонентных систем ремоделинга хроматина, функционирующих по аденозинтрифосфат(АТФ)-зависимому механизму, наиболее изучены мутации в генах, кодирующих компоненты комплекса *SWI/SNF*.

### Мутации в компонентах комплекса *SWI/SNF*

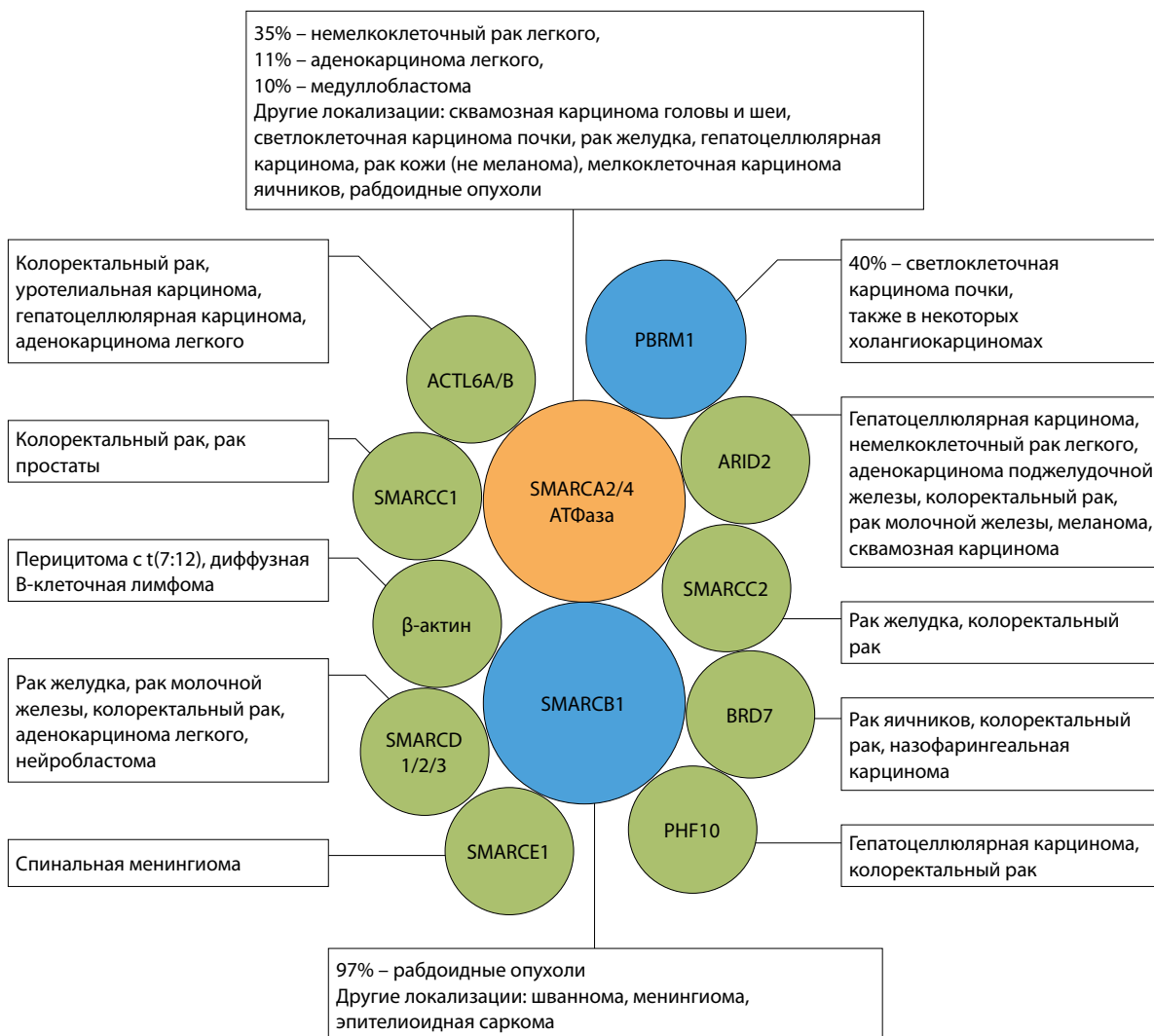
Комплекс *SWI/SNF* состоит из одной-двух каталитических АТФаз (*SMARCA2/BRM* или *SMARCA4/BRG1*), группы консервативных коровых субъединиц (как правило, *SMARCB1/SNF5*, *SMARCC1/BAF155*, *SMARCC2/BAF170*) и вариантных субъединиц. Различают два типа

**Михайленко Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел патологической анатомии с группой молекулярной генетики<sup>1</sup>  
✉ 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51/4, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 711 81 13. E-mail: dimserg@mail.ru

**Телешова Маргарита Викторовна** – мл. науч. сотр., отдел клинической онкологии<sup>2</sup>

**Ефремов Геннадий Дмитриевич** – канд. мед. наук, заведующий отделом патологической анатомии с группой молекулярной генетики<sup>1</sup>

**Алексеев Борис Яковлевич** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>



**Рис. 1.** Мутации компонентов PBAF-комплекса в опухолях у человека (оранжевым выделена каталитическая субъединица, синим – субъединицы с наиболее частыми и специфичными мутациями, зеленым – остальные компоненты комплекса)

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51/1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, Российская Федерация

SWI/SNF-комплексов: комплекс BAF, включающий субъединицы ARID1A/B, и комплекс PBAF, в котором присутствуют субъединицы ARID2 и PBRM [4]. Роль комплекса SWI/SNF в ремоделинге хроматина заключается в мобилизации нуклеосом и замещении гистоновых октамеров. Полагают, что инактивирующие мутации в генах комплекса SWI/SNF приводят к снижению плотности нуклеосом в промоторах генов, формированию транскрипционно-активных участков ДНК с атипичной локализацией и, следовательно, геномной нестабильности [5]. Согласно результатам работ с применением NGS, мутации хотя бы одного из компонентов комплекса SWI/SNF встречаются в 20% опухолей человека (встречаемость мутаций компонентов PBAF-комплекса в разных типах опухолей представлена на рис. 1). Большая часть мутаций в опухолях описана в генах, кодирующих консервативные субъединицы [4, 6]. В частности, инактивирующие мутации гена *ARID1A* (*BAF250a*) в гетерозиготном состоянии встречаются при аденокарциноме легкого, гепатоцеллюлярной карциноме, раке молочной железы, медуллобластоме и других опухолях. Интересно, что сайты связывания для интернализирующихся в ядро рецепторов локализованы у С-конца *ARID1A*. Этим можно объяснить преимущественное накопление клонов с мутацией *ARID1A* в гормоночувствительном раке молочной железы или яичников [4]. Точковые мутации в гене *PBRM1* (*BAF180*) встречаются в 40% случаев светлоклеточного рака почки, тем самым занимая второе место по частоте после мутаций *VHL* (60% случаев) в этом типе опухолей [7]. Мутации *VHL* являются ранним специфичным событием в развитии светлоклеточной карциномы почки и не связаны с клиническими характеристиками заболевания, тогда как мутации *PBRM1* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем наибольшее внимание привлекают гены семейства SMARC (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin), также известные как BRG1-ассоциированные факторы. Эти гены кодируют как АТФазные субъединицы (*SMARCA2*, *SMARCA4*), так и основные консервативные субъединицы (*SMARCB1*, *SMARCC1*, *SMARCC2*), варианты субъединицы (*SMARCE1*). Показана потеря гетерозиготности и биаллельные делеции *SMARCA2* и *SMARCA4* в различных опухолях. В частности, мутации *SMARCA4* обуславливают часть случаев рабдоидных опухолей без точковых мутаций *SMARCB1*. Кроме того, этот ген подвергается биаллельной инактивации в мелкоклеточной карциноме яич-

ников гиперкальциемического типа (SCCOHT). Герминальные мутации *SMARCE1* обнаружены в семьях с множественными менингиомами, спорадические – при раке молочной железы [4]. Однако для практической онкогенетики большее значение имеют мутации гена *SMARCB1*, которые встречаются в гепатобластоме, хордоме, менингиоме, шванноме, раке желудка, саркомах, а в рабдоидных опухолях этот ген инактивируется в соответствии с двухударной моделью Кнадсена более чем в 90% случаев [3]. В *SMARCB1* описаны как герминальные, так и соматические мутации, задействованные в канцерогенезе.

### Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям

Рабдоидные опухоли относятся к одним из наиболее злокачественных опухолей человека. Они встречаются преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста. Морфологически рабдоидные опухоли характеризуются присутствием недифференцированных клеток с эозинофильными цитоплазматическими включениями, увеличенным ядром и деконденсированным хроматином. Эти опухоли могут быть одиночными и развиваться вследствие соматических мутаций, а могут быть частью синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям (Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome – RTPS), который разделяют на два типа. Первый тип (RTPS1, OMIM 609322) связан с мутациями в гене *SMARCB1*, второй, более редкий (RTPS2, OMIM 613325) – с мутациями в гене *SMARCA4* [8]. Манифестация RTPS1 приходится на первые годы жизни. В некоторых случаях опухоли развиваются уже внутриутробно, при этом, как правило, наблюдают делеции *SMARCB1*. Их можно выявить с помощью сравнительной геномной гибридизации (Comparative Genomic Hybridization – CGH) или других методов анализа количества копий определенных районов хромосом [9]. Рабдоидные опухоли развиваются в почке, головном мозге, реже – в мягких тканях других локализаций [10]. Эти опухоли характеризуются агрессивным течением, при RTPS1 применяют комбинированный подход с использованием хирургического, химиотерапевтического или радиологического методов лечения. Выживаемость пациентов с рабдоидными опухолями оценивают на уровне 15–30% в зависимости от стадии заболевания [11]. Причина RTPS1 – герминальные мутации в гене *SMARCB1* (другие, более ранние и тривиальные названия этого гена: *INI1*, *SNF5*, *BAF47*), которые представлены небольшими делециями/



инсерциями со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутациями, протяженными делециями всего гена и фланкирующих его областей, в редких случаях – мутациями сплайсинга. Иными словами, описанные герминальные мутации являются инактивирующими мутациями *SMARCB1* [12]. У пациентов с рабдоидными опухолями всех локализаций на их долю приходится 35%. Среди герминальных мутаций около 70% составляют нонсенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга и небольшие делеции/инсерции в экзонах 2–7, остальные 30% – внутригенные делеции/дубликации экзонов и протяженные делеции всего гена [11, 13, 14]. Наибольшее количество герминальных мутаций *SMARCB1* относится к опухолям почки и головного мозга. Наименее характерны они для экстракраниальных локализаций, в этих случаях обнаруживают соматические мутации этого гена, которые в большинстве случаев не относятся к RTPS1. Рабдоидные опухоли при RTPS1, развивающиеся в головном мозге, зачастую называют атипичными тератоидными/рабдоидными опухолями (AT/RT). Эти опухоли составляют около 2% всех новообразований головного мозга у детей. При экстракраниальной локализации опухолей может возникнуть необходимость проведения дифференциального диагноза RTPS1 с онкологическими синдромами, которые вызваны мутациями в других генах. В частности, шванномы и менингиомы могут не только возникать вследствие герминальных мутаций *SMARCB1*, но и быть частью клинической картины нейрофиброматоза 2-го типа, вызываемого мутациями в гене *NF2* [4, 15]. Опухоли AT/RT в головном мозге могут возникать вследствие мутаций в гене *SMARCA4* (эти случаи RTPS2 можно рассматривать как генетическую гетерогенность синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям), менингиомы могут также возникать при синдроме Горлина (обусловлен мутациями в гене *PTCH*) [8, 15, 16]. Описана манифестация RTPS1 в виде рабдоидной опухоли вне головного мозга и почек, в частности, рабдоидной опухоли сердца у пациента с нонсенс-мутацией с.601C→T в *SMARCB1* [17]. Практически все пациенты с первично-множественными рабдоидными опухолями имеют герминальные мутации *SMARCB1*. Больные с RTPS1 и герминальными мутациями *SMARCB1* относительно пациентов с одиночными рабдоидными опухолями, несущими только соматические мутации этого гена, характеризуются более ранней манифестацией заболевания (средний возраст – 6 и 18 месяцев соответственно) и меньшей общей выживаемостью (7 и 29%) [13]. Как

правило, все эти мутации возникают *de novo*, что вполне объяснимо низкой продолжительностью жизни пациентов с RTPS1. Лишь в 6 случаях описан гонадный мозаицизм по мутациям *SMARCB1*. При этом рабдоидные опухоли развивались у нескольких sibсов в отсутствие мутации этого гена в ДНК из лейкоцитов периферической крови обоих родителей. В первую очередь это связано с отцовским гонадным мозаицизмом по внутригенным делециям *SMARCB1* [12].

Для исследования функции этого гена в модельных организмах была получена линия мышей с гетерозиготной делецией *Smarcb1*, которая демонстрировала фенотип, схожий с RTPS1. У таких мышей развивались злокачественные опухоли с рабдоидными клетками, однако они локализовались только в головном мозге, в почке же отсутствовали во всех случаях. Гомозиготные делеции *SMARCB1* приводили к эмбриональной летальности у мышей, что в очередной раз подтвердило важную роль этого гена в развитии млекопитающих. В экспериментах на клеточных культурах показаны по крайней мере 5 разных механизмов, с помощью которых реализуется потенциал мутаций *SMARCB1* как у генов-супрессоров опухолевого роста. Во-первых, восстановление экспрессии *SMARCB1* приводит к репрессии циклина D1/CDK4 и аресту клеточного цикла в точке G0/G1. Во-вторых, потеря *SMARCB1* активирует сигнальный путь Sonic Hedgehog через экспрессию генов-мишеней *GLI1* и *PTCH*, активирует сигнальный путь WNT/ $\beta$ -катенин, повышает экспрессию фактора E2F, мобилизует нуклеосомы в промоторах онкогенов, вступая в антагонистические отношения с белками группы Polycomb, затрудняющими ремоделинг хроматина [18].

Первичная диагностика рабдоидных опухолей основывается, как правило, на ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии и других инструментальных методах обследования пациента. Гистологический анализ сталкивается с выраженной морфологической гетерогенностью этих опухолей, которые могут быть представлены классическим, эпителиоидным, псевдопапиллярным, склерозирующим, лимфоматоидным и еще 10 вариантами, что требует высокой квалификации патолога. Выявление мутаций *SMARCB1* признано наиболее информативным методом определения рабдоидных опухолей, именно по результатам генетического теста можно окончательно поставить диагноз RTPS1. Вместе с тем поиск точковых мутаций во всех экзонах и фланкирующих их участков

вкпе с анализом протяженных делеций гена *SMARCB1* – довольно трудозатратный и дорогостоящий метод. С учетом того, что подавляющее большинство изменений *SMARCB1* при RTPS1 в опухолях представлены биаллельными мутациями типа “loss of function”, в качестве удобного диагностического метода до получения окончательного заключения врача – лабораторного генетика можно рассматривать иммуногистохимический анализ с антителами к *SMARCB1*. Этот метод также можно применять для изучения других опухолей с инактивацией *SMARCB1* (медуллобластомы, шванномы, хондро- и эпителиоидных сарком) [19]. В частности, отрицательное окрашивание на *SMARCB1* наблюдали в 90% дистальных эпителиоидных сарком, из которых 80% образцов несли гомозиготные делеции одноименного гена по данным флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH – fluorescence in situ hybridization) или мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (MLPA – multiplex ligation probes assay), что является характерной чертой этих опухолей, развивающихся в поверхностных мягких тканях [20, 21]. Помимо отрицательного окрашивания на *SMARCB1* для рабдоидных опухолей, в частности AT/RT, характерна диффузная позитивная окраска на виментин, общий цитокератин и негативная – на десмин, миогенин [22]. Кроме секвенирования, MLPA и анализа на гибридизационных SNP-микрочипах высокой плотности в качестве альтернативного метода выявления делеций *SMARCB1* в рабдоидных опухолях, позволяющего также обнаруживать транслокации в критическом районе 22q11.2, рассматривают FISH [14, 23]. Следует иметь в виду, что фенотипическое проявление мутации *SMARCB1* и ее пенетрантность может варьировать в разных случаях.

Описаны семьи с неполной пенетрантностью мутаций *SMARCB1*, когда у родителей развивался шванноматоз, а у ребенка – RTPS1. С одной стороны, в этих случаях возможно влияние неизвестных пока генов-модификаторов, с другой стороны, была предложена гипотеза о том, что если манифестация мутации *SMARCB1* не случится в первый год жизни ребенка, то пробанд имеет шанс пережить критический возраст для развития рабдоидных опухолей и впоследствии иметь лишь повышенный риск шванноматоза. Эти данные отражены в клинических рекомендациях, согласно которым ребенка, перенесшего удаление первой рабдоидной опухоли, обследуют каждые 3 месяца в первый год жизни, затем каждые 6 месяцев в возрасте от 1 до 4 лет, после чего прекращают целенаправленный скрининг

на рабдоидные опухоли [4, 11]. Вместе с тем остается открытым вопрос об отсутствии на момент постановки диагноза рабдоидных опухолей у пациентов с другими синдромами, обусловленными протяженной делецией 22q11.2 с вовлечением расположенного на ее дистальном участке *SMARCB1* [4]. Можно ожидать, что с увеличением числа анализов на базе NGS при точном картировании протяженных меж- и внутригенных делеций доля таких случаев будет возрастать.

В настоящее время, помимо общих баз данных о патологических мутациях человека (HGMD, COSMIC, ClinVar и т.п.), созданы специализированные ресурсы по рабдоидным опухолям, которые облегчают при RTPS1 интерпретацию гено-фенотипических корреляций. Это указывает на необходимость четкого следования минимальным диагностическим критериям при постановке предварительного диагноза и направлении на молекулярно-генетическую диагностику по поводу возможной экстракраниальной манифестации RTPS1. В соответствии с клиническими рекомендациями целесообразно проводить генетическую диагностику с целью поиска мутаций *SMARCB1* у ребенка с рабдоидной опухолью почки или головного мозга, в том числе при первично-множественных опухолях и при подтвержденной мутации – у его родителей; также анализ надо проводить пациентам со шванноматозом при отрицательном результате теста на мутации генов *NF1/2* [10].

### Мутации *SMARCB1* при шванноматозе

Шванноматоз – заболевание, характеризующееся образованием множественных доброкачественных опухолей, происходящих из клеток оболочки периферических нервов. Его манифестация происходит в основном после 20 лет. Множественные опухоли периферических нервов могут быть составной частью нескольких наследственных заболеваний, прежде всего, нейрофиброматоза 1-го типа, обусловленного мутациями гена *NF1* и сопровождающегося развитием множественных нейрофибром. Для другого заболевания – нейрофиброматоза 2-го типа (мутации в гене *NF2*) – характерны множественные вестибулярные, кожные, спинальные и периферические шванномы [4, 10]. Собственно, шванноматоз представляет собой отдельное от нейрофиброматоза заболевание, при котором развиваются множественные шванномы черепных, спинальных и периферических нервов, но, как правило, отсутствуют вестибулярные и интрадермальные шванномы (описан лишь один





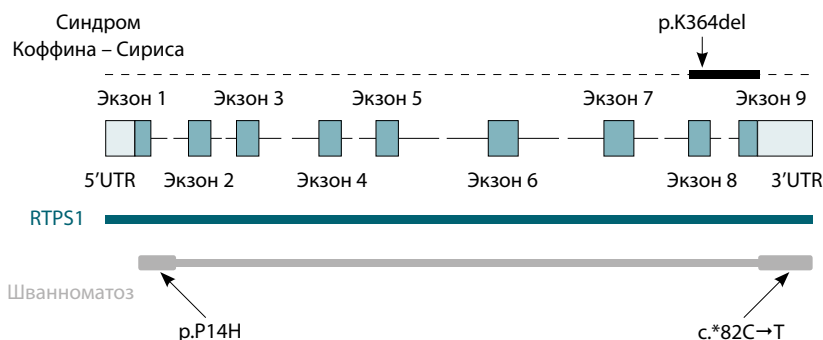
случай вестибулярной шванномы при герминальной мутации p.W131X в *SMARCB1* [10, 24, 25]. По разным данным, около 45% пациентов с семейным и 9% со спорадическим шванноматозом имеют герминальные мутации *SMARCB1*. В отличие от инактивирующих мутаций при *RTPS1*, при шванноматозе чаще встречаются миссенс-мутации и сплайсинговые мутации [4, 10, 26]. Из них наиболее частыми являются мутации с.41C→A (p.P14H) в экзоне 1 и с.\*82C→T в 3'-нетранслируемой области, причем в популяциях разного этнического происхождения [24, 27]. Эти две позиции вполне можно назвать «горячими точками» мутагенеза *SMARCB1* при семейном и спорадическом шванноматозе [28]. Возможно, эти мутации относятся к типу “gain of function” и позволяют их носителю пройти необходимые стадии развития при сохраненной активности белка *SMARCB1* как одного из регуляторов пролиферации без развития рабдоидных опухолей в раннем детстве, их действие проявляется фенотипически лишь у взрослых при накоплении дополнительных соматических мутаций [24]. Показано, что миссенс-мутации *SMARCB1* при шванноматозе, как правило, не препятствуют образованию сплайсированной мРНК и белкового продукта, зрелый *SMARCB1* с этими мутациями сохраняет такую важную активность, как репрессия циклина D, которая всегда утрачивается вследствие инактивирующих мутаций при *RTPS1* [29]. На онкогенный потенциал мутаций могут влиять также особенности сплайсинга разных изоформ мРНК *SMARCB1*, которые насчитывают 8 вариантов. Из них наиболее распространены изоформа 1 с полноразмерным экзоном 2 (139 п.н.) и изоформа 2 с укороченным экзоном 2 (112 п.н.). Описан случай шванноматоза с мутацией сдвига рамки считывания с.207\_208dupTA, которая не влияет на изоформу 2 и, видимо, поэтому не в полной мере инактивирует несущий ее аллель [30]. В опухолях при инактивации второго аллеля *SMARCB1* в результате делеции зачастую в делетируемую область попадает и ген *NF2*, который локализован на 22-й хромосоме в непосредственной близости от *SMARCB1*. Высказывается предположение о синергичном действии этих двух aberrаций в развитии шванном, механизм которого условно был назван «4 aberrации/3 шага»: герминальная мутация *SMARCB1* + соматическая мутация *NF2* + потеря гетерозиготности участка 22-й хромосомы с делецией нормальных аллелей *SMARCB1* и *NF2* [10, 31]. Помимо шванном у 5% пациентов со шванноматозом присутствуют менингиомы (для сравнения: при

нейрофиброматозе 2-го типа менингиомы есть у 50% пациентов). Шванномы могут также возникать при мутациях в гене *LZTR1*, есть данные о том, что до 80% пациентов с отрицательным результатом теста на мутации в *NF2* и *SMARCB1* при наличии семейного шванноматоза несут герминальные мутации *LZTR1* [24]. В единичных случаях шванноматоз сочетается со злокачественными новообразованиями, например, с лейомиосаркомой у пациента с мутацией сайта сплайсинга с.1118G→A [31]. Тем не менее основным генетическим тестом при выраженном шванноматозе и отсутствии вестибулярных шванном является секвенирование кодирующей части *SMARCB1*.

### Герминальные мутации *SMARCB1* при синдроме Коффина – Сириса

Определенные мутации в генах компонентов SWI/SNF-комплекса обуславливают возникновение не семейных и спорадических онкологических заболеваний, а других синдромов, не связанных с развитием опухолей. Мутации *SMARCA2* вызывают синдром Николайдеса – Барайцера (тяжелая умственная отсталость с нарушением речи, судороги, невысокий рост, брахидактилия, расширенные дистальные фаланги, редкие волосы), мутации *ARID1B* – неспецифическую умственную отсталость (задержка развития, нарушение слуха, микроцефалия). Однако большая часть неканцерогенных герминальных мутаций в генах компонентов SWI/SNF-комплекса связана с развитием синдрома Коффина – Сириса (OMIM 135900). Его характерная черта – умственная отсталость различной степени выраженности, имеются также факультативные признаки; средний возраст постановки диагноза синдрома Коффина – Сириса – 9 лет. Мутации *SMARCB1* вызывают классический тип синдрома с грубыми чертами лица и дисплазией пальцев/ногтей, *SMARCA4* – без лицевых аномалий, но с дисплазией пальцев/ногтей, *SMARCE1* – классический синдром Коффина – Сириса, как при мутациях *SMARCB1*, *ARID1A* – наиболее выраженные случаи классического типа (при мутациях сдвига рамки считывания и нонсенс-мутациях), *ARID1B* – мягкий вариант без лицевых аномалий со слабо выраженной дисплазией пальцев/ногтей, но с главной чертой этого синдрома – умственной отсталостью [32]. Скрининг на мутации в генах SWI/SNF-комплекса показал, что 80% пациентов с синдромом Коффина – Сириса несут герминальную мутацию в одном из них [6]. К настоящему времени описаны 109 пациентов с мутациями в 6 генах комплекса SWI/SNF, частоты которых





**Рис. 2.** Локализация точковых мутаций в гене *SMARCB1* при различных заболеваниях (пояснения в тексте)

распределены следующим образом: *SMARCB1* – 12%, *SMARCA4* – 11%, *SMARCE1* – 2%, *ARID1A* – 8%, *ARID1B* – 65% и *PHF6* – 2% [33]. Несмотря на то что чаще всего мутации обнаруживали в гене *ARID1B*, классический тип синдрома Коффина – Сириса связан в первую очередь с мутациями *SMARCB1*. Кроме того, если в других перечисленных генах не наблюдали «горячие точки» мутагенеза, то все мутации *SMARCB1* при синдроме Коффина – Сириса локализованы в 8–9-м экзонах, кодирующих С-конец белка, рядом с консервативной последовательностью SNF5-домена. Самой частой мутацией независимо от популяционной принадлежности является p.K364del [32, 33]. Именно поэтому *SMARCB1* при синдроме Коффина – Сириса представляет собой удобную мишень для прямой ДНК-диагностики. Идентифицированные как причина синдрома Коффина – Сириса мутации *SMARCB1* не задействованы в канцерогенезе (за очень редкими исключениями: в одном случае с миссенс-мутацией в экзоне 9 гена *SMARCB1* пациент с синдромом Коффина – Сириса имел также шванноматоз, мутация p.Arg377His однажды была найдена как соматическая мутация в менингиоме) [4, 33]. Мутации при синдроме Коффина – Сириса в очередной раз демонстрируют плеiotропное действие гена *SMARCB1*, осуществляющего одну из важных биологических функций – ремоделинг хроматина.

### Заключение

Канцерогенез – сложный многоступенчатый процесс, который связан с изменением функции сотен ключевых онкогенов и генов-супрессоров. Таки или иначе, эти гены участвуют в регуляции клеточного цикла и контроле пролиферации. Кроме непосредственных регуляторов на способность клетки к делению оказывают влияние факторы, управляющие ремоделингом хроматина, от них зависит формирование транскрипционно-активной

структуры хроматина, открытость ДНК для воздействия регуляторных факторов и рекомбинации. Среди факторов ремоделинга хроматина важную роль играет SWI/SNF-комплекс, мобилирующий нуклеосомы и участвующий в регуляции структуры и функции участков генома практически на всех этапах онтогенеза. В связи с этим неудивительно, что соматические мутации в генах, кодирующих компоненты комплекса SWI/SNF, обнаружены практически во всех опухолях у человека, а герминальные мутации этих генов становятся причиной ряда наследственных заболеваний и синдромов. Ген *SMARCB1*, кодирующий одну из коровых единиц SWI/SNF-комплекса, интересен для практической онкогенетики тем, что для него характерны гено-фенотипические корреляции (рис. 2). Герминальные инактивирующие мутации (небольшие инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания, протяженные делеции нескольких экзонов или всего гена, нонсенс-мутации), частоты встречаемости которых распределены равномерно по всему гену, приводят к развитию рабдоидных опухолей в почках и головном мозге у детей первых лет жизни, характеризуются высокой злокачественностью (синдром RTPS1). Если носитель мутации пережил четырехлетний возраст без манифестации RTPS1 или имеет миссенс-мутацию, мутацию в нетранслируемой области, особенно в «горячей точке» первого или последнего экзона, то у него не будет рабдоидных опухолей, но после 20 лет может развиться шванноматоз. Наконец, точковые мутации в 8–9-м экзонах могут вызвать синдром Коффина – Сириса, характеризующийся умственной отсталостью и пороками развития, но без возникновения новообразований. Все это ярко иллюстрирует плеiotропное действие гена, вовлеченного в работу такого важного клеточного механизма, как ремоделинг хроматина. С точки зрения лабораторной диагностики существенным представляется аргументированное направление пациента на прямую ДНК-диагностику по каждой из описанных нозологических форм, исходя из соответствующих минимальных критериев, а также дальнейшего развитие NGS-технологий, позволяющих полностью секвенировать не экзоны одного гена, а все гены-кандидаты заболевания. Возможно, в ближайшем будущем таргетное ресеквенирование панели генов ремоделинга хроматина, имеющих клинически значимые мутации, станет такой же рутинной задачей, как уже стало NGS-секвенирование с помощью готовых панелей основных онкогенов и генов-супрессоров. ©



## Литература

- Tan D, Lynch HT, editors. Principles of molecular diagnostics and personalized cancer medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 968 p.
- Михайленко ДС, Залетаев ДВ. Молекулярно-генетическая диагностика в онкоурологии. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2013. 64 с.
- Roy DM, Walsh LA, Chan TA. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell*. 2014;5(4): 265–96. doi: 10.1007/s13238-014-0031-6.
- Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):350–66. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
- Lu P, Roberts CW. The SWI/SNF tumor suppressor complex: Regulation of promoter nucleosomes and beyond. *Nucleus*. 2013;4(5):374–8. doi: 10.4161/nucl.26654.
- Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(9):849–55. doi: 10.1093/jjco/hyt101.
- Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalgliesh GL, Galapaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011;469(7331):539–42. doi: 10.1038/nature09639.
- Witkowski L, Lalonde E, Zhang J, Albrecht S, Hamel N, Cavallone L, May ST, Nicholson JC, Coleman N, Murray MJ, Tauber PF, Huntsman DG, Schönberger S, Yandell D, Hasselblatt M, Tischkowitz MD, Majewski J, Foulkes WD. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol*. 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
- Negahban S, Nagel I, Soleimanpour H, Aledavood A, Bagheri N, Paydar M, Daneshbod K, Hasselblatt M, Gesk S, Siebert R, Daneshbod Y. Prenatal presentation of a metastasizing rhabdoid tumor with homozygous deletion of the SMARCB1 gene. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):e688–91. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9735.
- Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.
- Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
- Gigante L, Paganini I, Frontali M, Ciabattoni S, Sangiuolo FC, Papi L. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by SMARCB1 constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer*. 2016;15(1):123–6. doi: 10.1007/s10689-015-9836-6.
- Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, Reynaud S, Dufour C, Doz F, André N, Stephan JL, Pérel Y, Oberlin O, Orbach D, Bergeron C, Rialland X, Fréneaux P, Ranchere D, Figarella-Branger D, Audry G, Puget S, Evans DG, Pinas JC, Capra V, Mosseri V, Coupier I, Gauthier-Villars M, Pieron G, Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res*. 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
- Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.
- Johansson G, Andersson U, Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol*. 2016;55(4):401–11. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107190.
- Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U, Kreuz M, Leuschner I, Martin Subero JJ, Obser T, Oyen F, Vater I, Siebert R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
- Bartelheim K, Sumerauer D, Behrends U, Kodedova D, Kucera F, Leuschner I, Neumayer P, Oyen F, Rübke C, Siebert R, Schneppenheim R, Seeringer A, Vasovcak P, Frühwald MC. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet*. 2014;207(9):379–83. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005.
- Kim KH, Roberts CW. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet*. 2014;207(9):365–72. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.004.
- Margol AS, Judkins AR. Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors. *Cancer Genet*. 2014;207(9):358–64. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.07.004.
- Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, Ribeiro A, Singer S, Italiano A, Neuville A, Houlier A, Chibon F, Coindre JM, Antonescu CR. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(6):475–86. doi: 10.1002/gcc.22159.
- Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR, Judkins AR, Biegel JA. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol*. 2013;26(3):385–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.175.
- Bruggers CS, Bleyl SB, Pysher T, Barnette P, Afify Z, Walker M, Biegel JA. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1026–31. doi: 10.1002/pbc.22757.
- Bahrami A, Lee S, Caradine KD, Raimondi SC, Folpe AL. SMARCB1 deletion by a complex three-way chromosomal translocation in an extrarenal malignant rhabdoid tumor. *Cancer Genet*. 2014;207(9):437–40. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.08.002.
- Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Eaton H, Evans DG. SMARCB1 mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid tumors. *Cancer Genet*. 2014;207(9):373–8. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.001.
- Wu J, Kong M, Bi Q. Identification of a novel germline SMARCB1 nonsense mutation in a family manifesting both schwannomatosis and unilateral vestibular schwannoma. *J Neurooncol*. 2015;125(2):439–41. doi: 10.1007/s11060-015-1918-7.
- Rousseau G, Noguchi T, Bourdon V, Sobol H, Olschwang S. SMARCB1/INI1 germline mutations contribute to 10% of sporadic schwannomatosis. *BMC Neurol*. 2011;11:9. doi: 10.1186/1471-2377-11-9.
- Asai K, Tani S, Mineharu Y, Tsurusaki Y, Imai Y, Agawa Y, Iwaki K, Matsumoto N, Sakai N. Familial schwannomatosis with a germline mutation of SMARCB1 in Japan. *Brain Tumor Pathol*. 2015;32(3):216–20. doi: 10.1007/s10014-015-0213-9.
- Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Rustad CF, Woods CG, Leschziner GD, Ferner RE, Evans DG. Frequency of SMARCB1 mutations in familial and sporadic schwannomatosis. *Neurogenetics*. 2012;13(2):141–5. doi: 10.1007/s10048-012-0319-8.
- Smith MJ, Walker JA, Shen Y, Stemmer-Rachamimov A, Gusella JF, Plotkin SR. Expression of SMARCB1 (INI1) mutations in familial schwannomatosis. *Hum Mol Genet*. 2012;21(24):5239–45. doi: 10.1093/hmg/dd370.
- Melean G, Velasco A, Hernández-Imaz E, Rodríguez-Álvarez FJ, Martín Y, Valero A, Hernández-Chico C. RNA-based analysis of two SMARCB1 mutations associated with familial schwannomatosis with meningio-



- mas. Neurogenetics. 2012;13(3):267–74. doi: 10.1007/s10048-012-0335-8.
31. Paganini I, Sestini R, Cacciatore M, Capone GL, Candita L, Paolello C, Sbaraglia M, Dei Tos AP, Rossi S, Papi L. Broadening the spectrum of SMARCB1-associated malignant tumors: a case of uterine leiomyosarcoma in a patient with schwannomatosis. *Hum Pathol.* 2015;46(8):1226–31. doi: 10.1016/j.humpath.2015.04.008.
- ## References
1. Tan D, Lynch HT, editors. Principles of molecular diagnostics and personalized cancer medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 968 p.
2. Mikhaylenko DS, Zaletaev DV. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika v onkurologii [Molecular genetic diagnostics in urologic oncology]. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2013. 64 p. (in Russian).
3. Roy DM, Walsh LA, Chan TA. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell.* 2014;5(4):265–96. doi: 10.1007/s13238-014-0031-6.
4. Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):350–66. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
5. Lu P, Roberts CW. The SWI/SNF tumor suppressor complex: Regulation of promoter nucleosomes and beyond. *Nucleus.* 2013;4(5):374–8. doi: 10.4161/nucl.26654.
6. Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(9):849–55. doi: 10.1093/jjco/hyt101.
7. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalglish GL, Galappaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature.* 2011;469(7331):539–42. doi: 10.1038/nature09639.
8. Witkowski L, Lalonde E, Zhang J, Albrecht S, Hamel N, Cavallone L, May ST, Nicholson JC, Coleman N, Murray MJ, Tauber PF, Huntsman DG, Schönberger S, Yandell D, Hasselblatt M, Tischkowitz MD, Majewski J, Foulkes WD. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol.* 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
9. Negahban S, Nagel I, Soleimanpour H, Aladavood A, Bagheri N, Paydar M, Daneshbod K, Hasselblatt M, Gesk S, Siebert R, Daneshbod Y. Prenatal presentation of a metastasizing rhabdoid tumor with homozygous deletion of the SMARCB1 gene. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):e688–91. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9735.
10. Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.
11. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
12. Gigante L, Paganini I, Frontali M, Ciabattini S, Sangiuolo FC, Papi L. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by SMARCB1 constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer.* 2016;15(1):123–6. doi: 10.1007/s10689-015-9836-6.
13. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, Reynaud S, Dufour C, Doz F, André N, Stephan JL, Pérel Y, Oberlin O, Orbach D, Bergeron C, Rialland X, Fréneaux P, Ranchere D, Figarella-Branger D, Audry G, Puget S, Evans DG, Pinas JC, Capra V, Mosseri V, Coupier I, Gauthier-Villars M, Pieron G, Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res.* 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
14. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(1):7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.
15. Johansson G, Andersson U, Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol.* 2016;55(4):401–11. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107190.
16. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U, Kreuz M, Leuschner I, Martin Subero JI, Obser T, Oyen F, Vater I, Siebert R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
17. Bartelheim K, Sumerauer D, Behrends U, Kodetova D, Kucera F, Leuschner I, Neumayer P, Oyen F, Rube C, Siebert R, Schneppenheim R, Seeringer A, Vasovcak P, Frühwald MC. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet.* 2014;207(9):379–83. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005.
18. Kim KH, Roberts CW. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet.* 2014;207(9):365–72. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.004.
19. Margol AS, Judkins AR. Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors. *Cancer Genet.* 2014;207(9):358–64. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.07.004.
20. Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, Ribeiro A, Singer S, Italiano A, Neuville A, Houlier A, Chibon F, Coindre JM, Antonescu CR. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(6):475–86. doi: 10.1002/gcc.22159.
21. Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR, Judkins AR, Biegel JA. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol.* 2013;26(3):385–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.175.
22. Bruggers CS, Bleyl SB, Pysher T, Barnette P, Afify Z, Walker M, Biegel JA. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(7):1026–31. doi: 10.1002/pbc.22757.
23. Bahrami A, Lee S, Caradine KD, Raimondi SC, Folpe AL. SMARCB1 deletion by a complex three-way chromosomal translocation in an extrarenal malignant rhabdoid tumor. *Cancer Genet.* 2014;207(9):437–40. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.08.002.
24. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Eaton H, Evans DG. SMARCB1 mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid



- tumors. *Cancer Genet.* 2014;207(9):373–8. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.001.
25. Wu J, Kong M, Bi Q. Identification of a novel germline SMARCB1 nonsense mutation in a family manifesting both schwannomatosis and unilateral vestibular schwannoma. *J Neurooncol.* 2015;125(2):439–41. doi: 10.1007/s11060-015-1918-7.
26. Rousseau G, Noguchi T, Bourdon V, Sobol H, Olschwang S. SMARCB1/INI1 germline mutations contribute to 10% of sporadic schwannomatosis. *BMC Neurol.* 2011;11:9. doi: 10.1186/1471-2377-11-9.
27. Asai K, Tani S, Mineharu Y, Tsurusaki Y, Imai Y, Agawa Y, Iwaki K, Matsumoto N, Sakai N. Familial schwannomatosis with a germline mutation of SMARCB1 in Japan. *Brain Tumor Pathol.* 2015;32(3):216–20. doi: 10.1007/s10014-015-0213-9.
28. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Rustad CF, Woods CG, Leschziner GD, Ferner RE, Evans DG. Frequency of SMARCB1 mutations in familial and sporadic schwannomatosis. *Neurogenetics.* 2012;13(2):141–5. doi: 10.1007/s10048-012-0319-8.
29. Smith MJ, Walker JA, Shen Y, Stemmer-Rachamimov A, Gusella JF, Plotkin SR. Expression of SMARCB1 (INI1) mutations in familial schwannomatosis. *Hum Mol Genet.* 2012;21(24):5239–45. doi: 10.1093/hmg/dds370.
30. Melean G, Velasco A, Hernández-Imaz E, Rodríguez-Álvarez FJ, Martín Y, Valero A, Hernández-Chico C. RNA-based analysis of two SMARCB1 mutations associated with familial schwannomatosis with meningiomas. *Neurogenetics.* 2012;13(3):267–74. doi: 10.1007/s10048-012-0335-8.
31. Paganini I, Sestini R, Cacciatore M, Capone GL, Candita L, Paoletto C, Sbaraglia M, Dei Tos AP, Rossi S, Papi L. Broadening the spectrum of SMARCB1-associated malignant tumors: a case of uterine leiomyosarcoma in a patient with schwannomatosis. *Hum Pathol.* 2015;46(8):1226–31. doi: 10.1016/j.humpath.2015.04.008.
32. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(6):1221–37. doi: 10.1002/ajmg.a.35933.
33. Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):262–75. doi: 10.1002/ajmg.c.31407.

## Mutations of the *SMARCB1* gene in human cancers

Mikhaylenko D.S.<sup>1</sup> • Teleshova M.V.<sup>2</sup> • Efremov G.D.<sup>1</sup> • Alekseev B.Y.<sup>1</sup>

In the recent years, the full exome sequencing helped to reveal a set of mutations in the genes that are not oncogenes or tumor suppressor genes by definition, but play an important role in carcinogenesis and encode proteins involved in chromatin remodeling. Among chromatin remodeling systems, which operate through the ATP-dependent mechanism, the complex SWI/SNF attracts the great attention. The complex consists of the catalytic ATPase (SMARCA2/4), a group of conservative core subunits (SMARCB1, SMARCC1/2), and variant subunits. Abnormalities in the genes coding for each of these components have been identified as driver mutations in various human tumors. The *SMARCB1* gene is of interest for practical oncogenetics, with its typical genotype-phenotype correlations. Germinal inactivating mutations (frameshift insertions/deletions, full deletions of the gene, nonsense mutations) lead to development of rhabdoid tumors in the kidneys and the brain in children in their first years of life, or even in utero. These tumors are highly malignant (Rhabdoid Tumor Predisposition

Syndrome 1 – RTPS1). If a mutation carrier survives his/hers four years of life without manifestation RTPS1 with a missense mutation or has the mutation in the "hot spot" of the first or the last exon, then he/she will not develop rhabdoid tumors, but after 20 years of life, schwannomatosis may develop as multiple benign tumors of peripheral nerves. Finally, some point mutations in the exons 8–9 can result in Coffin-Siris syndrome characterized by mental retardation and developmental disorders, but no neoplasms. In this regard, rational referral of patients for direct DNA diagnostics of each of the described disease entities plays an important role, based on respective minimal criteria, as well as necessity of further development of NGS technologies (full genome and full exome sequencing) that are able to sequence not only individual exons, but all candidate genes of the disorders.

**Key words:** *SMARCB1* mutation, SWI/SNF complex, rhabdoid tumor, RTPS1, schwannomatosis, Coffin-Siris syndrome

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567

**Mikhaylenko Dmitry S.** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Pathology Anatomy with the Molecular Genetic Group<sup>1</sup>

✉ 51/4 3-ya Parkovaya ul., Moscow, 105425, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 711 81 13. E-mail: dimserg@mail.ru

**Teleshova Margarita V.** – MD, Research Fellow, Department of Clinical Oncology<sup>2</sup>

**Efremov Gennady D.** – MD, PhD, Head of Department of Pathology Anatomy with the Molecular Genetic Group<sup>1</sup>

**Alekseev Boris Y.** – MD, PhD, Professor, Deputy Director<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51/1 3-ya Parkovaya ul., Moscow, 105425, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1 Samory Mashela ul., Moscow, 117997, Russian Federation





# Новообразования при акромегалии

Чих И.Д.<sup>1</sup> • Триголосова И.В.<sup>1</sup> • Древаль А.В.<sup>1</sup> • Триголосов А.В.<sup>2</sup>

**Чих Ирина Дмитриевна** – заведующая отделением терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

**Триголосова Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (903) 199 17 79.

E-mail: trigolosova\_ira@mail.ru

**Древаль Александр Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Триголосов Аркадий Вячеславович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения радиохирургии<sup>2</sup>

Акромегалия – редкое заболевание, характеризующееся повышенной секрецией соматотропного гормона, что наиболее часто обусловлено наличием аденомы гипофиза. Отсутствие своевременного лечения акромегалии ведет к преждевременной смерти больных, связанной с повышением частоты развития острых сердечно-сосудистых осложнений, апноэ сна, метаболических нарушений и злокачественных новообразований. Частота злокачественных новообразований при акромегалии составляет от 4,5 до 25% (при этом механизмы их развития имеют ряд отличительных особенностей), в 9–50% случаев они становятся причиной гибели пациентов. При акромегалии общая смертность и смертность от онкологических заболеваний коррелирует с активностью заболевания. Установлена прямая зависимость между

высоким уровнем инсулиноподобного ростового фактора 1 крови и риском развития злокачественных опухолей. У больных акромегалией наиболее часто встречаются злокачественные новообразования толстого кишечника (1–20%) и щитовидной железы (7,8–11%). В обзоре литературы отражены результаты эпидемиологических исследований злокачественных новообразований, а также некоторые аспекты их патогенеза у больных акромегалией.

**Ключевые слова:** акромегалия, злокачественные новообразования, инсулиноподобный ростовой фактор 1, соматотропный гормон, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак молочной железы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

**А**кромегалия – редкое заболевание, характеризующееся повышением секреции соматотропного гормона (СТГ), чаще всего аденомой гипофиза. Распространенность акромегалии оценивается в 50–70 случаев на 1 млн. Заболевание обычно развивается постепенно, в течение нескольких лет и даже десятилетий, в связи с чем диагностируется на развернутых стадиях клинических проявлений, то есть достаточно поздно, на фоне уже далеко зашедших сердечно-сосудистых и других осложнений. В результате это приводит к преждевременной смерти больных вследствие острых сердечно-сосудистых осложнений, апноэ сна,

метаболических нарушений и неопластических процессов, частота развития которых при акромегалии повышена [1–5]. Несмотря на совершенствование хирургических и медикаментозных методов лечения, риск преждевременной смерти при акромегалии повышен (1,6–2,14) [6, 7].

## Эпидемиология злокачественных новообразований при акромегалии

По данным ретроспективных исследований, в 9–50% случаев причиной смерти больных акромегалией являются злокачественные новообразования и их осложнения (в среднем 24% среди 5024 больных) [5, 7–19]. При акромегалии общая





смертность и смертность от онкологических заболеваний коррелирует с активностью заболевания [13–16, 20–22]. Смертность обычно не выше среднепопуляционной, если проведенное лечение нормализует уровень СТГ, в то время как на фоне повышенного уровня СТГ (активная акромегалия) риск смерти увеличен [12–17, 23]. При исследовании большой когорты больных акромегалией (1362), несмотря на то что общий уровень смертности не был увеличен, относительный риск смерти при наличии колоректального рака составил 2,47 (доверительный интервал (ДИ) 1,31–4,22), а в случае рака молочной железы – 1,6 (ДИ 0,85–2,77). У больных акромегалией, у которых уровень СТГ превышал норму и был при этом выше 10 нг/мл, относительный риск смерти от злокачественных новообразований возрастал до 1,81 (ДИ 1,13–2,74) [16].

При акромегалии установлен повышенный риск развития (в 1,5–4 раза) злокачественных опухолей различных органов, включая щитовидную железу, пищеварительный тракт, головной мозг, почки, молочные железы и предстательную

железу [10–20, 24–30]. Распространенность злокачественных новообразований представлена на рис. 1 [10, 16, 23, 24, 26, 27, 29–35].

Впервые распространенность неоплазий при акромегалии была оценена Р. Mustacchi и М.В. Shimkin в период с 1937 по 1955 г. среди 223 больных акромегалией; частота опухолей незначительно превышала популяционную (13 случаев по сравнению с 10 соответственно) [26].

В 1982 г. I. Klein и соавт. опубликовали данные о выявлении 11 случаев злокачественных новообразований, включая 4 случая рака толстой кишки, среди 44 больных акромегалией [27]. J.D. Nabarro (1987) отметил более высокую распространенность злокачественных новообразований среди больных акромегалией женщин по сравнению с контрольной группой, причем в основном за счет развития рака молочных желез, тогда как различий в распространенности злокачественных новообразований в группе мужчин с акромегалией не было [10]. J.E. Brunner и соавт. (1990) установили, что при акромегалии из всех видов злокачественных опухолей

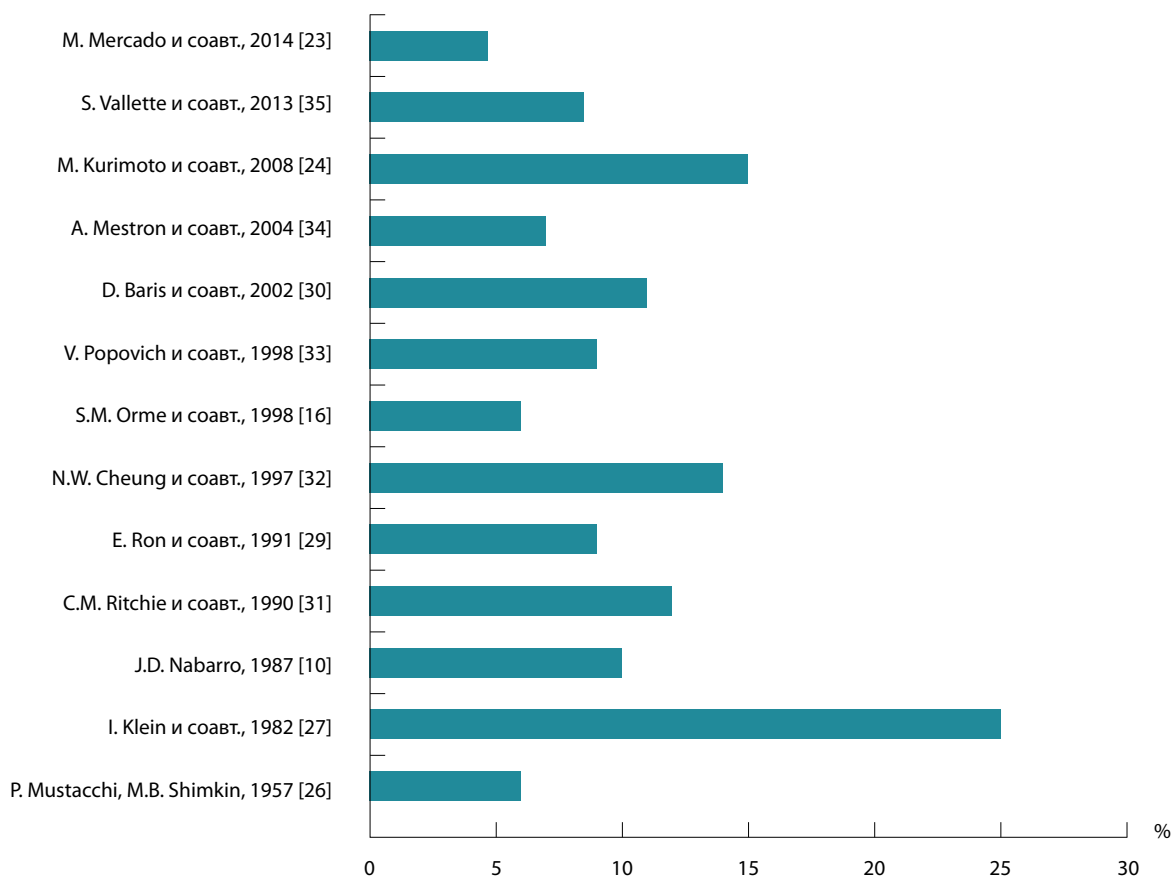


Рис. 1. Распространенность злокачественных новообразований при акромегалии

только риск развития рака толстой кишки выше, чем в популяции, причем в 4,7 раза [28]. Позже, в 1998 г., S.M. Orme и соавт. среди довольно обширной когорты больных акромегалией (1239 человек) не выявили повышенного риска развития злокачественных новообразований (относительный риск (ОР) составил 0,76, ДИ 0,6–0,96), так же как и рака толстой кишки (1,68, ДИ 0,87–2,93) [16].

В 1991 г. E. Ron и соавт. опубликовали результаты обследования 1041 пациента мужского пола с акромегалией. После исключения из анализируемого материала 87 случаев рака, дебютировавшего до начала акромегалии, осталось 116 случаев злокачественных новообразований, включая 13 – рака толстой кишки. Эти данные сравнили с распространенностью злокачественных новообразований среди 3,7 млн человек, обращавшихся в госпиталь по любому поводу. У больных акромегалией ОР злокачественных новообразований превышал популяционный показатель (для всех видов злокачественных новообразований ОР составил 1,6, для рака кишечника – 3,08) [29].

В когортном исследовании D. Baris и соавт. (2002) показали увеличение риска развития злокачественных новообразований среди 1634 больных акромегалией, проживающих в Швеции и Германии, по сравнению с популяцией. Оказалось, что при акромегалии увеличен риск развития рака органов пищеварительной системы (ОР 2,1, ДИ 1,6–2,7), тонкой кишки (ОР 6, ДИ 1,2–17,4), толстой кишки (ОР смерти 2,6, ДИ 1,3–3,8), прямой кишки (ОР 2,5, ДИ 1,3–4,2), головного мозга (ОР 2,7, ДИ 1,2–5), щитовидной железы (ОР смерти 3,7, ДИ 1,8–10,9), почек (ОР 3,2, ДИ 1,6–5,5) и костей (ОР 13,8, ДИ 1,7–50) [30].

В работе A. Colao и соавт. (2004) частота развития злокачественных новообразований у больных акромегалией составила 10,3%, при этом распространенность колоректального рака и рака щитовидной железы была значительно выше, чем в популяции [36].

Таким образом, в большинстве исследований выявлено увеличение онкологической заболеваемости у больных акромегалией. Наиболее часто при акромегалии встречаются новообразования толстой кишки [16, 29, 30], щитовидной железы [37] и молочной железы [10]. Распространенность неоплазий других органов (предстательной железы, желудка, системы крови, легких, головного мозга и др.) по данным большинства исследований не превышает

популяционную [10, 16, 26–29], в данном обзоре они не представлены.

### **Роль инсулиноподобных ростовых факторов в канцерогенезе**

Доказано, что у человека инсулиноподобный ростовой фактор (ИРФ) 1-го типа играет определенную роль в возникновении рака предстательной железы, молочной железы, толстой кишки, яичников, легкого, шейки матки [38].

ИРФ 1-го и 2-го типов (ИРФ-1 и ИРФ-2) – митогенные пептиды, которые являются стимуляторами митоза и супрессорами апоптоза за счет связывания с рецептором ИРФ-1 (IGF-1R $\beta$ ), что и стимулирует возникновение злокачественных опухолей [9, 39]. ИРФ-1 синтезируется в печени под влиянием СТГ. Эффекты ИРФ на клетки опосредуются двумя типами специфических ИРФ-рецепторов: рецепторами инсулина и гибридным рецептором, связывающим как инсулин, так и ИРФ-1. ИРФ-рецептор 1-го типа (ИРФ-R1) – медиатор первичного ответа всех ИРФ – экспрессируется во всех типах клеток, кроме гепатоцитов и Т-лимфоцитов, и является важным элементом обеспечения нормального развития организма. Активация внутриклеточных ферментных путей под действием ростовых факторов приводит к ингибированию апоптоза [40].

Показана возможность взаимодействия ИРФ-1 с онкогенами, опухолевыми супрессорами, а также с другими гормонами, например, с половыми стероидами при раке молочной железы и раке предстательной железы, что может быть патогенетическим фактором развития опухолей на фоне повышенной концентрации ИРФ-1 при акромегалии [41]. ИРФ-1 и ИРФ-2 стимулируют пролиферацию клеток рака молочной железы, транскрипционную активность рецепторов эстрогенов и влияют на чувствительность этих клеток к эстрогенам [42].

### **Новообразования кишечника при акромегалии**

Показано, что у больных акромегалией частота развития полипов кишечника в 3 раза, а колоректального рака в 4 раза превышает популяционный показатель, причем независимо от возраста возникновения, длительности заболевания, этнической принадлежности или наследственности, особенностей питания. Распространенность колоректального рака составляет от 1,07 до 20% [9, 22, 27–29, 34, 43–48],



и риск преждевременной смерти в 2,5 раза выше, чем в популяции [16, 23].

Согласно данным европейского регистра, у больных акромегалией наблюдается повышение ОР рака пищеварительной системы (ОР 2,1, ДИ 1,6–2,7), особенно тонкой кишки (ОР 6, ДИ 1,2–17,4), толстой кишки (ОР 2,6, ДИ 1,6–3,8) и прямой кишки (ОР 2,5, ДИ 1,3–4,2) [30].

Следует заметить, что сравнительный риск колоректального рака статистически значимо зависит от изучаемой популяции и схемы исследования. Более того, высокая частота неоплазий кишечника была обнаружена не во всех исследованиях [49–51].

В исследовании A.G. Renehan и соавт. (2000) распространенность всех неоплазий кишечника составила 12% (14 случаев из 115), аденокарцинома выявлена у 2,6% (3 больных). Распространенность колоректального рака увеличивалась с возрастом: в группе от 30 до 40 лет этот показатель был 0%, от 40 до 49 лет – 8%, от 50 до 59 лет – 12%, от 60 до 69 лет – 20% и в группе старше 70 лет – 21% случаев. Полученные результаты сравнивались с распространенностью неоплазий в двух популяционных группах: в первую включены данные, полученные при

аутопсии 3559 пациентов, во вторую – в ходе скрининга здорового населения (810 человек). Не обнаружено статистически значимого повышения распространенности колоректального рака у больных акромегалией по сравнению с таковой в двух популяционных группах (2,6, 2,3 и 0,9% соответственно). Не было отмечено и увеличения распространенности колоректального рака ни в одной возрастной группе больных акромегалией по сравнению с идентичными возрастными группами в контроле. Патологические характеристики новообразований у больных акромегалией и в двух популяционных группах имели некоторые различия: тенденция к правосторонней локализации (68% против 57 и 56%), большие размеры ( $\geq 10$  мм у 27% больных против 13 и 9%) и наличие тубуло-ворсинчатых аденом (27% против 4 и 22%) [51].

Результаты другого ретроспективного исследования (140 больных с активной акромегалией) показали, что при акромегалии риск развития колоректального рака и полипоза увеличен. Рак толстой кишки был выявлен в 10 наблюдениях. Относительный риск развития колоректального рака у больных акромегалией по сравнению с популяцией составил 17,4 (ДИ 4,74–44,55) у женщин



**Рис. 2.** Потенциальные факторы, вовлеченные в патогенез колоректального рака при акромегалии; ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1

и 19 (ДИ 5,18–48,64) у мужчин. Что касается доброкачественных образований кишечника, они были диагностированы у 40% (35 из 87) пациентов [24].

В 2008 г. Т. Rokkas и соавт. опубликовали метаанализ, объединивший в общей сложности 701 больного акромегалией и 1573 человека из группы контроля, в котором было показано, что при акромегалии увеличен риск развития как доброкачественных новообразований кишечника (колоректальных аденом и гиперпластических полипов) (ОР 2,5), так и колоректального рака (ОР 4,3) по сравнению с группой контроля [52].

В одном из последних исследований (2015), проведенном среди 57 пациентов с акромегалией, гиперпластические полипы, аденомы и аденокарциномы были обнаружены у 22 (38,6%), 18 (31,6%) и 3 (5,3%) человек соответственно. Эти показатели значительно превышали таковые в группе контроля, включавшей больных с синдромом раздраженного кишечника (отношение шансов (ОШ) составило 4, 8,7 и 17,5 соответственно). Распространенность аденокарцином была также статистически значимо выше по сравнению с популяционной выборкой (ОШ 14,5). Вместе с тем длительность акромегалии у больных с колоректальными новообразованиями была выше [48].

По данным исследования О.В. Олейник и соавт. (2015), распространенность среди больных акромегалией (120 человек) всех новообразований желудочно-кишечного тракта составила 35,8%, колоректального рака – 4,6% [53].

Механизмы развития колоректального рака при акромегалии не вполне ясны. Предполагается, что его развитие обусловлено повышенными уровнями ИРФ-1, СТГ, а также метаболическими нарушениями и генетическими факторами (рис. 2). В частности, экспериментально установлено, что действие СТГ реализуется через СТГ-рецептор, который повсеместно представлен в эпителии толстой кишки. СТГ обеспечивает митогенную активность и препятствует апоптозу в большинстве тканей, однако сведений о действии гормона в толстой кишке относительно немного. Показано также, что нормальные клетки и клетки рака кишечника продуцируют рецептор ИРФ-1. Это потенцирует пролиферацию и антиапоптотическую активность в клетках колоректального рака [54–58]. Нарушение баланса между обновлением клеток и клеточной гибелью приводит к увеличению пролиферации клеток и впоследствии к формированию гиперпластических полипов и колоректальных аденом [57]. ИРФ-1 может

стимулировать рост клеток колоректального рака *in vitro*. А. Cats и соавт. установили, что у больных акромегалией имеет место повышение индекса пролиферации Ki-67 толстокишечного эпителия, которое прямо пропорционально уровню циркулирующего ИРФ-1 [59].

Сопутствующие акромегалии метаболические и гормональные нарушения (гиперинсулинемия, сахарный диабет, нарушение секреции желчных кислот, повреждение иммунного ответа, увеличение длины кишечника и увеличение времени прохождения пищи по кишечнику), а также изменения морфологии кишечника могут быть причиной возникновения или рецидива аденом кишечника у больных акромегалией [32].

В исследованиях *in vivo* было показано, что введение экзогенного инсулина, диетиндуцированная гиперинсулинемия и гипертриглицеридемия могут стимулировать возникновение злокачественных опухолей кишечника и патологических крипт толстой кишки (наиболее ранних предшественников рака кишечника) [60].

Предположительно, инсулин может напрямую потенцировать кишечный канцерогенез за счет активации рецептора инсулина, который является гибридным рецептором для ИРФ-1 и инсулина и экспрессия которого значительно выражена в эпителии кишечника и клетках колоректального рака [32, 61]. Кроме этого, хроническая гиперинсулинемия может стимулировать канцерогенез вследствие изменения концентрации ИРФ-1 и ИРФ-1-связывающего белка (IGFBP) [62]. Клиническое подтверждение этому получено А. Colao и соавт. (2007), показавшими, что повышение уровня инсулина ассоциировано с 8,6–14,8-кратным увеличением риска возникновения аденом толстой кишки при акромегалии. В данном исследовании факторами риска развития неопластических процессов в кишечнике были также сахарный диабет и ранние нарушения углеводного обмена [63].

У больных без акромегалии большинство видов колоректального рака развиваются в течение 10–15 лет как результат многоступенчатой трансформации доброкачественных аденоматозных полипов толстой кишки [43]. Поскольку от реального момента возникновения акромегалии до установления диагноза проходит 7–10 лет [21, 22, 64], можно предположить, что этого времени вполне достаточно для малигнизации имеющихся полипов.

По результатам ряда исследований, у больных с выявленной аденомой кишечника во время первого обращения по поводу акромегалии риск





развития новой аденомы возрастает в 4,4 раза при 2-й фиброколоноскопии и в 8,8 раза при 3-й. А у пациентов без поражения кишечника в момент первого обращения и с повышенным уровнем ИРФ-1 риск развития аденомы в будущем в 7,5 раза выше, чем у больных с нормальным уровнем ИРФ-1 и отсутствием колоректального рака во время первого обращения [43, 65].

Фиброколоноскопия считается «золотым стандартом» для исключения колоректального рака, скрининг способен предотвратить возникновение 76–90% случаев колоректального рака [43, 66]. Более того, скрининговое исследование состояния толстой кишки при помощи фиброколоноскопии с последующим выявлением и удалением большинства распространенных аденом полипов позволяет продлить скрининговый период [42, 64]. Диагностику колоректального рака при акромегалии, согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологов (British Society for Gastroenterology – BSG) и Ассоциации колопроктологии Великобритании и Ирландии (Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland – ACPGIBI), следует начинать с 40 лет [67]. Однако Консенсусная группа по акромегалии (Acromegaly Consensus Group – ACG), Общество по исследованию гипофиза (Pituitary Society – PS) и Американская ассоциация по клинической эндокринологии (American Association of Clinical Endocrinologists – AACE) рекомендуют проводить первую колоноскопию в момент выявления акромегалии независимо от возраста [3, 51, 64]. Если в момент первой колоноскопии у пациента не выявлено патологии кишечника и акромегалия контролируема (нормальные уровни СТГ и ИРФ-1), то следующую колоноскопию следует проводить через 10 лет (5–10 лет по рекомендациям ACG). В случае обнаружения аденомы по результатам фиброколоноскопии ACPGIBI, PS и AACE рекомендуют повторное проведение исследования через 5 лет, BSG – через 3 года, а ACG каждые 3–5 лет в зависимости от количества полипов или размера аденомы [3, 51, 64, 67].

### **Новообразования щитовидной железы при акромегалии**

Увеличение объема щитовидной железы и узлообразование при акромегалии впервые было описано в работе 1900 г. Ch. Achard и M. Loeper [68]. По данным современных исследований, распространенность диффузных и узловых изменений щитовидной железы составляет 78–92%

при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [59, 68–72] или 11–87% при пальпаторном исследовании щитовидной железы [73, 74], что превышает распространенность диффузных и узловых изменений щитовидной железы в популяции [53, 74, 75]. Обнаружена положительная связь между уровнем ИРФ-1/СТГ и объемом щитовидной железы [32, 71, 72].

Заметим, что в исследованиях, опубликованных после 2008 г., узлы в щитовидной железе при акромегалии обнаруживаются чаще (до 65%) [25, 76], чем в более ранних работах (< 54%) [33, 69, 71]. Эта же тенденция наблюдается и в отношении рака щитовидной железы, частота которого в публикациях последних лет оценивается в 11% [25, 74–77], а в более ранних – в 3% [33, 69, 71]. По всей вероятности, это связано с улучшением инструментальной диагностики и лечения, а также увеличением продолжительности жизни больных акромегалией, что неизбежно ведет к росту распространенности доброкачественных и злокачественных образований.

Распространенность рака щитовидной железы, согласно новейшим данным, составляет 7,8–11%, и это выше популяционного показателя [25, 75, 76]. Риск развития рака щитовидной железы у больных акромегалией по результатам метаанализа 5 исследований, проведенного К. Wolinski и соавт. (2014), был значительно выше, чем в популяции (ОР 7,9, ДИ 2,8–22). Риск малигнизации уже имеющихся узлов у больных акромегалией был в 3,2 раза выше по сравнению с группой контроля [37].

В исследовании M. Ruchala и соавт. (2009) у 75 из 86 пациентов была обнаружена патология щитовидной железы (в 11,6% случаев – диффузный зоб, в 65,6% – узловой зоб, в 5,8% – рак щитовидной железы). Из 5 случаев рака щитовидной железы в 2 наблюдениях он был фолликулярный, в 3 – папиллярный; в 3 наблюдениях – мультифокальный, в 1 – инвазивный и в 1 с метастазами в лимфатические узлы [78].

В работе S. Dogan и соавт. (2014) проанализированы данные 64 больных акромегалией: в 48% наблюдений выявлен многоузловой зоб, в 9,4% – одноузловой зоб, в 1,6% – токсическая аденома, в 1,6% – аденома из клеток Гюртле и в 7,8% – рак щитовидной железы. Авторы также установили наличие положительной взаимосвязи между длительностью заболевания и количеством узловых образований, а также между активностью заболевания после проведения терапии (уровнями ИРФ-1 и СТГ) и размером щитовидной железы [25].



Согласно данным О.В. Олейник и Н.Н. Молитвослововой (2015), при акромегалии риск развития узлового зоба в 1,69, смешанного зоба в 5,9 и рака щитовидной железы в 6,05 раза выше, чем в популяции [53].

В соответствии с рекомендациями ААСЕ по обследованию и лечению акромегалии больным следует проводить УЗИ щитовидной железы только при наличии пальпируемых узлов [3]. Однако, учитывая увеличение в последние годы распространенности рака щитовидной железы, связанное с улучшением диагностики заболевания, а также значительно более высокий риск малигнизации уже имеющихся узлов щитовидной железы, эти рекомендации в дальнейшем могут быть пересмотрены.

### Новообразования молочной железы

В исследовании J.D. Nabarro (1987) риск развития рака молочной железы при акромегалии был в 4 раза выше популяционного [10], однако в других исследованиях это не подтверждается [16, 40].

Что касается патогенеза, установлено: рецептор к СТГ продуцируется в клетках опухоли молочной железы (преимущественно в эпителиальных клетках) и в культуре клеток рака этой локализации [79]. Экспрессия СТГ в клетках рака молочной железы, так же как и в нормальной ткани молочных желез, указывает на возможную роль СТГ в развитии и росте опухоли [79]. Данную гипотезу подтверждает то, что блокада рецептора к СТГ специальным СТГ-антагонистом ведет к остановке клеточной пролиферации опухоли [80].

### Заключение

Получению надежных эпидемиологических данных по акромегалии препятствуют несколько факторов. Во-первых, акромегалия – очень редкое заболевание. Во-вторых, отсутствует общепринятый дизайн такого рода исследований. В третьих, ведущими причинами смерти при акромегалии становятся сердечно-сосудистые и респираторные осложнения. Они могут сокращать жизнь больного акромегалией настолько, что времени для развития онкологического заболевания недостаточно. В частности, в исследованиях, проводимых в 1940–70-х гг., около 50% больных умирали до 60 лет. На результаты статистического анализа может также повлиять и то обстоятельство, что обработке подвергались только те случаи рака, которые дебютировали после установления диагноза акромегалии, а он запаздывает по отношению к началу болезни в среднем на 7–10 лет. Тем не менее на сегодня убедительно доказано, что риск развития неоплазий при акромегалии повышен. В России, так же как и в других странах, исследований по распространенности новообразований при акромегалии крайне мало. Исследования *in vitro*, на лабораторных животных и здоровых людях продемонстрировали роль СТГ/ИРФ-1 в развитии опухолей, однако работ, посвященных роли ИРФ-1 и СТГ, генетических и эпигенетических факторов у больных акромегалией явно недостаточно, чтобы разработать единое международное или даже государственное руководство по диагностике и лечению опухолей при акромегалии. ©

### Литература

1. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and non-classic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363–72. doi: 10.4158/EP.13.4.363.
2. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2A):234–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200009>.
3. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 4:1–44.
4. Stewart PM, Sherlock M. Mortality and pituitary disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(2):81–2. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.026.
5. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottole S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):189–98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
6. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61–7. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
7. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
8. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1–16.
9. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):41–58. doi: 10.1007/s11154-007-9063-z.
10. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481–512. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x.
11. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases di-



- agnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327–35. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb15881.x.
12. Etxabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181–7. doi: 10.1007/BF03344942.
  13. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86(5):293–9. doi: http://dx.doi.org/293-299.
  14. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x.
  15. Swearingen B, Barker FG 2<sup>nd</sup>, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3419–26. doi: 10.1210/jcem.83.10.5222.
  16. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730–4. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
  17. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):86–91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01679.x.
  18. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613–7. doi: 10.1210/jc.2003-031584.
  19. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667–74. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
  20. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081–6. doi: 10.1210/jc.2004-1381.
  21. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398. doi: 10.1155/2012/540398.
  22. Webb SM, Casanueva F, Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):21–5. doi: 10.1023/A:1022149300972.
  23. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438–46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
  24. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* 2008;55(1):67–71. doi: http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-010.
  25. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2014;45(1):114–21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
  26. Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer.* 1957;10(1):100–4. doi: 10.1002/1097-0142(195701/02)10:1<100::AID-CNCR2820100113>3.0.CO;2-V.
  27. Klein I, Parveen G, Gavalier JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):27–30. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-27.
  28. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(1):65–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03751.x.
  29. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-O.
  30. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekbohm A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):395–400. doi: 10.1023/A:1015713732717.
  31. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 1990;59(1):55–62.
  32. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(3):323–7. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2561053.x.
  33. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z, Marinkovic J. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(4):441–5. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x.
  34. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):439–46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
  35. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
  36. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–52. doi: 10.1210/er.2002-0022.
  37. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
  38. Alberobello AT, D'Esposito V, Marasco D, Doti N, Ruvo M, Bianco R, Tortora G, Esposito I, Fiory F, Miele C, Beguinot F, Formisano P. Selective disruption of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling via phosphoinositide-dependent kinase-1 prevents the protective effect of IGF-1 on human cancer cell death. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6563–72. doi: 10.1074/jbc.M109.097410.
  39. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:108–15. doi: 10.1159/000080768.
  40. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res.* 2003;63(22):7708–16.
  41. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev.* 2007;28(1):20–47. doi: 10.1210/er.2006-0001.
  42. Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of the insulin-like growth factor system on an estrogen-dependent cancer phenotype in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109(1–2):185–96. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.10.006.
  43. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary.*



- 2015;18(4):568–74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.
44. Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol.* 1985;80(4):266–9.
45. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1629–32. doi: 10.1001/archinte.1991.00400080113022.
46. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):17–22. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x.
47. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):84–90. doi: 10.1210/jc.2004-0240.
48. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary.* 2015;18(3):343–51. doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.
49. Ladas SD, Thalassinou NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(5):597–601. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01824.x.
50. Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. Neoplastic colonic polyps in acromegaly. *Horm Metab Res.* 1994;26(12):609–10. doi: 10.1055/s-2007-1001769.
51. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.
52. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(22):3484–9. doi: 10.3748/WJG.14.3484.
53. Олейник ОВ, Молитвослова НН. Потенциальные предикторы и частота выявления новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(2):4–7. doi: 10.14341/probl20156124-7.
54. Lincoln DT, Kaiser HE, Raju GP, Waters MJ. Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors. *In Vivo.* 2000;14(1):41–9.
55. Singh P, Rubin N. Insulinlike growth factors and binding proteins in colon cancer. *Gastroenterology.* 1993;105(4):1218–37. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90971-E.
56. Garrouste FL, Remacle-Bonnet MM, Lehmann MM, Marvaldi JL, Pommier GJ. Up-regulation of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors during differentiation of HT29-D4 human colonic carcinoma cells. *Endocrinology.* 1997;138(5):2021–32. doi: 10.1210/endo.138.5.5100.
57. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res.* 2003;63(22):7708–16.
58. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3–4):218–23. doi: 10.1159/000095531.
59. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res.* 1996;56(3):523–6.
60. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res.* 1989;80(1):51–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02244.x.
61. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control.* 1995;6(2):164–79.
62. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(13):972–80. doi: 10.1093/jnci/94.13.972.
63. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3854–60. doi: 10.1210/jc.2006-2551.
64. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16(3):294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
65. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.
66. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(9):403. doi: 10.1007/s11894-014-0403-3.
67. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666–89. doi: 10.1136/gut.2009.179804.
68. Eulenburg A. Реальная энциклопедия практической медицины. В 17 томах. Пер. с нем. СПб.: Практическая медицина; 1909. Том 1. с. 200.
69. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F, Liuzzi A; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(3):240–5. doi: 10.1007/BF03343997.
70. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid.* 1999;9(8):791–6. doi: 10.1089/thy.1999.9.791.
71. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Görges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(5):225–30. doi: 10.1055/s-2004-817967.
72. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46(5):545–9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x.
73. Wüster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res.* 1991;23(3):131–4. doi: 10.1055/s-2007-1003632.
74. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2012;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
75. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(5):300–4. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000500004.
76. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary.* 2013;16(1):109–14. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
77. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary.* 2014;17(4):299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
78. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasiko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid





focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):382–6.

79. Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, Gerard F, Palayer C, Boutin JM, Vonderhaar BK,

Waters MJ, Lobie PE, Morel G. Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int J Cancer.* 1998;79(2):202–11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980417)79:2<202::AID-IJC17>3.0.CO;2-B.

80. Kaulsay KK, Zhu T, Bennett W, Lee KO, Lobie PE. The effects of autocrine human growth hormone (hGH) on human mammary carcinoma cell behavior are mediated via the hGH receptor. *Endocrinology.* 2001;142(2):767–77. doi: 10.1210/endo.142.2.7936.

## References

- Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and non-classic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363–72. doi: 10.4158/EP.13.4.363.
- Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2A):234–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200009>.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 4:1–44.
- Stewart PM, Sherlock M. Mortality and pituitary disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(2):81–2. doi: 10.1016/j.ando.2012.03.026.
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchi-alla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavò S, Minuto F, Montini M, Bondanelli M, De Menis E, Martini C, Angeletti G, Velardo A, Peri A, Faustini-Fustini M, Tita P, Pigliaru F, Borretta G, Scaroni C, Bazzoni N, Bianchi A, Appetecchia M, Cavagnini F, Lombardi G, Ghigo E, Beck-Peccoz P, Colao A, Terzolo M; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):189–98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandembroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61–7. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1–16.
- Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):41–58. doi: 10.1007/s11154-007-9063-z.
- Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481–512. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x.
- Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand.* 1988;223(4):327–35. doi: 10.1111/j.0954-6820.1988.tb15881.x.
- Etixabe J, Gaztambide P, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(3):181–7. doi: 10.1007/BF03344942.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86(5):293–9. doi: <http://dx.doi.org/293-299>.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(1):95–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x.
- Swearingen B, Barker FG 2<sup>nd</sup>, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3419–26. doi: 10.1210/jcem.83.10.5222.
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730–4. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007.
- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(1):86–91. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01679.x.
- Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613–7. doi: 10.1210/jc.2003-031584.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667–74. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
- Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4081–6. doi: 10.1210/jc.2004-1381.
- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398. doi: 10.1155/2012/540398.
- Webb SM, Casanueva F, Wass JA. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):21–5. doi: 10.1023/A:1022149300972.
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438–46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
- Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J.* 2008;55(1):67–71. doi: <http://doi.org/10.1507/endocrj.K07E-010>.
- Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2014;45(1):114–21. doi: 10.1007/s12020-013-9981-3.
- Mustacchi P, Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism. *Cancer.* 1957;10(1):100–4. doi: 10.1002/1097-0142(195701/02)10:1<100::AID-CNCR2820100113>3.0.CO;2-V.
- Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):27–30. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-27.
- Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;32(1):65–71. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03751.x.
- Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673–7. doi: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-0.



30. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395–400. doi: 10.1023/A:1015713732717.
31. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 1990;59(1):55–62.
32. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):323–7. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2561053.x.
33. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z, Marinkovic J. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):441–5. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x.
34. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439–46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.
35. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
36. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102–52. doi: 10.1210/er.2002-0022.
37. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e88787. doi: 10.1371/journal.pone.0088787.
38. Alberobello AT, D'Esposito V, Marasco D, Doti N, Ruvo M, Bianco R, Tortora G, Esposito I, Fiory F, Miele C, Beguinot F, Formisano P. Selective disruption of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling via phosphoinositide-dependent kinase-1 prevents the protective effect of IGF-1 on human cancer cell death. *J Biol Chem*. 2010;285(9):6563–72. doi: 10.1074/jbc.M109.097410.
39. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 1:108–15. doi: 10.1159/000080768.
40. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res*. 2003;63(22):7708–16.
41. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007;28(1):20–47. doi: 10.1210/er.2006-0001.
42. Bradley LM, Gierthy JF, Pentecost BT. Role of the insulin-like growth factor system on an estrogen-dependent cancer phenotype in the MCF-7 human breast cancer cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(1–2):185–96. doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.10.006.
43. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary*. 2015;18(4):568–74. doi: 10.1007/s11102-014-0586-5.
44. Pines A, Rozen P, Ron E, Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. *Am J Gastroenterol*. 1985;80(4):266–9.
45. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med*. 1991;151(8):1629–32. doi: 10.1001/archinte.1991.00400080113022.
46. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA, Besser M. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):17–22. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x.
47. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):84–90. doi: 10.1210/jc.2004-0240.
48. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*. 2015;18(3):343–51. doi: 10.1007/s11102-014-0580-y.
49. Ladas SD, Thalassinou NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumors? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(5):597–601. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01824.x.
50. Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. Neoplastic colonic polyps in acromegaly. *Horm Metab Res*. 1994;26(12):609–10. doi: 10.1055/s-2007-1001769.
51. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG, Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3417–24. doi: 10.1210/jcem.85.9.6775.
52. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3484–9. doi: 10.3748/WJG.14.3484.
53. Oleynik OV, Molitvoslovova NN. Potentsial'nye prediktory i chastota vyavleniya novobrazovaniy shchitovidnoy zhelezy i zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s akromegaliy [Potential predictors and the frequency of development of thyroid and gastrointestinal neoplasms in the patients presenting with acromegaly]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2015;61(2):4–7 (in Russian). doi: 10.14341/probl20156124-7.
54. Lincoln DT, Kaiser HE, Raju GP, Waters MJ. Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors. *In Vivo*. 2000;14(1):41–9.
55. Singh P, Rubin N. Insulinlike growth factors and binding proteins in colon cancer. *Gastroenterology*. 1993;105(4):1218–37. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90971-E.
56. Garrouste FL, Remacle-Bonnet MM, Lehmann MM, Marvaldi JL, Pommier GJ. Up-regulation of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors during differentiation of HT29-D4 human colonic carcinoma cells. *Endocrinology*. 1997;138(5):2021–32. doi: 10.1210/endo.138.5.1100.
57. Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res*. 2003;63(22):7708–16.
58. Jenkins PJ. Cancers associated with acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3–4):218–23. doi: 10.1159/000095531.
59. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, Kuipers F, Sluiter WJ, Hardonk MJ, de Vries EG. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*. 1996;56(3):523–6.
60. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80(1):51–8. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02244.x.
61. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6(2):164–79.
62. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(13):972–80. doi: 10.1093/jnci/94.13.972.
63. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3854–60. doi: 10.1210/jc.2006-2551.



64. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294–302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x.
65. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3218–21. doi: 10.1210/jcem.85.9.6806.
66. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(9):403. doi: 10.1007/s11894-014-0403-3.
67. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59(5):666–89. doi: 10.1136/gut.2009.179804.
68. Eulenburg A. Real-Enzyklopadie Der Gesamten Heilkunde. In 17 vol. [Transl. from German]. Saint Petersburg: Prakticheskaya meditsina; 1909. Vol. 1. p. 200 (in Russian).
69. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, Mariotti S, Colao AM, Lombardi G, Baldelli R, Camanni F, Liuzzi A; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(3):240–5. doi: 10.1007/BF03343997.
70. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid*. 1999;9(8):791–6. doi: 10.1089/thy.1999.9.791.
71. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Görges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(5):225–30. doi: 10.1055/s-2004-817967.
72. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(5):545–9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1680985.x.
73. Wüster C, Steger G, Schmelzle A, Gottswinter J, Minne HW, Ziegler R. Increased incidence of euthyroid and hyperthyroid goiters independently of thyrotropin in patients with acromegaly. *Horm Metab Res*. 1991;23(3):131–4. doi: 10.1055/s-2007-1003632.
74. Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest*. 2012;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x.
75. Rogozinski A, Furiioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):300–4. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302012000500004.
76. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR, Parente CV, dos Santos Faria M. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2013;16(1):109–14. doi: 10.1007/s11102-012-0383-y.
77. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17(4):299–306. doi: 10.1007/s11102-013-0501-5.
78. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(3):382–6.
79. Mertani HC, Garcia-Caballero T, Lambert A, Gerard F, Palayer C, Boutin JM, Vonderhaar BK, Waters MJ, Lobie PE, Morel G. Cellular expression of growth hormone and prolactin receptors in human breast disorders. *Int J Cancer*. 1998;79(2):202–11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980417)79:2<202::AID-IJC17>3.0.CO;2-B.
80. Kaulsay KK, Zhu T, Bennett W, Lee KO, Lobie PE. The effects of autocrine human growth hormone (hGH) on human mammary carcinoma cell behavior are mediated via the hGH receptor. *Endocrinology*. 2001;142(2):767–77. doi: 10.1210/endo.142.2.7936.

## Neoplasms in acromegaly

Chikh I.D.<sup>1</sup> • Trigolosova I.V.<sup>1</sup> • Dreval' A.V.<sup>1</sup> • Trigolosov A.V.<sup>2</sup>

Acromegaly is a rare disease with increased growth hormone secretion most often caused by pituitary adenoma. Not adequately treated acromegaly may lead to early death related to increased rates of acute cardiovascular events, sleep apnea, metabolic disorders and malignancies. Prevalence of malignancies in acromegaly is in the range of 4.5 to 25%, with some specifics in their pathogenesis, and their proportion as mortality cause is 9 to 50%. Overall and cancer-related mortality in acromegaly are associated with activity of the disease. There is a direct correlation between high levels of insulin-like growth factor 1 and the

risk of malignancies. The most common types of cancer in patients with acromegaly are colorectal (1 to 20%) and thyroid cancer (7.8 to 11%). This review of literature describes the results of epidemiological studies on malignancies and some aspects of their pathogenesis in patients with acromegaly.

**Key words:** acromegaly, malignancy, insulin-like growth factor 1, somatotrophic hormone, colorectal cancer, thyroid cancer, breast cancer

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579

**Chikh Irina D.** – MD, Chief of Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>

**Trigolosova Irina V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 199 17 79.  
 E-mail: trigolosova\_ira@mail.ru

**Dreval' Aleksandr V.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology; Chief of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Trigolosov Arkadiy V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiosurgery<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



# Эмболия легочной артерии при раке молочной железы: этиология, патогенез и варианты лечения

Розанов И.Д.<sup>1</sup> • Розанова Е.А.<sup>1</sup> • Шириков Е.И.<sup>1</sup> • Балканов А.С.<sup>1</sup> • Гаганов Л.Е.<sup>1</sup> • Степанова Е.А.<sup>1</sup>

Эмболия легочной артерии, возникающая при раке молочной железы, – одна из причин, приводящих к резкому ухудшению состояния таких пациентов. Чаще всего окклюзия ветвей легочной артерии развивается вследствие венозной тромбоэмболии. Такое состояние называют тромбоэмболией легочной артерии. Значительно реже

причиной окклюзии ветвей легочной артерии может быть ее эмболия кластером опухолевых клеток, сопровождающаяся развитием легочной опухолевой тромботической микроангиопатии. В статье обобщены сведения об этиологии и патогенезе эмболии легочной артерии, проведен сравнительный анализ диагностических

мероприятий при данной патологии, обсуждаются вопросы профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, тромбоэмболия легочной артерии, опухолевый эмбол, тромбоциты, D-димер, антикоагулянты

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-580-586

**Р**ак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин. Его доля от общего числа ежегодно выявляемой онкопатологии достигает 22,3% [1]. Среди всех злокачественных новообразований у женщин РМЖ характеризуется самым высоким уровнем заболеваемости (в частности, в Московской области – 86 на 100 тыс. женского населения) [1]. Диагноз РМЖ установлен у 10% женщин планеты, при этом заболеваемость продолжает неуклонно расти. Так, в период с 2008 по 2012 г. этот показатель вырос более чем на 20%. Увеличивается и смертность от РМЖ, но более медленными темпами – на 14% за этот же пятилетний период [2].

Известно, что эмболия легочной артерии (ЭЛА) – одна из причин резкого ухудшения

состояния пациенток с РМЖ и вторая по частоте причина их смерти [3]. Наиболее часто окклюзия ветвей легочной артерии развивается вследствие венозной тромбоэмболии – такая ЭЛА получила название «тромбоэмболия легочной артерии» (ТЭЛА). При опухолевой эмболии легочной артерии, встречающейся значительно реже, окклюзию вызывает эмбол, состоящий из конгломерата опухолевых клеток, проникающих в кровь в процессе реализации опухолью механизма ее метастазирования. В ряде случаев, попадая с током крови в мелкую легочную артерию, опухолевые клетки, формирующие эмбол, в избытке секретируют тромбоцитарный фактор роста, что приводит к пролиферации интимы сосуда и резкому уменьшению его просвета. В 1990 г. A. von Herbay и соавт. суммировали клинические данные,





характеризующие такую опухолевую ЭЛА, и назвали ее легочной опухолевой тромботической микроангиопатией (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy – РТТМ) [4].

Заметим, что развитие ЭЛА возможно не только у онкологических пациентов. Во всем мире это патологическое состояние диагностируется примерно у 1 человека в год на 1 тыс. населения, несколько чаще оно развивается у мужчин и в возрастной группе старше 45 лет. В 10% случаев развитие ТЭЛА заканчивается смертью [5].

## Этиология

У большинства онкологических пациентов ЭЛА возникает по причине тромба, образовавшегося в глубоких венах нижних конечностей или таза. Установлено, что само по себе возникновение злокачественного новообразования повышает риск развития ТЭЛА уже в 4,1 раза, а проведение химиотерапии таким пациентам – в 6,5 раза. В результате уровень заболеваемости ТЭЛА составляет 1 случай на 200 онкологических пациентов [6].

При РМЖ также отмечается высокий риск развития венозной тромбоземболии и, как следствие, ТЭЛА. У 1% пациенток с диагнозом РМЖ в течение первых 2 лет после выявления опухоли развивается венозная тромбоземболия или ТЭЛА, что обуславливает ухудшение качества их жизни, а иногда и сокращение ее продолжительности. Риск венозной тромбоземболии и ТЭЛА увеличивается по мере роста злокачественности РМЖ, после мастэктомии, в случае установки центрального венозного катетера [7]. Отдельно необходимо выделить пациенток с гормонозависимым РМЖ, который диагностируют на основании гиперэкспрессии в опухолевых клетках РМЖ рецепторов к эстрогену и прогестерону и классифицируют как люминальный подтип А или В. Таким больным длительно, в течение 5–10 лет, назначают антиэстрогены. Уже в первые 18 месяцев после проведения терапии тамоксифеном – наиболее часто применяемым при этом виде РМЖ препаратом – риск развития ТЭЛА увеличивается в 2,5 раза, и только через 3 года после лечения этот показатель снижается до уровня, выявляемого у пациенток, не получающих антиэстрогены [8]. Сочетанное применение тамоксифена и химиотерапии повышает риск ТЭЛА почти в 4 раза [6]. Развитие ТЭЛА у пациенток с РМЖ возможно и как следствие применения у них только химиотерапии. Так, у 10% женщин в постменопаузальном периоде на фоне химиотерапии может возникнуть ТЭЛА, при этом пик диагностики ТЭЛА приходится на

**Розанов Иван Дмитриевич** – врач радиологического отделения<sup>1</sup>

**Розанова Екатерина Андреевна** – ординатор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Шириков Евгений Игоревич** – ординатор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Балканов Андрей Сергеевич** – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 681 19 07.  
 E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Гаганов Леонид Евгеньевич** – д-р мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением<sup>1</sup>

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

первые 3 дня после окончания очередного курса химиотерапии [9].

Как упоминалось выше, вероятность возникновения опухолевой ЭЛА у больных РМЖ значительно ниже, чем ТЭЛА. Посмертно микроскопические опухолевые эмболы в ветвях легочной артерии обнаруживаются у 3–26% пациентов с опухолями, в том числе и при РМЖ [10]. Имеются данные о возникновении опухолевой эмболии легочной артерии и при раке легкого, желудка, печени, почки [11] (рис. 1).

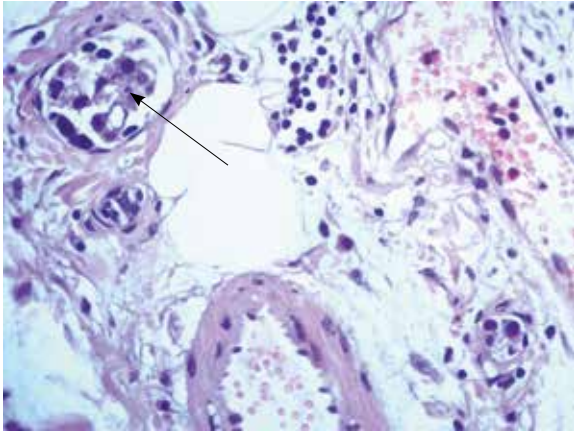
## Патогенез

Механизм ТЭЛА у онкологических пациентов с РМЖ представляет собой каскад событий, начинающихся в момент образования тромба в просвете вен нижних конечностей и таза с последующим его отрывом от венозной стенки, переносом с током крови в просвет легочной артерии или ее ветвей и заканчивающихся окклюзией последних. В результате происходит выброс серотонина и тромбоксана в кровоток, приводящий к бронхоспазму, сужению сосудов и появлению легочной гипертензии. В заключительной фазе нарастает нарушение вентиляции и перфузии газов в альвеолах с развитием гипоксемии, увеличение нагрузки на правые отделы сердца, снижение сердечного выброса. Развивается опасная для жизни дыхательная сердечная недостаточность [12].

В свою очередь, патологический венозный тромбоз у пациенток с РМЖ возникает вследствие избыточной секреции клетками опухоли интерлейкинов, факторов роста и некроза опухоли, а также некоторых прокоагулянтов, активирующих систему коагуляции и фибринолиза [13]. Вызвать эти процессы могут и лечебные мероприятия. При проведении химиотерапии у пациенток с РМЖ в ряде случаев отмечается значительное увеличение концентрации в плазме эндотелиального фактора роста (VEGF), при этом наблюдается прямая корреляция с риском развития ТЭЛА: повышение уровня VEGF в плазме до 10 мкг/мл увеличивает риск ТЭЛА на 20%, до 100 мкг/мл – на 40% [9].

Патогенез опухолевой ЭЛА иной и обусловлен прежде всего циркуляцией в крови большой РМЖ опухолевых клеток. В этой связи можно считать, что опухолевая ЭЛА – прямое следствие гематогенного метастазирования. Вместе с тем следует отметить значительную роль тромбоцитов. Во-первых, в опухолевом эмболе, окклюзирующем легочную артерию, кроме опухолевых клеток чаще всего присутствуют и тромбоциты, что не исключает патологическое венозное

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



**Рис. 1.** В сосуде среднего калибра визуализируется (стрелка) опухолевый эмбол, состоящий из нескольких десятков плотно прилегающих друг к другу опухолевых клеток и полностью обтурирующий просвет сосуда

тромбообразование как один из этапов опухолевой ЭЛА. Во-вторых, получены данные, согласно которым тромбоциты, адгезированные к опухолевому эмболу, нейтрализуя неблагоприятные воздействия на него со стороны элементов крови (фактор некроза опухоли альфа), выполняют определенные защитные функции, что способствует прогрессированию опухолевой ЭЛА [14]. Считается, что циркулирующие в крови единичные опухолевые клетки (circulating tumor cells – СТС) не в состоянии вызывать опухолевую ЭЛА. Это возможно только при агрегации единичных СТС в кластер [15]. Процесс опухолевой эмболии начинается с секвестрации группы олигоклональных опухолевых клеток (2 и более опухолевых клеток) – опухолевого кластера – от материнской опухоли и проникновения его в просвет сосуда. Чаще всего секвестрация опухолевого кластера происходит в зонах РМЖ с высокой или промежуточной дифференцировкой и сопровождается снижением экспрессии опухолевыми клетками Е-кадгерина, участвующего в межклеточных соединениях эпителиальных клеток, и гиперэкспрессией N-кадгерина, что говорит об эпителиально-мезенхимальной трансформации таких клеток. После проникновения в просвет кровеносного сосуда опухолевый кластер становится опухолевым эмболом и его циркуляция в крови может привести к окклюзии сосуда любого органа или ткани, в том числе и к опухолевой ЭЛА [16].

Опухолевые клетки, формирующие эмбол, попадая в мелкие легочные артерии и артериолы, могут обуславливать развитие РТТМ. Суть этого состояния сводится к утолщению интимы данных сосудов, причиной которого выступает избыточная секреция опухолевыми клетками тромбоцитарного или эндотелиального факторов роста, что приводит к значительному

уменьшению просвета мелких легочных сосудов и возникновению клинической картины легочной гипертензии [17, 18].

В последнее время появились данные о том, что присутствие в крови больных РМЖ даже единичных СТС ассоциируется с увеличением риска развития венозной тромбоэмболии, о чем свидетельствует повышение D-димера в крови [19]. Это служит еще одним доказательством того, что механизм развития ЭЛА у пациенток с РМЖ может носить более сложный характер, чем принято считать, и включать одновременно участие как СТС, так и иных патологических механизмов, повышающих риск венозной тромбоэмболии у таких пациенток.

### Диагностика

При РМЖ клиническая картина ЭЛА, включая ТЭЛА, характеризуется возникновением одышки и легочно-сердечной недостаточности, степень выраженности которых зависит от уровня окклюзии легочной артерии: при окклюзии ствола легочной артерии возникает массивная ТЭЛА, сопровождающаяся гемодинамическими нарушениями – гипотонией; при окклюзии ветвей легочной артерии диагностируется субмассивная, а при окклюзии мелких ветвей легочной артерии – немассивная ТЭЛА [20]. Это гемодинамически стабильные типы ТЭЛА, при развитии которых чаще всего выявляется только перегрузка правых отделов сердца [21]. Окклюзия мелких, субсегментарных, ветвей легочной артерии сопровождается бессимптомным течением и часто диагностируется во время аутопсии [22]. Гибель пациентов наиболее вероятна при массивной, гемодинамически нестабильной ТЭЛА.

Для диагностики ТЭЛА используются такие инструментальные методы, как проведение ангиографии, эхокардиографии и компьютерной томографии легких (рис. 2) [7]. Одним из наиболее информативных лабораторных методов диагностики венозной тромбоэмболии и ТЭЛА считается исследование периферической крови на содержание D-димера, уровень которого повышается в процессе преобразования протромбина в тромбин, то есть в процессе тромбообразования. В норме уровень D-димера периферической крови соответствует 0,25 мкг/мл.

Клинические проявления опухолевой ЭЛА схожи с таковыми при ТЭЛА. Первыми симптомами становятся идиопатическая одышка и выраженная утомляемость. Данное состояние быстро прогрессирует, что вызывает развитие дыхательной недостаточности, нередко приводящей



**Рис. 2.** Компьютернотомографическая пульмонография, мягкотканый режим (искривленная реконструкция). Виден дефект контрастирования (тромб) в дистальных отделах правой нижнедолевой субсегментарной ветви легочной артерии (стрелка)

к летальному исходу в короткие сроки после манифестации первых клинических симптомов [23]. Прижизненно опухолевая ЭЛА у больных РМЖ диагностируется значительно реже, чем ТЭЛА. У таких пациентов достаточно редко возникают изменения в коагулограмме, отмечается незначительное повышение уровня D-димера и/или тропонина. В крови также нарастают явления ацидоза, увеличивается концентрация лактата, незначительно повышаются ферменты печени, возможно развитие тромбоцитопении. Однако следует иметь в виду, что у онкологических пациентов с метастатическим поражением органов и тканей уровень D-димера может быть увеличен в 10–30 раз и без ЭЛА [3]. При проведении эхокардиографии нередко определяют расширение правых отделов сердца и явления легочной гипертензии, при компьютерной томографии в большинстве случаев не удается обнаружить признаки, указывающие на ЭЛА, но отмечаются затемнения легочных полей по типу «матового стекла». Зато довольно часто наблюдаются субсегментарные дефекты перфузии изотопа при скинтиграфии легких. Диагностировать опухолевую ЭЛА, в том числе в сочетании с РТТМ, иногда удается лишь по результатам торакоскопической биопсии легких. Тем не менее, как правило, это

клиническое состояние удастся выявить лишь посмертно [17, 18, 22, 24, 25].

### Профилактика и лечение

Для профилактики ТЭЛА при РМЖ пациентам назначают аспирин, варфарин или низкомолекулярные гепарины, что приводит к снижению риска развития этого осложнения. В частности, профилактическое назначение эноксапарина натрия (низкомолекулярного гепарина) уменьшает риск развития ТЭЛА вдвое у пациентов с солидными опухолями [26]. Применение варфарина в низких дозах у пациенток с метастатическим РМЖ также считается эффективным средством профилактики и снижает риск развития ТЭЛА в 6 раз. Однако следует помнить, что использование варфарина при метастатическом поражении головного мозга у пациенток с РМЖ может привести к возникновению внутримозгового кровотечения [27].

При лечении ТЭЛА у пациенток с РМЖ используют как нефракционированный, так и низкомолекулярный гепарины. Применение низкомолекулярного гепарина считается безопасным и одновременно эффективным средством лечения ТЭЛА в условиях отсутствия ежедневного лабораторного мониторинга. Высокая биодоступность, простота применения (подкожное введение) чаще всего служат основанием для выбора антикоагулянтов именно этой группы при лечении ТЭЛА в амбулаторных условиях. У пациенток с выраженными симптомами ТЭЛА в тяжелом и нестабильном состоянии, находящихся в стационаре, целесообразно применять нефракционированный гепарин, так как он обладает более быстрым периодом полураспада, чем низкомолекулярные гепарины. Благодаря этому свойству можно экстренно реагировать на изменение состояния пациента, корректируя схему введения антикоагулянта [28]. Считается, что при лечении ТЭЛА у пациенток с РМЖ использование низкомолекулярных гепаринов почти вдвое эффективнее, чем применение варфарина [26].

Профилактическими мероприятиями по предотвращению опухолевой ЭЛА можно считать использование коагулянтов с различным механизмом действия. Так, проведение тромболитической терапии активаторами плазминогена (урокиназа) может препятствовать образованию СТС-кластеров и тем самым способствовать увеличению продолжительности жизни, в том числе за счет снижения вероятности опухолевой ЭЛА [29]. С аналогичной целью ряд клиницистов рекомендует применение гепарина, который способен блокировать трансмембранный гликопротеин





селектин, участвующий во взаимодействии между лейкоцитами, тромбоцитами и СТС. Блокируя селектин, гепарин предупреждает образование опухолевого эмбола и, как следствие, развитие опухолевой ЭЛА [30].

Следует признать, что на данный момент эффективных схем лечения опухолевой ЭЛА у пациенток с РМЖ не существует. Предлагается несколько подходов для лечения таких пациенток. Некоторые авторы при возникновении опухолевой ЭЛА у пациенток с РМЖ применяют эноксапарин, однако, по их же мнению, такой подход часто оказывается малоэффективным [24]. Появляются публикации об использовании иматиниба, ингибитора рецепторов тромбоцитарного фактора роста, при опухолевой ЭЛА, сопровождающейся развитием РТТМ [31]. Иногда регрессия клиники легочно-сердечной недостаточности и картины «матового стекла» при рентгеновской компьютерной томографии возможна при назначении системной химиотерапии, основанной на морфологической и гормональной природе РМЖ [10, 32, 33].

## Заключение

Пациентки с РМЖ и особенно те из них, кто получает гормональную терапию или химиотерапию по поводу распространенной формы этого онкологического заболевания, предрасположены к развитию ЭЛА, причиной которой, в свою очередь, может быть как ТЭЛА, так и эмболия чаще всего субсегментарных ветвей легочной артерии опухолевыми кластерами с развитием РТТМ.

Клиническая ситуация, возникающая в результате развития ЭЛА при РМЖ, характеризуется следующими особенностями. Во-первых, она крайне опасна с точки зрения угрозы жизни пациентки. Во-вторых, в большинстве случаев возникают непреодолимые трудности при диагностике причин данного критического состояния, как следствие – отсутствуют четкие рекомендации по его патогенетическому лечению. В-третьих, все это исключает возможность оказания специализированной медицинской помощи пациенткам с РМЖ в полном объеме, что самым неблагоприятным образом влияет на продолжительность их жизни. ☺

## Литература

1. Гуров АН, Балканов АС, Катунцева НА, Огнева ЕЮ. Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год. Альманах клинической медицины. 2015;41:6–11. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
2. Vanitha MK, Sakthisekaran D, Anandakumar P. Breast cancer: types, epidemiology & aetiology, a review. *Adv J Pharm Life Sci Res.* 2014;2(4):29–38.
3. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97(8):1158–64. doi: 10.3324/haematol.2011.054718.
4. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer.* 1990;66(3):587–92. doi: 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<587::AID-CNCR2820660330>3.0.CO;2-J.
5. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004.
6. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):117–21. doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC.
7. Розанов ИД, Семашкова АЕ, Балканов АС, Терпигорев СА, Степанова ЕА. Тромбоз эмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов. Альманах клинической медицины. 2015;41:97–102. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102.
8. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009;115(19):4442–9. doi: 10.1002/cncr.24508.
9. Kirwan CC, Byrne GJ, Kumar S, McDowell G. Platelet release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *J Angiogenesis Res.* 2009;1:7. doi: 10.1186/2040-2384-1-7.
10. Yang Y, Choi Y, Beom SH, Kim JW, Joen YK, Kim NJ, Kim JH, Im SA, Lee KH. A case report of breast cancer with extensive pulmonary lymphovascular tumor emboli. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):128–32. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.128.
11. Mehrishi S, Awan A, Mehrishi A, Fein A. Pulmonary tumor microembolism. *Hosp Physician.* 2004;40(1):23–30.
12. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):94–107.
13. Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer.* 2012;15(2):148–56. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.148.
14. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):207. doi: 10.1186/bcr3425.
15. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, Yu M, Pely A, Engstrom A, Zhu H, Brannigan BW, Kapur R, Stott SL, Shioda T, Ramaswamy S, Ting DT, Lin CP, Toner M, Haber DA, Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014;158(5):1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
16. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9(5):311–20.
17. Madjer T, Danner-Boucher I, Horeau-Langlard D, Haloun A, Lepoivre T, Sagan C, Magnan A. Severe pulmonary hypertension leading to heart-lung transplantation and revealing breast cancer. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1057–9. doi: 10.1183/09031936.00182711.
18. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Homma S, Kishi K. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med.* 2013;52(12):1317–23. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9472.
19. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, Vlkova B, Cierna Z, Janega P, Luha J, Gronosova P, Pindak D, Fridrichova I, Celec P, Reuben JM, Cristofanilli M, Mardiak J. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early





- breast cancer patients. *Breast J.* 2015;21(2): 155–60. doi: 10.1111/tbj.12388.
20. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34(2):452–74. doi: 10.1183/09031936.00141708.
21. Mabrouk B, Anis C, Hassen D, Leila A, Daoud S, Hichem K, Mohamed S, Hatem K, Mounir B. Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment. *Tunis Med.* 2014;92(7):435–47.
22. Vlaterie M, Desar IM, van Herpen CM, Tol J. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice. *Neth J Med.* 2014;72(1):28–31.
23. Kamouh A, Nelson A, Vats S, Powell R, Missov E. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with right ventricular rupture and hemopericardium: a case report. *Journal of Cardiology Cases.* 2014;9(6):230–2. doi: 10.1016/j.jccase.2014.02.006.
24. Kim HJ, Kwak MH, Kong SY, Seong MW, Kang HS, Lee KS, Ro J. A case of locally advanced breast cancer complicated by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Cancer Res Treat.* 2012;44(4):267–70. doi: 10.4143/crt.2012.44.4.267.
25. Nakamura H, Adachi H, Sudoh A, Yagyu H, Kishi K, Oh-ishi S, Kusama H, Hashimoto T, Matsuoka T. Subacute cor pulmonale due to tumor embolism. *Intern Med.* 2004;43(5):420–2. doi: http://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.420.
26. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:316–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
27. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Housseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Brinchen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2): 414–23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
28. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2003;72(1):43–52. doi: 10.1002/ajh.10263.
29. Choi JW, Kim JK, Yang YJ, Kim P, Yoon KH, Yun SH. Urokinase exerts antimetastatic effects by dissociating clusters of circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2015;75(21):4474–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0684.
30. Borsig L. Selectins facilitate carcinoma metastasis and heparin can prevent them. *News Physiol Sci.* 2004;19:16–21. doi: 10.1152/nips.01450.2003.
31. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatanano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J.* 2015;56(2):245–8. doi: 10.1536/ihj.14-220.
32. Tsoi DT, Rowsell C, McGregor C, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Disseminated tumor embolism from breast cancer leading to multiorgan failure. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):e180–3. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1009.
33. Ishiguro T, Takayanagi N, Ando M, Yanagisawa T, Shimizu Y, Sugita Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy responding to chemotherapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011;49(9):681–7.
1. Gurov AN, Balkanov AS, Katuntseva NA, Ogneva EYu. Analiz onkozabolevaemosti i smertnosti naseleniya Moskovskoy oblasti za 2014 god [The analysis of cancer incidence and mortality among the population of the Moscow Region in 2014]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2015;41:6–11 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
2. Vanitha MK, Sakthisekaran D, Anandakumar P. Breast cancer: types, epidemiology & aetiology, a review. *Adv J Pharm Life Sci Res.* 2014;2(4):29–38.
3. Ay C, Dunkler D, Pirker R, Thaler J, Quehenberger P, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica.* 2012;97(8): 1158–64. doi: 10.3324/haematol.2011.054718.
4. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer.* 1990;66(3):587–92. doi: 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<587::AID-CNCR2820660330>3.0.CO;2-J.
5. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2): 62–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004.
6. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I17–21. doi: 10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC.
7. Rozanov ID, Semashkova AE, Balkanov AS, Terpigorev SA, Stepanova EA. Tromboemboliya legochnoy arterii: nekotorye voprosy epidemiologii i lecheniya u onkologicheskikh patsientov [Pulmonary embolism: some issues of epidemiology and treatment in cancer patients]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2015;41:97–102 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-97-102.
8. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2009;115(19):4442–9. doi: 10.1002/cncr.24508.
9. Kirwan CC, Byrne GJ, Kumar S, McDowell G. Platelet release of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *J Angiogenesis Res.* 2009;1:7. doi: 10.1186/2040-2384-1-7.
10. Yang Y, Choi Y, Beom SH, Kim JW, Joen YK, Kim NJ, Kim JH, Im SA, Lee KH. A case report of breast cancer with extensive pulmonary lymphovascular tumor emboli. *J Breast Cancer.* 2012;15(1): 128–32. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.128.
11. Mehrishi S, Awan A, Mehrishi A, Fein A. Pulmonary tumor microembolism. *Hosp Physician.* 2004;40(1):23–30.
12. Kostadima E, Zakyntinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2): 94–107.
13. Kyriazi V. Breast cancer as an acquired thrombophilic state. *J Breast Cancer.* 2012;15(2):148–56. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.148.
14. Lal I, Dittus K, Holmes CE. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):207. doi: 10.1186/bcr3425.
15. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, Yu M, Pely A, Engstrom A, Zhu H, Brannigan BW, Kapur R, Stott SL, Shioda T, Ramaswamy S, Ting DT, Lin CP, Toner M, Haber DA, Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 2014;158(5): 1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
16. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2012;9(5):311–20.
17. Madjer T, Danner-Boucher I, Horeau-Langlard D, Haloun A, Lepoivre T, Sagan C, Magnan A. Severe pulmonary hypertension leading to heart-lung transplantation and revealing breast cancer. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1057–9. doi: 10.1183/09031936.00182711.
18. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Homma S, Kishi K. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. In-



- tern Med. 2013;52(12):1317–23. doi: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9472>.
19. Mego M, Karaba M, Minarik G, Benca J, Sedláčková T, Tothova L, Vlkova B, Cierna Z, Janežga P, Luha J, Gronosova P, Pindak D, Fridrichova I, Celec P, Reuben JM, Cristofanilli M, Mardiak J. Relationship between circulating tumor cells, blood coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. *Breast J.* 2015;21(2):155–60. doi: 10.1111/tbj.12388.
  20. Jorens PG, Van Marck E, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2009;34(2):452–74. doi: 10.1183/09031936.00141708.
  21. Mabrouk B, Anis C, Hassen D, Leila A, Daoud S, Hichem K, Mohamed S, Hatem K, Mounir B. Pulmonary thromboembolism: incidence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Tunis Med.* 2014;92(7):435–47.
  22. Vlenterie M, Desar IM, van Herpen CM, Tol J. Fatal microscopic pulmonary tumour embolisms in patients with breast cancer: necessary knowledge for future medical practice. *Neth J Med.* 2014;72(1):28–31.
  23. Kamouh A, Nelson A, Vats S, Powell R, Missov E. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with right ventricular rupture and hemopericardium: a case report. *Journal of Cardiology Cases.* 2014;9(6):230–2. doi: 10.1016/j.jccase.2014.02.006.
  24. Kim HJ, Kwak MH, Kong SY, Seong MW, Kang HS, Lee KS, Ro J. A case of locally advanced breast cancer complicated by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Cancer Res Treat.* 2012;44(4):267–70. doi: 10.4143/crt.2012.44.4.267.
  25. Nakamura H, Adachi H, Sudoh A, Yagyu H, Kishi K, Oh-ishi S, Kusama H, Hashimoto T, Matsuoaka T. Subacute cor pulmonale due to tumor embolism. *Intern Med.* 2004;43(5):420–2. doi: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.420>.
  26. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:316–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
  27. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Bladé J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orłowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia.* 2008;22(2):414–23. doi: 10.1038/sj.leu.2405062.
  28. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2003;72(1):43–52. doi: 10.1002/ajh.10263.
  29. Choi JW, Kim JK, Yang YJ, Kim P, Yoon KH, Yun SH. Urokinase exerts antimetastatic effects by dissociating clusters of circulating tumor cells. *Cancer Res.* 2015;75(21):4474–82. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0684.
  30. Borsig L. Selectins facilitate carcinoma metastasis and heparin can prevent them. *News Physiol Sci.* 2004;19:16–21. doi: 10.1152/nips.01450.2003.
  31. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatanano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Int Heart J.* 2015;56(2):245–8. doi: 10.1536/ihj.14-220.
  32. Tsoi DT, Rowsell C, McGregor C, Kelly CM, Verma S, Pritchard KI. Disseminated tumor embolism from breast cancer leading to multiorgan failure. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):e180–3. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1009.
  33. Ishiguro T, Takayanagi N, Ando M, Yanagisawa T, Shimizu Y, Sugita Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy responding to chemotherapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011;49(9):681–7.

## Pulmonary embolism in breast cancer: etiology, pathophysiology and treatment approaches

Rozanov I.D.<sup>1</sup> • Rozanova E.A.<sup>1</sup> • Shirikov E.I.<sup>1</sup> • Balkanov A.S.<sup>1</sup> • Gaganov L.E.<sup>1</sup> • Stepanova E.A.<sup>1</sup>

Pulmonary embolism in breast cancer is one of the causes of major deterioration of health status of the patients. Pulmonary artery occlusion is most often a consequence of venous thromboembolism; this condition is referred to as "pulmonary thromboembolism". Significantly less common cause of occlusion of the pulmonary artery branches can be embolism by a cluster of tumor cells, accompanied by development of pulmonary

tumor thrombotic microangiopathy. This paper reviews data on the etiology and pathogenesis of pulmonary embolism in breast cancer, and approaches to its prevention and treatment.

**Key words:** breast cancer, pulmonary thromboembolism, tumor embolus, platelets, D-dimer, anticoagulant

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-580-586

**Rozanov Ivan D.** – MD, Department of Radiology<sup>1</sup>

**Rozanova Ekaterina A.** – Resident, Chair of Diagnostic Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Shirikov Evgeniy I.** – Resident, Chair of Oncology and Thoracic Surgery, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Balkanov Andrey S.** – MD, PhD, Head of Department of Radiology<sup>1</sup>

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.  
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Gaganov Leonid E.** – MD, PhD, Chief of Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Stepanova Elena A.** – MD, PhD, Roentgenologist, Department of X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging; Assistant Lecturer, Chair of Diagnostic Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Офтальмологические проявления лейкоза

Гришина Е.Е.<sup>1</sup> • Мамонтов А.О.<sup>1</sup>

Офтальмологические проявления лейкоза разнообразны и преимущественно представлены лейкоэмической инфильтрацией оболочек глаза и гемодинамическими нарушениями в сосудах сетчатки. Лейкоэмическую инфильтрацию сетчатки необходимо отличать от воспалительного процесса – ретинита, хориоретинита вирусной или грибковой этиологии, нередко развивающегося у гематологических больных. Вовлечение в процесс сетчатки в основном наблюдается у взрослых пациентов с острым миелолейкозом, реже у больных острым

лимфолейкозом. Ретинопатия чаще возникает при рецидиве заболевания. Описаны случаи, когда глазные симптомы были первым проявлением рецидива заболевания. Ретинопатия может быть и первой манифестацией заболевания. Лейкоз должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд заболеваний, сопровождающихся отеком диска зрительного нерва и ретинальными кровоизлияниями. Характер изменений на глазном дне коррелирует с показателями периферической крови. Ретинопатия и лейкозная оптическая

нейропатия являются неблагоприятными прогностическими признаками. Ранняя диагностика и своевременное назначение адекватного лечения полностью нивелируют глазные симптомы и улучшают качество жизни больных гемобластозами.

**Ключевые слова:** гемобластоzy, лейкоз, офтальмологические симптомы, лейкозная оптическая нейропатия, лейкозная ретинопатия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-587-591

**Л**ейкоз – гетерогенная группа опухолевых заболеваний крови – гемобластозов, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми (бластными) кровяными клетками [1]. При остром лейкозе возможно развитие и экстрамедуллярных лейкоэмических очагов, к которым можно отнести опухолевое поражение глаза. Изучение экстрамедуллярных проявлений лейкоза представляет особый интерес. При появлении лейкоэмических инфильтратов вне костного мозга диагностика сложна, особенно в дебюте заболевания. Кроме того, развитие экстрамедуллярных фокусов, по-видимому, имеет прогностическое значение.

Поражение орбиты и придаточного аппарата глаза при лейкозе наблюдается редко [2]. В орбите преимущественно развивается неходжкинская лимфома, которая составляет около 50% от злокачественных опухолей орбиты [3–5]. Описаны единичные случаи вовлечения тканей орбиты в опухолевый процесс при лейкозе [6–8]. Офтальмологические проявления острого лейкоза могут затрагивать любые анатомические структуры глаза. Нередко можно видеть изменения сосудов конъюнктивы глаза, прерывистый в них ток крови, появление неравномерности их калибра, извитость. У некоторых больных

**Гришина Елена Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. офтальмологического отделения<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (905) 703 18 63.  
E-mail: eyelena@mail.ru  
**Мамонтов Андрей Олегович** – аспирант<sup>1</sup>

выявляются микротромбы вен. В терминальной стадии болезни, при хроническом миелолейкозе, возникают субконъюнктивальные кровоизлияния и гифема. Развитие гифемы приводит к повышению внутриглазного давления и болевым синдрому. У детей лейкоз может начаться в виде выраженного экссудативного изменения стекловидного тела вследствие периферического лейкозного «увеита». Часто при лейкозах бывают «увеиты», сопровождающиеся массивной инфильтрацией радужки и наличием желтого экссудата в передней камере – псевдогипопиона [9].

Несмотря на многообразие клинических симптомов, при лейкозе преобладает патология сетчатки (рис. 1). По разным данным, частота изменений на глазном дне при лейкозе колеблется от 35,4 до 52,4% [10–12]. Этот показатель в современных публикациях ниже, чем в работах 1980–90-х гг., что, по всей видимости, связано с повышением эффективности цитостатиков и уменьшением их токсичности.

Вовлечение в процесс сетчатки, как правило, наблюдается у взрослых при остром миелолейкозе, реже при остром лимфолейкозе. Ретинопатия преимущественно развивается при рецидиве заболевания [13]. Описаны случаи, когда глазные симптомы были первым проявлением рецидива лейкоза [10, 14–16].

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

При первичной диагностике заболевания изменения на глазном дне выявляются только у 10% больных [10].

У детей с лейкозом офтальмологические симптомы возникают редко, особенно в дебюте заболевания [13, 16]. Однако еще в 1998 г. S.C. Redy и B.S. Menon указывали на большой процент бессимптомно протекающей ретинопатии у детей. Жалобы на снижение остроты зрения предъявляли лишь 3 из 14 больных лейкозом с изменениями на глазном дне [17].

Изменения на глазном дне могут быть разнообразными. В основе ретинопатии лежит не только лейкемическое поражение сетчатки, но и ее изменения вследствие анемии, тромбоцитопении или тромбоза сосудов сетчатки, при этом преобладают гемодинамические и реологические расстройства [13]. Сопутствующая анемия и инфильтрация хориоидеи определяют бледный фон глазного дна. В сетчатке по ходу сосудов видны беловатые полосы, представляющие собой периваскулярную лейкемическую инфильтрацию. Могут наблюдаться преретинальные кровоизлияния, интравитреальные кровоизлияния округлые и в форме пламени [14, 18, 19]. Нередко в центре ретинального кровоизлияния можно видеть белый участок, вызванный аккумуляцией лейкоцитов. В наиболее тяжелых случаях появляются ишемические ватообразные очаги в слое нервных волокон, а также перивазаты в виде выступающих и проминирующих в стекловидное тело очагов экссудации. Особенностью состояния глазного дна при лейкозах считается ступенчатость границ диска зрительного нерва вследствие перипапиллярного отека сетчатки. Появляется расширение и извитость вен сетчатки, неравномерность их калибра. Перипапиллярный отек диска зрительного нерва необходимо дифференцировать с застойным диском зрительного нерва, который развивается в результате очагового поражения головного мозга, сопровождающегося повышением внутричерепного давления. В отличие от нейролейкемии при перипапиллярном отеке сетчатки нет выраженной проминенции диска зрительного нерва в стекловидное тело.

Лейкемическую инфильтрацию сетчатки необходимо отличать от воспалительного процесса – ретинита, хориоретинита вирусной или грибковой этиологии, что нередко развивается у гематологических больных [20–23]. Воспалительные заболевания глаз у больных гемобластозами, как правило, двусторонние, отличаются упорным, рецидивирующим течением и сочетаются с системными проявлениями



**Рис. 1.** Глазное дно больной острым промиелоцитарным лейкозом. Интравитреальное кровоизлияние (вверху), преретинальное кровоизлияние (внизу)



**Рис. 2.** Глазное дно больной острым лимфобластным лейкозом, нейролейкезом. Лейкемическая инфильтрация диска зрительного нерва

воспалительного процесса [24]. В пользу опухолевой природы изменений на глазном дне свидетельствуют показатели периферической крови, неэффективность противовоспалительного лечения и, напротив, регрессия симптомов на фоне противоопухолевой терапии.

Лейкемическая инфильтрация зрительного нерва может возникнуть как одиночный признак рецидива лейкоза, даже до возникновения гематологических проявлений. Поражение зрительного нерва может сочетаться с вовлечением в процесс других черепно-мозговых нервов, но может развиваться и изолированно. За счет лейкемической инфильтрации диск зрительного нерва представляется резко увеличенным в размерах с нечеткими границами. Сосудистая воронка не определяется. Ретинальные вены резко расширены. В области диска зрительного нерва видны штрихообразные кровоизлияния различных размеров (рис. 2). Лейкемическая оптическая нейропатия – плохой прогностический признак не только для зрения, но и для жизни [15].

При хроническом миелобластозе и миеломной болезни описана пролиферативная ретинопатия, в том числе и на периферии глазного дна. Появляются кровоизлияния в разных слоях сетчатки, микроаневризмы, артериовенозные анастомозы, множественные поля неоваскуляризации, кровоизлияния в стекловидное тело [25–27]. Возможно развитие экссудативной отслойки сетчатки в макулярной области, что приводит к значительному снижению зрения, нередко двустороннему. К причинным факторам, приводящим к экссудативной отслойке сетчатки при лейкозии, относят хориоидальную ишемию и вторичную дисфункцию пигментного эпителия сетчатки [28–31]. При лейкозах часто возникают нарушения микроциркуляции в тканях глаза. Инфильтрация лейкоцитами клетками или гематологические нарушения вызывают частичную окклюзию хориокапилляров и задержку хориоидальной микроциркуляции [32]. Вторичная дисфункция мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки в конечном итоге может привести к экссудативной отслойке сетчатки в макулярной области [33, 34]. При аутопсии больных, умерших от лейкоза, часто выявляют утолщение хориоидеи и ее инфильтрацию лейкоцитами [32].

Согласно многим клиническим наблюдениям, появления изменений на глазном дне – плохой прогностический признак. У больных с офтальмологическими симптомами по сравнению с пациентами без изменений на глазном дне зарегистрирована более низкая продолжительность ремиссии заболевания. Медиана общей





выживаемости у пациентов с интратретинальными геморрагиями составила 72 дня против 345 дней в группе больных без кровоизлияний на глазном дне ( $p=0,002$ ) [35]. По данным других исследований, пациенты с ватообразными ретинальными очагами имели более низкие среднюю величину и медиану выживаемости, чем пациенты без таких поражений ( $168,8 \pm 70,9$  и  $27$  против  $609,4 \pm 91,4$  и  $289$  дней соответственно;  $p=0,04$ ). Смертность среди пациентов с ватообразными ретинальными очагами была примерно в 8 раз выше, чем среди пациентов без данной патологии [36].

Наиболее ярко изменения на глазном дне в качестве неблагоприятного прогностического признака проявляются у людей старше 40 лет.

На сегодняшний момент установлена зависимость между показателями крови и характером изменения на глазном дне. Известно, что интратретинальные геморрагии – наиболее распространенное поражение (42%). Такие пациенты имеют значительно более низкие уровни гемоглобина и гематокрита, чем те, у которых кровоизлияний не было ( $p=0,004$  и  $0,018$  соответственно). У всех пациентов с ватообразными очагами на глазном дне уровень гемоглобина и гематокрита был значительно ниже по сравнению с больными без таких поражений ( $p=0,044$  и  $0,05$  соответственно). У больных острым миелобластным лейкозом с ватообразными очагами в сетчатке количество лейкоцитов и тромбоцитов было значительно ниже, чем у больных без изменений ( $p=0,019$  и  $0,003$  соответственно) [11].

У пациентов в острой фазе миелоидного лейкоза высокий уровень лейкоцитов был в значительной степени связан с интратретинальными геморрагиями ( $p=0,04$ ) и геморрагиями с белым центром ( $p=0,001$ ), тогда как низкое количество тромбоцитов в значительной степени связано с интратретинальными кровоизлияниями ( $p=0,03$ ) [11, 37].

Известны случаи, когда жалобы на ухудшение зрения, появление «пятна» перед глазом становятся первой манифестацией заболевания у ранее «здоровых» людей [18, 29, 38]. Лейкоз может проявиться внезапным снижением зрения из-за экссудативной отслойки сетчатки, и офтальмолог будет первым врачом, проводящим обследование такого больного. У пациентов с двусторонней экссудативной отслойкой сетчатки должна проводиться тщательная оценка общего статуса [37, 39]. Лейкоз должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд заболеваний, сопровождающихся отеком диска зрительного нерва и ретинальными кровоизлияниями [40].

Необходимо иметь в виду, что поражение сетчатки при лейкозе, сопровождающееся снижением остроты зрения, существенно снижает качество жизни этой тяжелой категории больных. Своевременное назначение противоопухолевого лечения – химиотерапии и/или лучевой терапии – полностью нивелирует глазные симптомы и улучшает качество жизни больных гемобластомами. ☺

## Литература

1. Волкова МА, ред. Клиническая онкогематология. 2-е изд. М.: Медицина; 2007. 1119 с.
2. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology*. 2004;111(5):997–1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002.
3. Бровкина АФ. Болезни орбиты М.: Медицинское информационное агентство; 2008. 256 с.
4. Гришина ЕЕ. Злокачественные лимфомы органа зрения. Проблемы и перспективы (взгляд офтальмолога). Современная онкология. 2006;8(4):27–9.
5. Bonavolontà G, Strianese D, Grassi P, Comune C, Tranfa F, Uccello G, Iuliano A. An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2013;29(2):79–86. doi: 10.1097/IOP.0b013e31827a7622.
6. Jain VK, Singh U, Prakash G, Vashishta RK, Singh V. Rare primary presentation of chronic lymphocytic leukemia as chronic orbital space occupying lesion. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):173–4. doi: 10.18240/ijo.2016.01.30.
7. Ramkissoon YD, Lee RW, Malik R, Hsuan JD, Potts MJ. Bilateral infiltrative disease of the extraocular muscles: a rare clinical presentation of early stage chronic lymphocytic leukemia. *Orbit*. 2008;27(4):293–5. doi: 10.1080/01676830802222878.
8. Hatton MP, Rubin PA. Chronic lymphocytic leukemia of the orbit. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):990–1.
9. Гусева МР. Изменения органа зрения у детей при общих заболеваниях. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2001;(4):135.
10. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. Ocular involvement in leukemia – a study of 288 cases. *Ophthalmologica*. 2003;217(6):441–5. doi: 73077.
11. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS, Ajarim DS. Correlation of fundus lesions and hematologic findings in leukemic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6(2):167–72.
12. Jackson N, Reddy SC, Hishamuddin M, Low HC. Retinal findings in adult leukaemia: correlation with leukocytosis. *Clin Lab Haematol*. 1996;18(2):105–9. doi: 10.1046/j.1365-2257.1996.d01-217.x.
13. Koshiy J, John MJ, Thomas S, Kaur G, Batra N, Xavier WJ. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(8):659–64. doi: 10.4103/0301-4738.169789.
14. Lin AL, Burnham JM, Pang V, Idowu O, Iyer S. Ocular manifestations of primary myelofibrosis. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(4):364–7. doi: 10.1097/ICB.0000000000000264.
15. Salazar Méndez R, Fonollá Gil M. Unilateral optic disk edema with central retinal artery and vein occlusions as the presenting signs of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2014;89(11):454–8. doi: 10.1016/j.oftal.2013.10.011.
16. Hara Y, Kamura Y, Oikawa A, Shichino H, Mugishima H, Goto H. Case of pediatric chronic



- myeloid leukemia with bilateral visual loss onset. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2010;114(5):459–63.
17. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(6):700–3. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760614.x.
18. Huang PK, Sanjay S. Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18(4):336–8. doi: 10.4103/0974-9233.90143.
19. Nagpal MP, Mehrotra NS, Mehta RC, Shukla CK. Leukemic optic nerve infiltration in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(2):127–30. doi: 10.1097/ICB.0000000000000187.
20. Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, Lehoang P. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):886–94, 894.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.025.
21. Gordon KB, Rugo HS, Duncan JL, Irvine AR, Howes EL Jr, O'Brien JM, Carter SR. Ocular manifestations of leukemia: leukemic infiltration versus infectious process. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2293–300.
22. Gupta SR, Agnani S, Tehrani S, Yeh S, Lauer AK, Suhler EB. Endogenous *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*) endophthalmitis as a presenting sign of precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):384–5. doi: 10.1001/archophthol.2009.397.
23. Dave VP, Majji AB, Suma N, Pappuru RR. A rare case of *Aspergillus terreus* endogenous endophthalmitis in a patient of acute lymphoid leukemia with good clinical outcome. *Eye (Lond)*. 2011;25(8):1094–6. doi: 10.1038/eye.2011.68.
24. Гришина ЕЕ, Ареенкова ОА. Воспалительные заболевания глаз у больных гемобластомами. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2006;(1):10–1.
25. Huynh TH, Johnson MW, Hackel RE. Bilateral proliferative retinopathy in chronic myelogenous leukemia. *Retina*. 2007;27(1):124–5. doi: 10.1097/01.iae.0000258271.36131.d3.
26. Mandava N, Costakos D, Bartlett HM. Chronic myelogenous leukemia manifested as bilateral proliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):576–7. doi: 10.1001/archophth.123.4.576.
27. Nobacht S, Vandoninck KF, Deutman AF, Klevering BJ. Peripheral retinal nonperfusion associated with chronic myeloid leukemia. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(3):404–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01956-6.
28. Chen MT, Wu HJ. Acute leukemia presenting as diabetes insipidus and bilateral exudative retinal detachment – a case report. *Kaohsiung J Med Sci*. 2001;17(3):150–5.
29. Fackler TK, Bearely S, Odom T, Fekrat S, Cooney MJ. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral serous macular detachments. *Retina*. 2006;26(6):710–2. doi: 10.1097/01.iae.0000236484.24808.bb.
30. Kincaid MC, Green WR, Kelley JS. Acute ocular leukemia. *Am J Ophthalmol*. 1979;87(5):698–702.
31. Malik R, Shah A, Greaney MJ, Dick AD. Bilateral serous macular detachment as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(2):284–6.
32. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol*. 1990;109(4):436–44.
33. Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Retinal detachment after choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol*. 1987;104(4):364–72.
34. Spaide RF, Goldbaum M, Wong DW, Tang KC, Iida T. Serous detachment of the retina. *Retina*. 2003;23(6):820–46.
35. Reddy SC, Quah SH, Low HC, Jackson N. Prognostic significance of retinopathy at presentation in adult acute leukemia. *Ann Hematol*. 1998;76(1):15–8.
36. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS. Prognostic importance of retinopathy in acute leukemia. *Doc Ophthalmol*. 1995–1996;91(3):273–81.
37. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(1):81–5. doi: 10.1046/j.1600-0420.2003.00197.x.
38. Abdul-Rahim AS, Brown SM, Shami MJ. Bilateral retinal hemorrhages in an 18-year-old woman. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(6):590–3. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6257(02)00352-1.
39. Mandić BD, Potocnjak V, Bencić G, Mandić Z, Pentz A, Hajnčić TF. Visual loss as initial presentation of chronic myelogenous leukemia. *Coll Antropol*. 2005;29 Suppl 1:141–3.
40. Ortiz JM, Ruiz-Moreno JM, Pozo-Martos P, Montero JA. Visual acuity loss and OCT changes as initial signs of leukaemia. *Int J Ophthalmol*. 2010;3(3):281–2. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.24.

## References

1. Volkova MA, editor. *Klinicheskaya onkogematologiya [Clinical oncohematology]*. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: Meditsina; 2007. 1119 p. (in Russian).
2. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology*. 2004;111(5):997–1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002.
3. Brovkina AF. *Bolezni orbity [Orbital disorders]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. 256 p. (in Russian).
4. Grishina EE. *Zlokachestvennye limfomy organa zreniya. Problemy i perspektivy (vzglyad oftalmologa) [Malignant lymphomas of the eye. Problems and perspective (an ophthalmologist's point of view)]*. *Sovremennaya onkologiya [Journal of Modern Oncology]*. 2006;8(4):27–9 (in Russian).
5. Bonavolontà G, Strianese D, Grassi P, Comune C, Tranfa F, Uccello G, Iuliano A. An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2013;29(2):79–86. doi: 10.1097/IOP.0b013e31827a7622.
6. Jain VK, Singh U, Prakash G, Vashishta RK, Singh V. Rare primary presentation of chronic lymphocytic leukemia as chronic orbital space occupying lesion. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):173–4. doi: 10.18240/ijo.2016.01.30.
7. Ramkissoon YD, Lee RW, Malik R, Hsuan JD, Potts MJ. Bilateral infiltrative disease of the extraocular muscles: a rare clinical presentation of early stage chronic lymphocytic leukemia. *Orbit*. 2008;27(4):293–5. doi: 10.1080/01676830802222878.
8. Hatton MP, Rubin PA. Chronic lymphocytic leukemia of the orbit. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):990–1.
9. Guseva MR. *Izmeneniya organa zreniya u detey pri obshchikh zabolevaniyakh [General children's diseases and changes of the eye]*. *RMZh "Klinicheskaya oftalmologiya" [RMJ "Clinical Ophthalmology"]*. 2001;(4):135 (in Russian).
10. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. Ocular involvement in leukemia – a study of 288 cases. *Ophthalmologica*. 2003;217(6):441–5. doi: 10.1007/s00391-003-0730-7.
11. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS, Ajarim DS. Correlation of fundus lesions and hematologic findings in leukemic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 1996;6(2):167–72.
12. Jackson N, Reddy SC, Hishamuddin M, Low HC. Retinal findings in adult leukaemia: correlation with leukocytosis. *Clin Lab Haematol*. 1996;18(2):105–9. doi: 10.1046/j.1365-2257.1996.d01-217.x.
13. Koshy J, John MJ, Thomas S, Kaur G, Batra N, Xavier WJ. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(8):659–64. doi: 10.4103/0301-4738.169789.
14. Lin AL, Burnham JM, Pang V, Idowu O, Iyer S. Ocular manifestations of primary myelofibrosis. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(4):364–7. doi: 10.1097/ICB.0000000000000264.
15. Salazar Méndez R, Fonollá Gil M. Unilateral optic disk edema with central retinal artery



- and vein occlusions as the presenting signs of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2014;89(11):454–8. doi: 10.1016/j.oftal.2013.10.011.
16. Hara Y, Kamura Y, Oikawa A, Shichino H, Mugishima H, Goto H. Case of pediatric chronic myeloid leukemia with bilateral visual loss onset. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2010;114(5):459–63.
  17. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukemia. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(6):700–3. doi: 10.1034/j.1600-0420.1998.760614.x.
  18. Huang PK, Sanjay S. Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011;18(4):336–8. doi: 10.4103/0974-9233.90143.
  19. Nagpal MP, Mehrotra NS, Mehta RC, Shukla CK. Leukemic optic nerve infiltration in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Retin Cases Brief Rep.* 2016;10(2):127–30. doi: 10.1097/ICB.0000000000000187.
  20. Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, Cassoux N, Bodaghi B, Davi F, Lehoang P. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):886–94, 894.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.025.
  21. Gordon KB, Rugo HS, Duncan JL, Irvine AR, Howes EL Jr, O'Brien JM, Carter SR. Ocular manifestations of leukemia: leukemic infiltration versus infectious process. *Ophthalmology.* 2001;108(12):2293–300.
  22. Gupta SR, Agnani S, Tehrani S, Yeh S, Lauer AK, Suhler EB. Endogenous Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus) endophthalmitis as a presenting sign of precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):384–5. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.397.
  23. Dave VP, Majji AB, Suma N, Pappuru RR. A rare case of Aspergillus terreus endogenous endophthalmitis in a patient of acute lymphoid leukemia with good clinical outcome. *Eye (Lond).* 2011;25(8):1094–6. doi: 10.1038/eye.2011.68.
  24. Grishina EE, Ageenkova OA. Vospalitel'nye zabolevaniya glaz u bol'nykh gemoblastozami [Inflammatory eye diseases in patients with hemoblastosis]. *RMZh "Klinicheskaya oftalmologiya" [RMJ "Clinical Ophthalmology"].* 2006;(1):10–1 (in Russian).
  25. Huynh TH, Johnson MW, Hackel RE. Bilateral proliferative retinopathy in chronic myelogenous leukemia. *Retina.* 2007;27(1):124–5. doi: 10.1097/01.iae.0000258271.36131.d3.
  26. Mandava N, Costakos D, Bartlett HM. Chronic myelogenous leukemia manifested as bilateral proliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(4):576–7. doi: 10.1001/archophth.123.4.576.
  27. Nobacht S, Vandoninck KF, Deutman AF, Klevering BJ. Peripheral retinal nonperfusion associated with chronic myeloid leukemia. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(3):404–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01956-6.
  28. Chen MT, Wu HJ. Acute leukemia presenting as diabetes insipidus and bilateral exudative retinal detachment – a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2001;17(3):150–5.
  29. Fackler TK, Bearely S, Odom T, Fekrat S, Cooney MJ. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral serous macular detachments. *Retina.* 2006;26(6):710–2. doi: 10.1097/01.iae.0000236484.24808.bb.
  30. Kincaid MC, Green WR, Kelley JS. Acute ocular leukemia. *Am J Ophthalmol.* 1979;87(5):698–702.
  31. Malik R, Shah A, Greaney MJ, Dick AD. Bilateral serous macular detachment as a presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(2):284–6.
  32. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(4):436–44.
  33. Gaudric A, Sterkers M, Coscas G. Retinal detachment after choroidal ischemia. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(4):364–72.
  34. Spaide RF, Goldbaum M, Wong DW, Tang KC, Iida T. Serous detachment of the retina. *Retina.* 2003;23(6):820–46.
  35. Reddy SC, Quah SH, Low HC, Jackson N. Prognostic significance of retinopathy at presentation in adult acute leukemia. *Ann Hematol.* 1998;76(1):15–8.
  36. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS. Prognostic importance of retinopathy in acute leukemia. *Doc Ophthalmol.* 1995–1996;91(3):273–81.
  37. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(1):81–5. doi: 10.1046/j.1600-0420.2003.00197.x.
  38. Abdul-Rahim AS, Brown SM, Shami MJ. Bilateral retinal hemorrhages in an 18-year-old woman. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(6):590–3. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6257(02)00352-1.
  39. Mandić BD, Potocnjak V, Bencić G, Mandić Z, Pentz A, Hajnčić TF. Visual loss as initial presentation of chronic myelogenous leukemia. *Coll Antropol.* 2005;29 Suppl 1:141–3.
  40. Ortiz JM, Ruiz-Moreno JM, Pozo-Martos P, Montero JA. Visual acuity loss and OCT changes as initial signs of leukaemia. *Int J Ophthalmol.* 2010;3(3):281–2. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.24.

## Ophthalmic manifestations of leukemia

Grishina E.E.<sup>1</sup> • Mamontov A.O.<sup>1</sup>

Ophthalmic manifestations of leukemia are variable and are predominantly represented by leukemic infiltration of the eye and hemodynamic abnormalities in the retinal vasculature. Leukemic infiltration of the retina should be differentiated from an inflammatory process, such as retinitis, chorioretinitis of viral or fungal origin that are not uncommon in patients with hematological malignancies. Retinal involvement is mainly seen in adult patients with acute myeloid leukemia and is less common in patients with acute lymphoblastic leukemia. Retinopathy is more frequent during relapses of the underlying disease. Also, retinopathy can be the first sign of the disease. Leukemia should be included into the list for differential

diagnosis with disorders that can be associated with optical nerve edema and retinal hemorrhages. Fundus abnormalities correlate with peripheral blood parameters. Retinopathy and leukemic optic neuropathy are predictors of unfavorable prognosis. Early diagnostics and timely and adequate treatment may fully eliminate ocular symptoms and improve quality of life in patients with hemoblastoses.

**Key words:** haemoblastosis, leukemia, ophthalmic symptoms, leukemic optic neuropathy, leukemic retinopathy

**Grishina Elena E.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Ophthalmology<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63.  
 E-mail: eyelena@mail.ru

**Mamontov Andrey O.** – MD, Postgraduate Student<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Анализ распространенности метастатического поражения хориоидеи

Пармон Я.В.<sup>1</sup> • Саакян С.В.<sup>1</sup>

**Пармон Янина Валентиновна** – заведующая офтальмологическим отделением по лечению онкологических заболеваний глаз<sup>1</sup>  
✉ 123298, г. Москва, ул. Народного Ополчения, 38/1–45А, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 322 20 06.  
E-mail: yanina.parmon@gmail.com

**Саакян Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии<sup>1</sup>

**Актуальность.** Врачи-офтальмологи демонстрируют сниженную онкологическую настороженность, а онкологи – низкую осведомленность о частоте распространения метастазов в хориоидею. **Цель** – оценить распространенность метастазов в хориоидею в России и проанализировать частоту встречаемости опухолей, метастазирующих в сосудистую оболочку глаза. **Материал и методы.** Использованы данные литературы для эмпирического расчета частоты встречаемости метастатического поражения хориоидеи в России. Собственное исследование включало 70 человек (56 женщин и 14 мужчин) с метастазами в хориоидею. Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое и общеклиническое обследование. **Результаты.** В 2014 г. оценочное число новых случаев метастазов в хориоидею в России составило 5561, что в 6 раз больше, чем оценочное число первичных увеальных меланом. Из 70 больных с метастазами в хориоидею первичный очаг опухоли известен у 58 (82,8%), у остальных 12 пациентов (17,2%) диагностирован метастаз опухоли без выявленного первичного очага. Подавляющее большинство (91,4%, 53 пациента) первичных опухолей относилось к карциномам. В 4 (6,9%)

наблюдениях выявлена меланома, в 1 (1,7%) – острый лейкоз. У 34 (48,6%) пациентов метастаз в хориоидею оказался первым признаком генерализации злокачественного процесса. Срок от момента диагностики первичной опухоли до диагностики внутриглазного новообразования варьировался от 0 до 192 месяцев. **Заключение.** Эмпирический расчет свидетельствует, что метастаз в хориоидею встречается у взрослых чаще, чем первичная увеальная меланома. В связи с высокой частотой встречаемости метастазов в хориоидею их необходимо включать в диагностический поиск при выявлении внутриглазного новообразования. При выборе алгоритма диагностики следует учитывать онкологический анамнез. Обоснована необходимость пожизненного офтальмологического скрининга больных со злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** метастаз в хориоидею, метастатическое поражение, метастазы опухолей без выявленного первичного очага

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-592-598

<sup>1</sup> ФГБУ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России; 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Российская Федерация

**В** литературе дискутируется вопрос о частоте встречаемости метастазов в сосудистую оболочку глаза. Частота прижизненного выявления внутриглазных метастазов у больных со злокачественными внутриглазными опухолями варьируется в широком диапазоне – от 1,2 до 14,5% [1]. Это связано с различиями в контингенте больных в узкопрофилированных офтальмологических учреждениях и в общео онкологических центрах. Сопоставление данных свидетельствует о том, что значительная часть больных с метастатическим поражением органа зрения, то есть на стадии генерализации злокачественного процесса, фактически не обследуются офтальмологами, находясь под наблюдением онкологов [2–4].

Процент прижизненной диагностики метастазов органа зрения в несколько раз ниже, чем при

аутопсийных исследованиях, при которых выявляемость составляет от 12 до 37% [5]. Истинная частота метастазов органа зрения может быть значительно выше, так как далеко не каждый больной, умерший от злокачественной опухоли, подвергается вскрытию, а если вскрытие и производится, то глазное яблоко часто исключается из гистологического исследования [6]. По мнению ряда авторов, метастаз в хориоидею – самая частая злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых, хотя клинически чаще обнаруживается первичная увеальная меланома [2, 4, 7].

Известно, что метастазирование в сосудистую оболочку глаза происходит гематогенным путем и из всех отделов сосудистой оболочки чаще всего поражается хориоидея – в 76,3–94% [1, 2, 4, 8]. Риск метастазирования в глазные структуры наиболее высок в III и IV стадиях





онкологического заболевания. Метастазы в хориоидею встречаются преимущественно у взрослых [3]. В литературе описаны практически все виды злокачественных опухолей различных локализаций, метастазирующие в сосудистую оболочку. Большая часть опухолей относится к карциномам (87% случаев), преимущественно железистой структуры, реже встречаются метастазы меланомы кожи [1, 4, 8].

В последние годы частота метастазов в хориоидею значительно увеличивается, что связано с ростом онкологической заболеваемости, увеличением продолжительности жизни больных, прошедших лечение по поводу первичной злокачественной опухоли, а также с внедрением в клиническую практику новых методик и улучшением качества диагностики [9]. В России отсутствует единый регистр офтальмоонкологических больных, в том числе нет данных о частоте встречаемости метастазов в хориоидею.

Цель – оценить распространенность метастазов в хориоидею в России и проанализировать частоту встречаемости опухолей, метастазирующих в сосудистую оболочку глаза.

## Материал и методы

На основе данных литературы о встречаемости метастатического поражения хориоидеи произведен эмпирический расчет аналогичного показателя в России. Для расчета частоты встречаемости метастаза в хориоидею учитывали, что большая часть опухолей, метастазирующих в сосудистую оболочку, относится к карциномам и что наиболее высокий риск метастазирования в глазные структуры существует в III и IV стадиях онкологического заболевания, а также, что среди больных с генерализацией злокачественной опухоли внутриглазной метастаз встречается в среднем в 5% случаев [1, 3, 4, 7, 8]. Сравнение частоты встречаемости метастаза в хориоидею проводили с самой часто встречаемой первичной злокачественной внутриглазной опухолью – увеальной меланомой, заболеваемость которой в России по обращаемости составляет 6–8 человек на 1 млн взрослого населения в год [8].

Анализ частоты встречаемости опухолей, метастазирующих в сосудистую оболочку глаза, проводили по результатам обследования 70 человек с метастазами в хориоидею (88 глаз), направленных в Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца в период с 2006 по 2013 г., из них 56 (80%) женщин и 14 (20%) мужчин. Возраст больных колебался от 23 до 76 лет (средний возраст  $51,2 \pm 11,6$  года). У 18 (25,7%) пациентов

выявлено бинокулярное поражение, у 52 (74,3%) – монокулярное. Первичный очаг опухоли известен у 58 (82,8%) больных, у 12 (17,2%) первичный очаг не обнаружен после полного онкологического обследования (далее – опухоли без выявленного первичного очага).

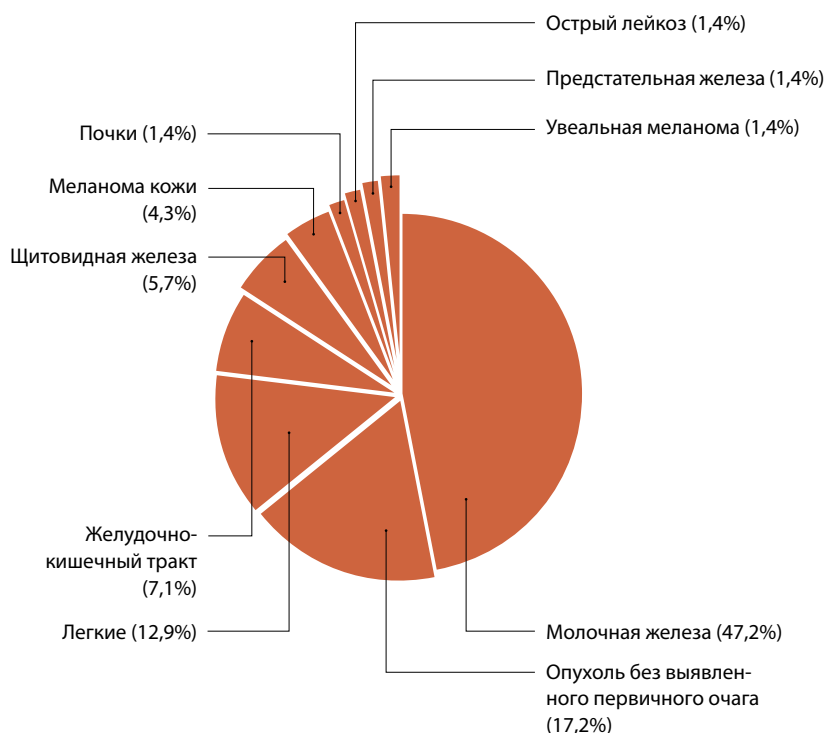
Всем пациентам с метастазом в хориоидею проведено комплексное обследование, включавшее изучение анамнеза жизни, стандартное офтальмологическое и общеклиническое обследование (осмотр пациента, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультация онколога), ультразвуковое исследование, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию. Морфологическая верификация диагноза получена у 11 (15,7%) больных.

Статистический анализ данных проводился в программе Microsoft Excel 2010. В качестве описательной статистики численных наблюдений вычислялись среднее значение и стандартное отклонение.

## Результаты

Наши расчеты показали, что оценочное число новых случаев метастазов в хориоидею в 2014 г. в России в 6 раз больше, чем оценочное число первичных увеальных меланом, – 5561 против 907. Всего в 2014 г. в России выявлено 537 284 новых случая злокачественного новообразования, без учета пациентов с опухолями костей, суставов хрящей, соединительной и других мягких тканей, а также новообразований лимфатической и кровеносной ткани, из них 20,7% (111 217 случаев) составили больные с IV стадией онкологического процесса [9]. Среди больных с генерализацией злокачественной опухоли метастаз в хориоидею встречается в среднем в 5% случаев. Это означает, что оценочное число новых случаев метастазов в хориоидею в 2014 г. в России не менее 5561. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2014 год, численность взрослого населения Российской Федерации (20 и более лет) составила 113,38 млн. Максимальная заболеваемость увеальной меланомой в России по обращаемости составляет 8 человек на 1 млн взрослого населения в год, поэтому оценочное число новых случаев увеальной меланомы в 2014 г. равно 907.

Из 70 обследованных с метастазом в хориоидею первичный очаг опухоли известен у 58 (82,8%) (рис. 1). Подавляющее количество первичных опухолей относилось к карциномам – 53 (91,4%). В 4 (6,9%) наблюдениях обнаружена меланома (в 3 – меланома кожи, в 1 – увеальная



**Рис. 1.** Распределение больных с метастазом в хориоидею в зависимости от локализации первичной опухоли

**Таблица 1.** Распределение больных по полу и возрасту в зависимости от локализации первичного очага опухоли

Локализация первичного очага опухоли	Пол		Возраст, годы*
	мужчины	женщины	
Молочная железа	–	33	28–70 (50,6)
Опухоль без выявленного первичного очага	6	6	28–76 (51,5)
Легкие	3	6	34–66 (47,7)
Желудочно-кишечный тракт	2	3	44–70 (54,4)
Щитовидная железа	1	3	23–75 (51,2)
Меланома кожи	–	3	49–67 (56,3)
Увеальная меланома	–	1	54
Острый лейкоз	–	1	47
Почки	1	–	47
Предстательная железа	1	–	74
Всего больных (n = 70)	14	56	23–76 (51,2 ± 11,6)

\* Данные представлены в виде минимального – максимального значения (среднее значение) / (среднее значение ± стандартное отклонение)

меланома контралатерального глаза), в 1 (1,7%) – острый лейкоз. Практически половину больных составили пациентки с метастазом в хориоидею рака молочной железы – 33 (47,2%). В 12 (17,2%) случаях наблюдались опухоли без выявленного первичного очага, у 9 (12,9%) пациентов в хориоидею метастазировал рак легкого, у 5 (7,1%) – рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 4 (5,7%) – рак щитовидной железы, у 3 (4,3%) – кожная меланома. Отмечено по 1 (1,4%) случаю метастаза в хориоидею рака почки, рака предстательной железы, увеальной меланомы контралатерального глаза и у пациентки с острым лейкозом.

Группу больных с метастазами рака ЖКТ составили 2 мужчин с аденокарциномой желудка и 3 женщины (2 – с аденокарциномой прямой кишки, 1 – с аденокарциномой толстой кишки). У 2 из 3 больных с меланомой кожи опухоль локализовалась на ягодице, у 1 – на стопе. У пациентки с метастазом увеальной меланомы в контралатеральный глаз проведена энуклеация по поводу веретенчаточной увеальной меланомы с очагами прорастания в склере. Распределение больных по полу и возрасту в зависимости от локализации первичного очага опухоли представлено в табл. 1.

В исследовании у женщин чаще встречался метастаз рака молочной железы – 33 (58,9%) пациентки. У 18 из них первичный очаг опухоли локализовался в правой молочной железе, у 14 – в левой, у 1 были поражены обе молочные железы. На втором месте у женщин отмечен внутриглазной метастаз опухолей без выявленного первичного очага и метастаз рака легкого – по 6 (10,2%) больных, на третьем – метастаз рака ЖКТ, щитовидной железы и меланомы кожи – по 3 (5,1%) пациентки. У мужчин лидирующую позицию заняли метастазы опухолей без выявленного первичного очага – 6 (42,9%) случаев, на втором месте оказался метастаз рака легкого – 3 (21,4%), на третьем месте – метастаз рака ЖКТ – 2 (14,3%).

Более чем у четверти пациентов – у 20 (28,6%) – на момент офтальмологического обследования отсутствовали сведения об онкологическом заболевании в анамнезе. После диагностики внутриглазного метастаза и проведения полного онкологического обследования у 8 из них обнаружен первичный очаг опухоли: у 6 – карцинома легких (в 3 случаях опухоль легких обнаружена одновременно с диагностикой метастаза, еще у 3 – через 3, 9 и 12 месяцев после обнаружения метастаза в хориоидею). У 2 пациентов одновременно с метастазом в хориоидею обнаружены меланома кожи и аденокарцинома предстательной железы. У 12 пациентов (17,2% от всех наблюдений)

**Таблица 2.** Метастазирование в хориоидею с момента выявления первичной опухоли

Локализация первичного очага	Срок метастазирования, месяцы*
Молочная железа	8–137 (52,9 ± 33,4)
Легкие	0–192 (43,6 ± 83,4)
Желудочно-кишечный тракт	1–168 (56,4 ± 68,96)
Щитовидная железа	0–132 (61,2 ± 65,2)
Меланома кожи	0–45 (17,3 ± 24,2)
Уvealная меланома	29
Острый лейкоз	59
Почки	39
Предстательная железа	0
Все локализации	0–192 (49,43 ± 44,32)

\* Данные представлены в виде минимального – максимального значения (среднее значение ± стандартное отклонение)

**Таблица 3.** Направительные диагнозы пациентов с метастазами в хориоидею

Диагноз	Количество больных, абс. (%)
<i>Внутриглазное новообразование</i>	23 (32,8)
Отслойка сетчатки	15 (21,4)
Хориоретинит	7 (10)
<i>Метастаз в хориоидею</i>	6 (8,6)
Возрастная макулярная дегенерация	6 (8,6)
Центральная серозная хориоретинопатия	4 (5,7)
<i>Уvealная меланома</i>	2 (2,9)
Тромбоз центральной вены сетчатки	2 (2,9)
Периферическая витреохориоретинальная дистрофия	2 (2,9)
Кровоизлияние	1 (1,4)
Окклюзия центральной артерии сетчатки	1 (1,4)
Паразитарное поражение	1 (1,4)
Всего больных	70 (100)

первичный очаг опухоли не обнаружен после полного обследования – больные с опухолью без выявленного первичного очага. Диагноз метастаза в хориоидею подтвержден у данной группы пациентов по результатам комплексного клиничко-инструментального обследования [10, 11]. У 4 из них получено морфологическое подтверждение метастаза, у 2 других выявлено

бинокулярное поражение, которое косвенно подтверждает метастатическую природу внутриглазной опухоли.

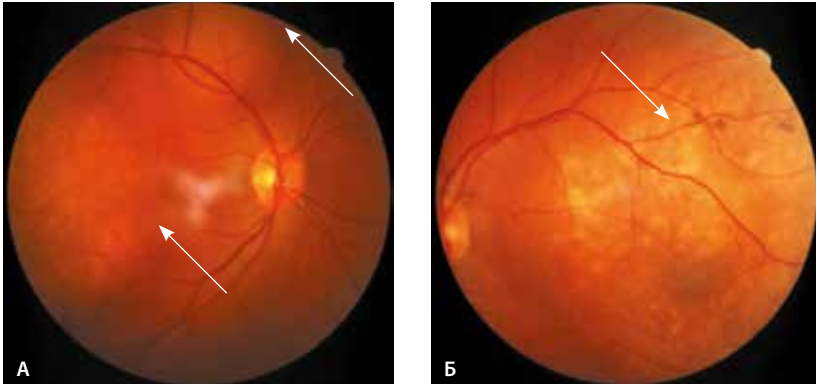
До появления офтальмологических жалоб 46 (92%) пациентов с известной локализацией первичной опухоли получали различные виды лечения по поводу первичной опухоли. У 5 (19,2%) женщин с раком молочной железы метастатическое поражение хориоидеи выявлено на фоне проведения полихимиотерапии (по поводу генерализации процесса).

Срок от момента диагностики первичной опухоли до появления офтальмологических жалоб или до момента диагностики внутриглазного новообразования варьировался от 0 до 192 месяцев (в среднем  $49,4 \pm 44,32$  месяца) (табл. 2).

Практически у половины больных внутриглазной метастаз стал первым признаком генерализации злокачественного процесса – у 34 (48,6%) пациентов. К моменту диагностики метастаза в хориоидею у 24 (34,3%) больных имелось подтверждение о наличии других дистантных метастазов, в том числе в легкие, печень, головной мозг, кости, лимфоузлы, другую молочную железу, подкожные метастазы. У одной пациентки с раком молочной железы через 1 месяц после диагностики метастаза в сосудистую оболочку глаза обнаружено метастатическое поражение орбиты с той же стороны. Среди больных раком молочной железы и раком легкого метастаз в хориоидею был первым признаком генерализации опухолевого процесса примерно в половине случаев – в 48,3 и 42,9% соответственно.

При анализе диагнозов, с которыми пациенты с метастазом в хориоидею направлены в Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, отмечено, что у подавляющего большинства пациентов (64 человека, 91,4%) первично поставлен неправильный диагноз. Более половины больных с метастазом в хориоидею – 39 (55,7%) – направлены в институт с неопухолевыми диагнозами (табл. 3), по поводу которых часть из них длительно наблюдалась и получала неадекватное лечение по месту жительства. С диагнозом внутриглазного новообразования в институт направлен 31 (44,3%) больной, и только у 6 (8,6%) из них изначально заподозрен метастаз в хориоидею (рис. 2). Чаще всего больных направляли с диагнозом отслойки сетчатки, увеита (хориоретинит, ретиноваскулит, хориоидит и т.д.) и патологии макулярной зоны.

Срок постановки диагноза метастаза от момента появления глазных жалоб составил от 1 до 12 месяцев (в среднем  $3,4 \pm 2,5$  месяца).



**Рис. 2.** Фото глазного дна. Бинокулярное многофокусное поражение у больной с метастазом в хориоидею рака легких (метастатические очаги обозначены стрелками): **А** – правый глаз, **Б** – левый глаз

## Обсуждение

Проведенный расчет частоты встречаемости метастазов в хориоидею в России подтвердил мнение некоторых авторов, что метастаз в хориоидею – самая частая злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых, хотя клинически чаще обнаруживается первичная увеальная меланома [2, 4, 7].

В нашем исследовании процент больных с метастазом в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага совпадает с данными литературы (от 5,2 до 17%). Но у других авторов такие пациенты по частоте встречаемости находятся на третьем месте после метастаза в хориоидею рака молочной железы и рака легкого, в нашей работе – на втором месте [4, 12, 13]. Учитывая, что в отделе офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца на протяжении последних почти 40 лет концентрировались пациенты со всей страны с опухолями органа зрения, можно предположить: предоставляемые нами данные в целом отражают объективную картину в России.

Согласно полученным результатам, подавляющее большинство больных с метастазом в хориоидею относятся к группе молодого и среднего работоспособного возраста. Мы получили подтверждение данных других исследователей, что у женщин с внутриглазным метастазом на первом месте по частоте встречаемости стоит рак молочной железы [1]. У мужчин лидирующую позицию занимают метастазы в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага. Высокий процент мужчин с метастазом в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага, очевидно, связан с тем, что мужчины реже, чем женщины, обращаются к врачам, и снижение зрения вынудило их обратиться в первую очередь к офтальмологу.

Соотношение мужчин и женщин с метастазами рака легкого составило 1:2, тогда как в мировой литературе соотношение обратное – 3:1 [3]. Высокий процент пациентов с метастазом в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага и необычное соотношение мужчин и женщин с метастазом в хориоидею рака легкого, возможно, связано с недостаточно полным обследованием по органам пациентов с опухолями без выявленного первичного очага.

На момент офтальмологического обследования более чем у четверти пациентов (28,6%) отсутствовали сведения об онкологическом заболевании в анамнезе. После подтверждения офтальмологом диагноза внутриглазного метастаза и проведения полного онкологического обследования у 40% больных обнаружена первичная опухоль, при этом чаще выявляли рак легкого. Высокий процент больных с метастазом в хориоидею без предшествующего онкологического анамнеза и пациентов с метастазом в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага можно объяснить низкой информированностью пациентов о необходимости прохождения периодического медицинского обследования, отсутствием или формальным проведением диспансеризации, а также обследованием пациентов без включения в протокол современных высокоинформативных методов диагностики.

По сравнению с данными литературы, в нашем исследовании отмечена более существенная доля больных, у которых внутриглазным метастаз стал манифестацией генерализации злокачественного процесса, и низкий процент больных с диагностированным метастазом в хориоидею одновременно с метастазами в другие органы [14]. Мы полагаем, что значительная разница показателей обусловлена недостаточно тщательным обследованием и наблюдением пациентов со злокачественными опухолями во время и после окончания лечения у онколога в России.

Значительный процент больных без отягощенного онкологического анамнеза, которые сначала попадают на прием к офтальмологу, частое выявление рака легкого у таких пациентов, а также высокий процент пациентов с опухолями без выявленного первичного очага обуславливают необходимость создания протокола диагностического поиска первичного очага опухоли. Такой протокол должен включать в себя в первую очередь компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию грудной и брюшной полости, при необходимости бронхоскопию, обследование молочных желез у женщин, обследование кожных





покровов головы и тела для исключения меланомы кожи, эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, обследование эндокринолога, обследование уролога и исследование простатспецифического антигена у мужчин, сканирование костей, клинический и биохимический анализы крови и мочи. Обязательным является обследование второго глаза и орбит, а также КТ головного мозга для выявления синхронного поражения органа зрения [1, 4, 14]. Важную роль в диагностике гистогенеза опухоли играют современные иммунологические исследования с онкомаркерами, которые широко используются в диагностике и динамическом наблюдении онкологических больных. По возможности необходимо использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ/КТ), которая особенно важна при обследовании больных с метастазом в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага. ПЭТ/КТ позволяет одновременно выявлять метастазы органа зрения, другие дистантные метастазы, а также первичную опухоль у 20–50% пациентов, у которых при полном обследовании первичный очаг не обнаружен [15].

Высокий процент неопухолевых первичных диагнозов (55,7%) и позднее выявление метастазов в сосудистую оболочку глаза подтверждают факт сниженной онкологической настороженности офтальмологов.

## Заключение

Эмпирический расчет свидетельствует, что метастаз в хориоидею встречается у взрослых

чаще, чем первичная увеальная меланома. Анализ частоты встречаемости опухолей, метастазирующих в хориоидею, и общей характеристики пациентов с метастазом в хориоидею показал, что при подозрении на внутриглазную опухоль особое внимание должно оказываться онкологическому анамнезу. При выявлении внутриглазного новообразования в диагностический поиск необходимо включать метастаз в хориоидею.

Высокая частота встречаемости метастазов в сосудистую оболочку глаза рака молочной железы и рака легкого, а также вариабельность сроков метастазирования обуславливают необходимость пожизненного офтальмологического скрининга больных со злокачественными новообразованиями, особенно у пациентов с раком молочной железы и раком легкого.

Алгоритм диагностических мероприятий у больных с метастазом в хориоидею опухолей без выявленного первичного очага должен строиться индивидуально для каждого пациента. При подозрении на метастаз в хориоидею все пациенты должны быть тщательно обследованы онкологом, в том числе для выявления метастазов в другие органы, поскольку наличие дистантных метастазов влияет на выбор адекватного лечения. Для выявления первичного очага и органа поражения необходимо использовать протокол диагностического поиска первичной опухоли у больных с метастазом в хориоидею без отягощенного онкологического анамнеза. ☺

## Литература

1. Augsburger JJ, Guthoff R. Metastatic cancer to the eye. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier; 2009. p. 906–10.
2. De Potter P. Ocular manifestations of cancer. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9(6):100–4.
3. Kreusel KM, Bechrakis NE, Wiegel T, Krause L, Forsterer MH. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from lung cancer. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(5):515–9. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01081.x.
4. Shields JA. Metastatic tumors to the uvea. *Int Ophthalmol Clin.* 1993;33(3):155–61.
5. Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(2):125–8. doi: 10.1136/bjo.80.2.125.
6. Гришина ЕЕ. Метастазы солидных опухолей в орбиту. Трудности диагностики (разбор клинических случаев). *Альманах клинической медицины.* 2015;41:103–9. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109.
7. Volpe NJ, Albert DM. Metastases to the uvea. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and Practices of Ophthalmology. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1995. p. 3260–70.
8. Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. М.: Медицина; 2002. 424 с.
9. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015. 236 с.
10. Нероев ВВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Пармон ЯВ, Кружкова ГВ. Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотного ультразвукового сканирования. *Российский офтальмологический журнал.* 2015;8(2):5–13.
11. Саакян СВ, Нероев ВВ, Юровская НН, Рябина МВ, Мякошина ЕБ, Пармон ЯВ. Оптическая когерентная томография опухолеассоциированных изменений сетчатки при новообразованиях хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал.* 2009;2(2):35–41.
12. Пармон ЯВ, Саакян СВ. Диагностика хориоидальных метастазов у больных без предшествующего онкологического анамнеза. *Онкохирургия.* 2013;5(Прил. 1):115–6.
13. Пармон ЯВ, Саакян СВ. Комплексная диагностика метастазов в хориоидею у больных без предшествующего онкологического анамнеза. *Голова и шея.* 2013;(2):7–11.
14. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):264–71. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00192-2.
15. Donaldson MJ, Pulido JS, Mullan BP, Inwards DJ, Cantrill H, Johnson MR, Han MK. Combined positron emission tomography/computed tomography for evaluation of presumed choroidal metastases. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006;34(9):846–51. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01364.x.



## References

1. Augsburger JJ, Guthoff R. Metastatic cancer to the eye. In: Yanoff M, Duker JS, editors. *Ophthalmology*. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier; 2009. p. 906–10.
2. De Potter P. Ocular manifestations of cancer. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(6):100–4.
3. Kreusel KM, Bechrakis NE, Wiegell T, Krause L, Foerster MH. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from lung cancer. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(5): 515–9. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01081.x.
4. Shields JA. Metastatic tumors to the uvea. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(3):155–61.
5. Eliassi-Rad B, Albert DM, Green WR. Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(2):125–8. doi: 10.1136/bjo.80.2.125.
6. Grishina EE. Metastazy solidnykh opukholey v orbitu. *Trudnosti diagnostiki (razbor klinicheskikh sluchaev)* [Orbital metastases of solid tumors. Diagnostic problems]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;41:103–9 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109.
7. Volpe NJ, Albert DM. Metastases to the uvea. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. *Principles and Practices of Ophthalmology*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1995. p. 3260–70.
8. Brovkina AF, editor. *Oftal'moonkologiya* [Ophthalmic oncology]. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p. (in Russian).
9. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu* [The state of oncological care for the population of Russia in 2014]. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2015. 236 p. (in Russian).
10. Neroev VV, Saakyan SV, Amiryana AG, Parmon YaV, Krzhkova GV. *Differentsial'no-diagnosticheskie kriterii uveal'noy melanomy i metastaticheskikh opukholey khorioidei po dannym kompleksnogo vysokochastotnogo ul'trazvukovogo skanirovaniya* [Differential diagnostic criteria of uveal melanoma and choroidal metastases according to complex high frequency ultrasonography]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal* [Russian Ophthalmological Journal]. 2015;8(2):5–13 (in Russian).
11. Saakyan SV, Neroev VV, Yurovskaya NN, Ryabina MV, Myakoshina EB, Parmon YaV. *Opticheskaya kogerentnaya tomografiya opukholeassotsirovannykh izmeneniy setchatki pri novoobrazovaniyakh khorioidei* [Optical coherent tomography of tumor associated retinal changes in eyes with choroidal neoplasms]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal* [Russian Ophthalmological Journal]. 2009;2(2):35–41 (in Russian).
12. Parmon YaV, Saakyan SV. *Diagnostika khorioidal'nykh metastazov u bol'nykh bez predshestvuyushchego onkologicheskogo anamneza* [Diagnostics of the metastases to the choroid in patients without previous oncologic anamnesis]. *Onkokhirurgiya* [Oncosurgery]. 2013;5(Suppl 1):115–6 (in Russian).
13. Parmon YaV, Saakyan SV. *Kompleksnaya diagnostika metastazov v khorioideyu u bol'nykh bez predshestvuyushchego onkologicheskogo anamneza* [Complex diagnostics of choroid metastases in patients without previous oncologic anamnesis]. *Golova i sheya* [Head & Neck]. 2013;(2):7–11 (in Russian).
14. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):264–71. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00192-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00192-2).
15. Donaldson MJ, Pulido JS, Mullan BP, Inwards DJ, Cantrill H, Johnson MR, Han MK. Combined positron emission tomography/computed tomography for evaluation of presumed choroidal metastases. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34(9):846–51. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01364.x.

# Analysis of the prevalence of metastatic choroidal lesions

Parmon Ya.V.<sup>1</sup> • Saakyan S.V.<sup>1</sup>

**Background:** Ophthalmologists have a low oncological vigilance, while oncologists are insufficiently aware of the incidence of choroidal metastases. **Aim:** To estimate incidence of choroidal metastases in Russia and to analyze prevalence of tumors metastasizing to the choroid. **Materials and methods:** Based on the literature, we empirically calculated the incidence of choroidal metastases in Russia. Our own study involved 70 patients (56 female and 14 male) with choroidal metastases. All patients underwent complete ophthalmic and physical examination. **Results:** In Russia, the estimated number of new choroid metastases cases in 2014 was 5561, which is 6-fold higher than the estimated number of primary uveal melanomas. Among 70 patients with choroidal metastases, the primary tumor site was known in 58 (82.8%) patients, whereas in 12 (17.2%) patients with choroidal metastases had an unknown primary tumor. The vast majority of primary tumors were carcinomas (53 patients, 91.4%); 4 patients (6.9%)

had melanomas, and one (1.7%) had acute leukemia. Choroidal metastases were the first sign of advanced malignancy in 34 (48.6%) patients. The time periods from the date of diagnosis of the primary tumor to the date of diagnosis of intraocular metastatic tumors varied from 0 to 192 months. **Conclusion:** Empirical calculation shows that the incidence of choroidal metastasis in the adults is higher than that of the uveal melanoma. Due to the high prevalence of choroidal metastases, they should always be kept in mind if an intraocular neoplasm is detected. When choosing a diagnostic algorithm, special attention should be paid to the cancer history of the patient. The necessity of life-long ophthalmologic screening of patients with malignant neoplasms is hereby justified.

**Key words:** choroidal metastasis, metastatic lesion, metastases with unknown primary tumor

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-592-598

**Parmon Yanina V.** – MD, Head of Department of Ophthalmology and Treatment of Ocular Cancer<sup>1</sup>  
 ✉ 38/1–45A Narodnogo Opolcheniya ul., Moscow, 123298, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 322 20 06.  
 E-mail: yanina.parmon@gmail.com

**Saakyan Svetlana V.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmic Oncology and Radiology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases; 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya ul., Moscow, 105062, Russian Federation



# Заболеваемость раком прямой кишки населения Московской области в 2010–2014 гг.

Балканов А.С.<sup>1</sup> • Гуров А.Н.<sup>1</sup> • Катунцева Н.А.<sup>1</sup> • Белоусова Е.А.<sup>1</sup>

**Балканов Андрей Сергеевич** – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 681 19 07.

E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Гуров Андрей Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-организационного отдела<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–3, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 684 45 87.

E-mail: angurov1@mail.ru

**Катунцева Нина Александровна** – канд. мед. наук, заведующая отделением проблем здоровья населения и региональных программ здравоохранения<sup>1</sup>

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями колоректальный рак занимает третье место. Опухоли, локализованные в прямой кишке, часто выделяются в отдельную нозологическую форму. На уровень заболеваемости раком прямой кишки (РПК) оказывают влияние возраст, пол пациента, образ жизни, характер питания, наследственность, а также организация и качество профилактических мероприятий, осуществляемых в медицинских организациях и направленных на раннее выявление опухолевой патологии. **Цель** – изучить состояние и особенности динамики заболеваемости РПК среди жителей Московской области в период с 2010 по 2014 г. **Материал и методы.** Показатели заболеваемости РПК были рассчитаны на основе данных государственной статистической отчетности о злокачественных новообразованиях, выявленных у жителей Московской области впервые в жизни в 2010–2014 гг. Интенсивные показатели заболеваемости РПК рассчитаны на 100 тыс. соответствующего населения шести возрастно-половых групп. **Результаты.** За период с 2010 по 2014 г. в Московской области выявлено 6079 новых случаев РПК (47% у мужчин и 53% у женщин). Более половины всех случаев РПК пришлось на возрастные группы от 70 до 79

и от 60 до 69 лет (61,7% мужчин и 59,2% женщин). За 5-летний период отмечено снижение динамики заболеваемости РПК у мужчин (с 18,3 до 17 случаев на 100 тыс. мужского населения) и рост у женщин (с 15,7 до 17,5 на 100 тыс. женского населения). Прослеживается четкая зависимость уровня заболеваемости РПК от возраста пациентов. Максимум уровня заболеваемости у мужчин и женщин отмечен в возрастной группе от 70 до 79 лет. Начиная с возрастной группы от 50 до 59 лет уровень заболеваемости РПК среди мужчин выше, чем среди женщин. **Заключение.** В системе здравоохранения полученные результаты могут послужить основой для оптимизации деятельности, направленной на снижение заболеваемости и смертности от РПК. Среди первостепенных мероприятий следует выделить разработку и реализацию мер первичной профилактики, в частности, проведение исследования кала на скрытую кровь или колоноскопии в возрастных группах высокого риска.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, заболеваемость, пол, возраст, скрининг рака толстой кишки



**К**олоректальный рак уверенно занимает третье место в структуре онкозаболеваемости как мужчин (после рака предстательной железы и рака легкого), так и женщин (после рака молочной железы и рака кожи) [1]. В числе ежегодно выявляемых случаев злокачественных новообразований на опухоли данной локализации приходится от 9,8 до 19,9% [2, 3]. Различают проксимальный колоректальный рак, включающий опухоли, расположенные в восходящем и поперечноободочном отделах толстой кишки, и дистальный, куда относят опухоли нисходящего отдела толстой кишки, сигмовидной и прямой кишки. Злокачественные новообразования, локализованные в прямой кишке, часто выделяются в отдельную нозологическую форму.

Уровень заболеваемости колоректальным раком варьирует в разных странах и зависит, в частности, от этнической принадлежности населения. В Австралии, например, опухоли данной локализации выявляют с частотой 45,1 на 100 тыс. населения [3]. Уровень заболеваемости в США выше и составляет среди белых американцев 67,4, а среди афроамериканцев – 78,4 на 100 тыс. населения [2]. Вероятность возникновения колоректального рака также зависит от возраста. В США уровень заболеваемости среди людей, достигших 50 лет и старше, составляет уже от 107,9 до 162,6 на 100 тыс. населения в разных этнических группах и значительно превышает аналогичный показатель среди представителей более молодого возраста [4]. В возрастной группе младше 50 лет возникает всего 11,2% всех случаев колоректального рака [5]. У трети пациентов опухоль локализуется в прямой кишке, при этом новообразование в полтора раза чаще выявляется среди мужчин, чем среди женщин [6].

Начиная с 1986 г. наблюдается ежегодное снижение заболеваемости раком дистального отдела толстой кишки, в том числе раком прямой кишки (РПК), на 0,8–2,9% в возрастной группе 50 лет и более [2, 4]. Уменьшение заболеваемости РПК во многом связывают с профилактическим скринингом. С 2008 г. в США рекомендованы следующие скрининговые мероприятия у людей в возрасте от 50 до 75 лет включительно: ежегодное исследование кала на скрытую кровь, сигмоидоскопия каждые 5 лет, колоноскопия каждые 10 лет. У населения младше 50 лет в последнее время отмечен рост заболеваемости РПК, что объясняют отсутствием скрининга в этой возрастной группе [4]. Многие авторы отмечают: в настоящее время скрининг колоректального

рака находится на недостаточно высоком уровне [3]. Именно этим и обусловлено то, что более 40% впервые выявленных опухолей имеют III–IV стадии заболевания. В свою очередь, это становится причиной высокого уровня одной из причин летальности.

Настоящее исследование посвящено изучению состояния и особенностей динамики заболеваемости раком дистального отдела толстой кишки, а именно РПК, среди жителей Московской области в период с 2010 по 2014 г.

## Материал и методы

Для анализа заболеваемости РПК были рассчитаны интенсивные показатели на основе данных государственной статистической отчетности о злокачественных новообразованиях, выявленных впервые в жизни в течение года у жителей Московской области за период с 2010 по 2014 г. Расчет интенсивных показателей заболеваемости РПК осуществлен применительно к мужскому и женскому населению шести возрастных групп: от 30 до 39, от 40 до 49, от 50 до 59, от 60 до 69, от 70 до 79 лет и от 80 лет и старше. Интенсивные показатели заболеваемости рассчитаны на 100 тыс. соответствующего населения каждой возрастно-половой группы. Данные по численности и составу населения предоставлены Федеральной службой государственной статистики по Московской области.

Основанием для вывода об увеличении или уменьшении уровня заболеваемости в каждой возрастной группе были следующие условия: в течение отчетного периода трижды должна была иметь место соответствующая динамика показателя заболеваемости относительно исходного, зафиксированного в 2010 г., в том числе и итогового показателя 2014 г.; в течение отчетного периода дважды должна была иметь место соответствующая динамика показателя заболеваемости относительно аналогичного показателя предыдущего года.

## Результаты

За период с 2010 по 2014 г. в Московской области зарегистрировано 6079 новых случаев заболевания РПК, из них 2860 (47%) у мужчин и 3219 (53%) у женщин. Подавляющее большинство заболевших находилось в трех возрастных группах: от 70 до 79 лет (31,1% мужчин и 34,1% женщин), от 60 до 69 лет (30,6 и 25,1%) и от 50 до 59 лет (22,7 и 19,2%). Среди мужского и женского населения, возраст которого был менее 30 лет, за пятилетний период зарегистрировано всего 13 случаев



**Таблица 1.** Динамика выявления новых случаев рака прямой кишки в зависимости от пола и возраста населения Московской области в период с 2010 по 2014 г.

Год	Пол	Всего выявлено случаев, абс.	В том числе по возрастным группам, годы						
			менее 30	от 30 до 39	от 40 до 49	от 50 до 59	от 60 до 69	от 70 до 79	80 и более
2010	м	565		7	34	108	170	196	50
	ж	575		7	32	105	130	213	88
2011	м	579		11	32	144	158	181	53
	ж	652	3	7	35	124	144	241	98
2012	м	560	1	11	33	124	167	170	54
	ж	658	1	8	38	124	158	236	93
2013	м	586	4	5	28	135	172	190	52
	ж	661	3	6	40	137	168	216	91
2014	м	560		11	22	137	204	149	37
	ж	673	1	15	27	127	207	192	104
Итого	м	2860	5	45	149	648	871	886	246
	ж	3219	8	43	172	617	807	1098	474

М – мужчины, ж – женщины

РПК, что составило от общего числа выявленных заболеваний 0,2%. В этой связи анализ заболеваемости проведен начиная с возрастной группы от 30 до 39 лет.

Среди женщин наблюдалось стойкое увеличение ежегодного абсолютного числа выявленных заболеваний РПК, как следствие, в 2014 г. прирост по отношению к исходному показателю 2010 г. составил 17%. Среди мужского населения колебание абсолютного числа ежегодно выявляемых случаев РПК за весь период наблюдения носило разнонаправленный характер (табл. 1).

При анализе динамики заболеваемости РПК за пятилетний период отмечено снижение уровня заболеваемости у мужчин с 18,3 до 17 случаев на 100 тыс. мужского населения и рост аналогичного показателя у женщин с 15,7 до 17,5 (табл. 2).

Значительное влияние на заболеваемость РПК людей обоого пола оказывал возраст. В диапазоне от 30 до 79 лет прослеживалось ежегодное увеличение уровня заболеваемости в каждой из последующих возрастных групп. Пик прироста уровня заболеваемости, по нашим данным, приходился на возрастные группы от 40 до 49 и от 50 до 59 лет, в которых зафиксировано увеличение

уровня заболеваемости к аналогичному показателю предыдущей возрастной группы в 2,4 и 6,7 раза у мужчин и в 2,1 и 7,9 раза у женщин соответственно. Интенсивность увеличения заболеваемости в последующих возрастных группах несколько снизилась, однако тенденция сохранялась до возрастной группы от 70 до 79 лет включительно. В этой возрастной группе уровень заболеваемости имел максимальное значение среди как мужчин, так и женщин. В последней возрастной группе (от 80 до 89 лет) отмечено снижение уровня заболеваемости РПК.

Особое внимание было обращено на динамику показателей заболеваемости РПК в конкретной возрастной группе с учетом пола. В группе от 30 до 39 лет заболеваемость РПК у мужчин и женщин в течение всего периода наблюдения находилась на низком уровне (0,1–0,8 на 100 тыс. соответствующего населения), а динамика показателя носила разнонаправленный характер.

Среди мужчин в возрасте от 40 до 49 лет зарегистрировано снижение уровня заболеваемости за пятилетний период (с 7,3 до 4,6 на 100 тыс. мужского населения). У женщин этой возрастной группы зафиксирован рост заболеваемости с 2010 по 2013 г. (с 6,1 до 7,9 на 100 тыс.

**Таблица 2.** Динамика заболеваемости раком прямой кишки в зависимости от пола и возраста в Московской области за 2010–2014 гг. (на 100 тысяч соответствующего населения)

Год	Пол	Заболеваемость всего	В том числе по возрастным группам, годы					
			от 30 до 39	от 40 до 49	от 50 до 59	от 60 до 69	от 70 до 79	80 и более
2010	м	18,3	1,4	7,3	24,1	75,1	125,1	107,6
	ж	15,7	1,3	6,1	18,2	35,4	59,4	54,9
2011	м	17,4	2	6,6	30,3	63,6	107,5	100,9
	ж	17,0	1,2	6,6	20,5	37,6	65,4	55,5
2012	м	17,5	2	7,1	28,6	67,9	106,1	95,8
	ж	17,5	1,4	7,5	20,9	42,1	65,8	51,8
2013	м	18	0,9	6	28,5	65,4	121,7	98
	ж	17,4	1	7,9	23	42	62,2	51,6
2014	м	17	1,9	4,6	28,6	71,8	101,9	71
	ж	17,5	2,5	5,3	21,2	47,6	58,3	60

М – мужчины, ж – женщины

женского населения), но в 2014 г. отмечено уменьшение показателя до уровня ниже базового. Вышеуказанные особенности изменения уровня заболеваемости за отчетный период позволили сделать вывод о разнонаправленном характере изменения данного показателя. Разница ежегодных показателей уровня заболеваемости в этой возрастной группе в зависимости от пола населения носила неочевидный характер.

В группе от 50 до 59 лет в течение 5 лет наблюдался рост уровня заболеваемости среди мужчин, который достиг в 2014 г. значения 28,6 на 100 тыс. населения, при этом пик прироста показателя был в 2011 г. Уровень заболеваемости среди женщин от 50 до 59 лет также увеличился; в 2013 г. зафиксировано его пиковое значение – 23 на 100 тыс. женщин. Однако на момент завершения исследования, в 2014 г., произошло его незначительное снижение – до 21,2 на 100 тыс. женщин. В течение всего периода наблюдения в этой возрастной группе уровень заболеваемости мужчин был выше, чем женщин, на 19,3–32,3%.

В возрастной группе от 60 до 69 лет за период с 2010 по 2014 г. зарегистрировано снижение уровня заболеваемости среди мужчин и рост показателя среди женщин. В течение всего периода наблюдения в этой возрастной группе уровень заболеваемости оставался выше среди мужчин (на 33,7–52,9%).

У мужчин от 70 до 79 лет также имело место снижение уровня заболеваемости за отчетный период. Среди женщин этой возрастной группы динамика уровня заболеваемости носила разнонаправленный характер. Ежегодно показатели заболеваемости среди мужского населения в возрасте от 70 до 79 лет оставались выше, чем среди женщин, на 38–52,5%.

Тенденция снижения уровня заболеваемости РПК мужчин наблюдалась и в возрастной группе 80 лет и старше. Среди женского населения динамика уровня заболеваемости носила разнонаправленный характер. Ежегодно заболеваемость мужчин в возрастной группе 80 лет и старше была выше по сравнению с таковой женщин на 15,5–49%.

### Обсуждение

По уровню заболеваемости колоректальный рак занимает третье место среди всех диагностируемых опухолей. Из факторов, влияющих на уровень онкозаболеваемости с локализацией в разных отделах толстой кишки, следует отметить возраст, пол, образ жизни населения, этническую принадлежность, наследственные факторы, предрасполагающие к развитию опухолей данной локализации, и, наконец, интенсивность проведения скрининговых мероприятий. По материалам публикаций, отмечается резкий рост



уровня заболеваемости колоректальным раком в группе населения, достигшей 50 лет, среди мужчин и женщин афроамериканского происхождения [4, 5]. Например, у афроамериканок уровень заболеваемости раком толстой кишки составляет 52,6 случая на 100 тыс. женского населения (для сравнения: 43,2 и 32,8 случая на 100 тыс. женского населения среди белых американок и латиноамериканок соответственно) [4, 7]. Установлено, что мужчины болеют колоректальным раком чаще, чем женщины [6].

Отмеченные особенности заболеваемости колоректальным раком в целом справедливы и для дистального отдела толстой кишки, в частности для РПК. Так, уровень заболеваемости РПК выше среди мужчин, чем среди женщин (34 случая на 100 тыс. мужского населения и 22,8 случая на 100 тыс. женского населения) [6]. Ряд авторов пишет о том, что у женщин более низкий уровень заболеваемости дистального отдела толстой кишки, в том числе и РПК, чем проксимального отдела [7].

В нашем исследовании изучены особенности онкозаболеваемости только в дистальном отделе толстой кишки, а именно в прямой кишке. Такой выбор локализации обусловлен тем, что важнейшим условием повышения эффективности лечения пациентов с РПК является оказание своевременной комбинированной специализированной медицинской помощи, включающей не только хирургическое, но и лучевое лечение. В случаях выявления рака с локализацией в других отделах толстой кишки лечение проводится без использования лучевой терапии. Таким образом, результаты анализа заболеваемости только РПК дают возможность оптимизировать комбинированное лечение, включающее лучевую терапию, у таких пациентов в медицинских учреждениях Московской области.

Полученные нами данные, с одной стороны, подтверждают мировую тенденцию динамики уровня заболеваемости РПК, с другой стороны, свидетельствуют о региональном своеобразии изменений данного показателя за отчетный период времени. Нами установлено снижение уровня заболеваемости РПК у мужчин за счет уменьшения данного показателя у мужчин от 60 до 69 лет и в более старших возрастных группах. Заболеваемость женского населения РПК в период с 2010 по 2014 г., наоборот, увеличилась, причиной тому стал рост этого показателя в возрастном интервале 50–69 лет. Рост заболеваемости РПК среди женщин может быть обусловлен многочисленными факторами, в том

числе образом жизни и характером питания населения. Некоторые авторы связывают более высокий показатель заболеваемости РПК с низким уровнем образования населения [6]. Недостаточное употребление пищевых волокон (клетчатка, овсяные хлопья и цельные зерна) также может быть причиной увеличения риска РПК за счет уменьшения образования жирных кислот с короткой цепью и увеличения концентрации вторичных желчных кислот в толстой кишке. Избыточное поступление в организм человека арахидоновой кислоты с последующей ее конвертацией в простагландин E2 считается еще одной причиной увеличения риска заболеваемости РПК. Заболеваемость опухолевой патологией дистального отдела толстой кишки возрастает на 37% при ежедневном употреблении более 100 г мяса, большого количества животного жира, табакокурении, употреблении алкоголя, а также в процессе старения, приводящего к дезорганизации бактериальной флоры толстой кишки [8]. Причиной колоректального рака и в частности РПК нередко выступает злокачественное перерождение аденомы или полипа слизистой толстой кишки. Основой такого перерождения служат мутации в онкогенах, стимулирующих пролиферацию, и в генах, контролирующих апоптоз. До 85% случаев колоректального рака развиваются по этому пути. Наиболее известны мутации *K-ras*, *APC*, *p53*, *MUN* и микросателлитная нестабильность [2, 8]. Так, мутация онкогена *K-ras*, вызывающая повышение пролиферативного потенциала колоноцитов, определяется в 30–50% случаев рака толстой кишки. Такая мутация вызывает образование полипов, а в сочетании с мутацией гена-супрессора *APC* (adenomatous polyposis coli) и колоректальный рак. Ген-супрессор *p53* поддерживает стабильность генома за счет замедления клеточного цикла в фазе G1, где происходит репарация повреждений ДНК или индукция апоптоза. Мутация гена *p53* является ключевой для развития колоректального рака при синдроме Ли – Фраумени и обуславливает возникновение РПК в молодом возрасте. Еще одной причиной колоректального рака считается синдром наследственного полипоза, в основе которого лежит мутация гена *MUN*, участвующего в репарации ДНК. Колоректальный рак развивается у 80% пациентов с синдромом Линча, у которых обнаруживаются генетические мутации, приводящие к микросателлитной нестабильности [8].

Наши данные подтверждают наблюдения других авторов о связи уровня заболеваемости РПК с возрастом и полом. В нашем исследовании

уровень заболеваемости РПК среди мужского населения Московской области был на 15,5–52,9% выше, чем у женщин соответствующей возрастной группы. Кроме того, в течение пятилетнего периода наблюдения уровень заболеваемости в группах, достигших 50-летнего возраста, был значительно выше, чем у более молодого населения. Пик заболеваемости РПК приходился на возрастную группу от 70 до 79 лет. Именно в этой связи в Европе и Америке для обнаружения и удаления полипов прямой кишки (источников злокачественного перерождения) [2, 9] в группах населения в возрасте 50 лет и более проведение скопических методов обследования является неотъемлемой частью скрининговых мероприятий. Подобная практика привела к снижению заболеваемости колоректальным раком, включая РПК, на 23–32% среди населения старше 50 лет [4]. Основанием для такого подхода послужили данные о том, что частота выявления полипа толстой кишки, в том числе размером более 9 мм, очень высокая и составляет 38,15% среди мужчин и 25,96% среди женщин [10, 11]. Отказ от колоноскопии стал причиной высокого уровня заболеваемости колоректальным раком в некоторых этнических группах населения [2, 12], а также в возрастной группе младше 50 лет [4, 5, 13]. Кстати говоря, наиболее часто у людей младше

50 лет колоректальный рак диагностируется в возрастной группе от 40 до 49 лет [12], при этом до 40% опухолей приходится на РПК [5]. Сегодня основанием для выполнения скрининговой колоноскопии у людей, не достигших 50-летнего возраста, служит возникновение колоректального рака среди родственников в возрасте до 50 лет или наличие у них синдрома Линча [3].

## Заключение

Результаты проведенного сравнительного анализа заболеваемости РПК среди жителей Московской области свидетельствуют, что ее уровень резко возрастает у людей обоего пола, перешагнувших 50-летний рубеж. Отмечено также снижение уровня заболеваемости РПК среди мужчин региона и рост этого показателя среди женщин в период с 2011 по 2014 г., при этом рост или снижение уровня заболеваемости имели место только в некоторых возрастных группах старше 50 лет. Использование полученных данных для планирования скрининговых мероприятий, направленных на выявление ранних форм РПК, позволит оптимизировать работу медицинских учреждений при проведении диспансеризации взрослого населения в Московской области и обеспечит снижение заболеваемости опухолями данной локализации. ©

## Литература

1. Гуров АН, Балканов АС, Катунцева НА, Огнева ЕЮ. Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год. Альманах клинической медицины. 2015;41:6–11. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
2. Phipps AI, Scoggins J, Rossing MA, Li CI, Newcomb PA. Temporal trends in incidence and mortality rates for colorectal cancer by tumor location: 1975–2007. *Am J Public Health*. 2012;102(9):1791–7. doi: 10.2105/AJPH.2011.300393.
3. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Keogh L, Flander LB, Winship I, Giles GG, Hopper JL, Jenkins MA. Screening practices of Australian men and women categorized as "at or slightly above average risk" of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2012;23(11):1853–64. doi: 10.1007/s10552-012-0067-y.
4. Austin H, Henley SJ, King J, Richardson LC, Ehemann C. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. *Cancer Causes Control*. 2014;25(2):191–201. doi: 10.1007/s10552-013-0321-y.
5. Myers EA, Feingold DL, Forde KA, Arnell T, Jang JH, Whelan RL. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5651–7. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5651.
6. Brooke HL, Talbäck M, Martling A, Feychting M, Ljung R. Socioeconomic position and incidence of colorectal cancer in the Swedish population. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:188–95. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.004.
7. Simon MS, Thomson CA, Pettijohn E, Kato I, Rodabough RJ, Lane D, Hubbell FA, O'Sullivan MJ, Adams-Campbell L, Mouton CP, Abrams J, Chlebowski RT. Racial differences in colorectal cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1368–78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0027.
8. Raskov H, Pommegaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis – update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18151–64. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18151.
9. Shroff J, Thosani N, Batra S, Singh H, Guha S. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18466–76. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18466.
10. Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, Morris CD, Logan JR, Eisen GM, Carney P. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps > 9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology*. 2014;147(2):351–8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.037.
11. McClellan DA, Ojinnaka CO, Pope R, Simmons J, Fuller K, Richardson A, Helduser JW, Nash P, Ory MG, Bolin JN. Expanding access to colorectal cancer screening: benchmarking quality indicators in a Primary Care Colonoscopy Program. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(6):713–21. doi: 10.3122/jabfm.2015.06.140342.
12. Rahman R, Schmaltz C, Jackson CS, Simoes EJ, Jackson-Thompson J, Ibdah JA. Increased risk for colorectal cancer under age 50 in racial and ethnic minorities living in the United States. *Cancer Med*. 2015;4(12):1863–70. doi: 10.1002/cam4.560.
13. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1695–8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0186.





## References

- Gurov AN, Balkanov AS, Katuntseva NA, Ogneva EYu. Analiz onkozabolevaemosti i smertnosti naseleniya Moskovskoy oblasti za 2014 god [The analysis of cancer incidence and mortality among the population of the Moscow Region in 2014]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2015;41:6–11 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
- Phipps AI, Scoggins J, Rossing MA, Li CI, Newcomb PA. Temporal trends in incidence and mortality rates for colorectal cancer by tumor location: 1975–2007. *Am J Public Health*. 2012;102(9):1791–7. doi: 10.2105/AJPH.2011.300393.
- Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, Kogoh L, Flander LB, Winship I, Giles GG, Hopper JL, Jenkins MA. Screening practices of Australian men and women categorized as "at or slightly above average risk" of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2012;23(11):1853–64. doi: 10.1007/s10552-012-0067-y.
- Austin H, Henley SJ, King J, Richardson LC, Ehemann C. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. *Cancer Causes Control*. 2014;25(2):191–201. doi: 10.1007/s10552-013-0321-y.
- Myers EA, Feingold DL, Forde KA, Arnell T, Jang JH, Whelan RL. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience. *World J Gastroenterol*. 2013;19(34):5651–7. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5651.
- Brooke HL, Talbäck M, Martling A, Feychting M, Ljung R. Socioeconomic position and incidence of colorectal cancer in the Swedish population. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:188–95. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.004.
- Simon MS, Thomson CA, Pettijohn E, Kato I, Rodabough RJ, Lane D, Hubbell FA, O'Sullivan MJ, Adams-Campbell L, Mouton CP, Abrams J, Chlebowski RT. Racial differences in colorectal cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1368–78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0027.
- Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis – update and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18151–64. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18151.
- Shroff J, Thosani N, Batra S, Singh H, Guha S. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(48):18466–76. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18466.
- Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, Morris CD, Logan JR, Eisen GM, Carney P. Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology*. 2014;147(2):351–8. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.037.
- McClellan DA, Ojinnaka CO, Pope R, Simmons J, Fuller K, Richardson A, Helduser JW, Nash P, Ory MG, Bolin JN. Expanding access to colorectal cancer screening: benchmarking quality indicators in a Primary Care Colonoscopy Program. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(6):713–21. doi: 10.3122/jabfm.2015.06.140342.
- Rahman R, Schmaltz C, Jackson CS, Simoes EJ, Jackson-Thompson J, Ibdah JA. Increased risk for colorectal cancer under age 50 in racial and ethnic minorities living in the United States. *Cancer Med*. 2015;4(12):1863–70. doi: 10.1002/cam4.560.
- Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(6):1695–8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0186.

## Incidence of rectal cancer in the population of the Moscow Region in 2010–2014

Balkanov A.S.<sup>1</sup> • Gurov A.N.<sup>1</sup> • Katuntseva N.A.<sup>1</sup> • Belousova E.A.<sup>1</sup>

**Background:** The incidence of colorectal cancer ranks the third among all cancer incidence rates. Rectal neoplasms are frequently considered as a separate nosological entity. The incidence of rectal cancer (RC) can be influenced by patient age, gender, lifestyle, diet, genetic factors, as well as by the organization and quality of preventive activities in medical institutions focused on the early cancer diagnosis. **Aim:** To study changes in RC incidence among residents of the Moscow Region from 2010 to 2014. **Materials and methods:** The incidence rate of RC was estimated based on the state statistical report data on newly diagnosed cancers in the population of the Moscow Region in 2010–2014. The intensive incidence rates were calculated per 100,000 of respective population in six age and gender groups. **Results:** From 2010 to 2014, 6079 new RC cases were identified in the Moscow Region, among them 47% men and 53% women. More than half of all RC cases were in the age group of 60 to 79 years old (61.7% of men and 59.2% of women). During the 5-year period,

the incidence rate of RC decreased from 18.3 to 17 per 100,000 of the male population and increased from 15.7 to 17.5 per 100,000 among the female population. There was a clear correlation between the RC incidence and the patient age. The peak incidence in men and women was seen in the age group of 70 to 79 years. From the age group of 50 to 59 years and on, the incidence of RC in men was higher than that in women. **Conclusion:** The results of this study can be used to optimize activities in the public healthcare system aimed at reduction of morbidity and mortality related to RC. Among the priority actions should be allocated to the development and implementation of primary prevention measures, in particular, undergo screening tests (fecal occult blood test or colonoscopy) in age groups at high risk.

**Key words:** rectal cancer, incidence, gender, age, screening for colorectal cancer

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-599-605

**Balkanov Andrey S.** – MD, PhD, Head of Department of Radiology<sup>1</sup>

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.

E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Gurov Andrey N.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Science and Organization<sup>1</sup>

✉ 61/2–3 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 45 87.

E-mail: angurov1@mail.ru

**Katuntseva Nina A.** – MD, PhD, Head of Department of Public Health Problems and Regional Healthcare Programs<sup>1</sup>

**Belousova Elena A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Клинический анализ сывороточных уровней интерлейкина-16 и фактора роста эндотелия сосудов с учетом морфологических характеристик новообразований и отдаленных результатов лечения больных опухолями костей

Бабкина И.В.<sup>1</sup> • Алферов А.А.<sup>2</sup> • Бондарев А.В.<sup>3</sup> • Щупак М.Ю.<sup>3</sup> • Кузнецов И.Н.<sup>2</sup> • Булычева И.В.<sup>1</sup> • Соловьев Ю.Н.<sup>1</sup> • Алиев М.Д.<sup>1</sup> • Кушлинский Н.Е.<sup>1</sup>

**Бабкина Ирина Валентиновна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии<sup>1</sup>  
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
Тел.: +7(499) 324 11 69.  
E-mail: docbabkina@rambler.ru

**Алферов Александр Андреевич** – аспирант кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования<sup>2</sup>

**Бондарев Александр Викторович** – хирург-онколог хирургического отделения по лечению опухолей опорно-двигательного аппарата<sup>3</sup>

**Щупак Михаил Юрьевич** – хирург-онколог, заведующий хирургическим отделением по лечению опухолей опорно-двигательного аппарата<sup>3</sup>

**Кузнецов Игорь Николаевич** – канд. биол. наук, ст. лаборант кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования<sup>2</sup>

**Булычева Ирина Вячеславовна** – д-р мед. наук, врач-патологоанатом отдела патологической анатомии опухолей человека<sup>1</sup>

**Соловьев Юрий Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотр. отдела патологической анатомии опухолей человека<sup>1</sup>

**Алиев Мамед Джавадович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом общей онкологии<sup>1</sup>

**Кушлинский Николай Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии<sup>1</sup>

**Актуальность.** Прогресс в лечении онкологических заболеваний, включая злокачественные опухоли костей, связывают с достижениями молекулярной биологии. На основании результатов ряда исследований в лечении сарком костей стали использовать препараты целенаправленного действия (таргетная терапия), в том числе антиангиогенные, в частности бевацизумаб. Он ингибирует связывание ключевого активатора неоангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с его рецепторами 1-го и 2-го типа (Flt-1 и KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли. Наряду с VEGF выделены другие активаторы неоангиогенеза, среди которых интерлейкин 16 (IL-16). **Цель** – сравнительное изучение исходных уровней IL-16 и VEGF в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей. **Материал и методы.** Иммуноферментным методом проведено сравнительное исследование содержания IL-16 (реактивы “Biosource”, США) и VEGF (реактивы “R&D”, США) в сыворотке крови 138 больных опухолями костей: доброкачественными (n=10), пограничными – гигантоклеточная опухоль кости (n=22), злокачественными (n=106) в возрасте от 14 до 50 лет до начала специфического лечения. Злокачественные новообразования были представлены остеосаркомой (n=45; типичная – в 35 наблюдениях, паростальная – 6, периостальная – 4), хондросаркомой (n=24), саркомой Юинга (n=27), недифференцированной плеоморфной саркомой (n=7) и хордомой (n=3). **Результаты.** Частота выявления IL-16 в сыворотке крови у 138 больных при новообразованиях костей составила 93%, достоверных различий в уровнях IL-16 с учетом гистологического строения опухоли не выявлено. Взаимосвязи между размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови не обнаружено. Общая 3- и 5-летняя

выживаемость больных злокачественными опухолями костей при содержании IL-16 в сыворотке крови более 33 пг/мл была значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 33 пг/мл и ниже. При остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость среди пациентов с высоким содержанием IL-16 в сыворотке крови была в 1,6 раза, при саркоме Юинга в 1,7, при хондросаркоме в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с содержанием IL-16 в сыворотке крови 33 пг/мл и менее. При саркомах костей уровни VEGF были значительно выше, чем при пограничных и доброкачественных новообразованиях, статистический анализ не выявил достоверных различий в уровнях VEGF с учетом гистологического строения первичной опухоли. Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, минимальные – при паростальной остеосаркоме. При содержании VEGF в сыворотке крови выше среднего по группе (> 493 пг/мл) общая 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов со злокачественными опухолями костей была выше, чем при низких уровнях этого показателя. Такие же результаты получены и при остеосаркоме, тогда как при саркоме Юинга и хондросаркоме высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости отмечены у пациентов с содержанием VEGF в сыворотке крови менее 493 пг/мл. **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что экспрессия IL-16 и VEGF может иметь связь с патогенетическими изменениями, сопряженными с ростом и метастазированием сарком костей, и может служить предметом дальнейших исследований по определению уровня этих показателей и их значения в прогнозе злокачественных новообразований костей.

**Ключевые слова:** IL-16, VEGF, саркомы костей, общая выживаемость

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-606-612

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московская городская онкологическая больница № 62; 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27



**П**рогресс в лечении онкологических заболеваний, в том числе злокачественных опухолей костей, связывают с достижениями молекулярной биологии. На основании результатов молекулярно-биологических исследований в лечении сарком костей стали использовать препараты целенаправленного действия (таргетная терапия), в частности антиангиогенные препараты. Среди них бевацизумаб – один из первых ингибиторов ангиогенеза, который широко применяют в лечении генерализованных форм колоректального рака, рака молочной железы, почки, немелкоклеточного рака легких в комбинации с химиопрепаратами [1–3]. Доказано, что антиангиогенные препараты ингибируют связывание ключевого активатора неоангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с его рецепторами 1-го и 2-го типа (Flt-1 и KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли [4–7]. Кроме того, анализ экспрессии VEGF в опухолях костей и в частности в остеосаркоме пытаются использовать для оценки прогноза заболевания [8].

Наряду с VEGF были выделены другие активаторы неоангиогенеза опухолевого роста, например, проангиогенный цитокин интерлейкин 16 (IL-16). Известно, что IL-16 входит в семейство провоспалительных цитокинов и продуцируется активированными CD8<sup>+</sup> Т-клетками [9], тучными клетками [10] и В-клетками [11]. Вместе со способностью стимулировать экспрессию факторов неоангиогенеза [12] IL-16 активирует секрецию опухолеассоциированных воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-15) моноцитами [13]. Исследование сывороточного IL-16 проводили при раке почки [14], носоглотки [15], колоректальном раке и раке желудка [16], гепатоцеллюлярной карциноме [17], раке простаты [18], саркомах костей [19, 20]. Обсуждается возможность изучения IL-16 в качестве маркера с целью диагностики, прогноза, оценки эффективности лечения, а также мишени химиотерапии при миеломе [21].

Цель настоящего исследования – изучение исходных уровней IL-16 и VEGF в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей.

## Материал и методы

В сыворотке крови определяли содержание IL-16 и VEGF у 138 больных с опухолями костей: доброкачественными (n = 10), пограничными – гигантоклеточная опухоль кости (n = 22),

злокачественными (n = 106) в возрасте от 14 до 50 лет. В группу злокачественных новообразований вошли 45 больных с остеосаркомой (типичной – 35 пациентов, паростальной – 6, периостальной – 4), хондросаркомой (n = 24), саркомой Юинга (n = 27), недифференцированной плеоморфной саркомой (n = 7), хордомой (n = 3).

Содержание IL-16 и VEGF в сыворотке крови больных до начала специфического лечения определяли иммуноферментным методом реактивами фирм “Biosource” (США) и “R&D” (США) соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ Statistica 7. Для количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартную ошибку среднего ( $M \pm m$ ), для качественных – абсолютные и относительные (%) значения. Анализ общей выживаемости проводили с использованием построения кривых Каплана – Майера и критерия Кокса. Корреляцию оценивали по коэффициенту Пирсона.

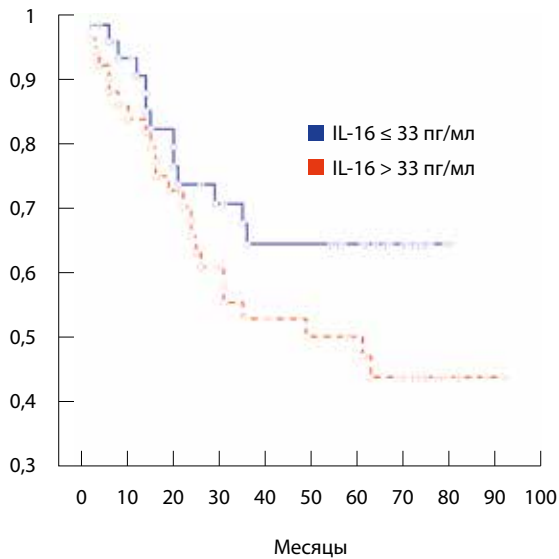
## Результаты

### Изменение уровня IL-16

Повышение содержания IL-16 выявлено в образцах сыворотки крови 124 из 138 (93%) больных. Среднее содержание IL-16 при доброкачественных новообразованиях костей составило  $34,4 \pm 2,1$  пг/мл и достоверно не отличалось от показателей у больных пограничными ( $28,9 \pm 2,3$  пг/мл) и злокачественными ( $33,02 \pm 1,88$  пг/мл) опухолями ( $p > 0,05$ ). Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом гистологического строения опухоли при саркомах костей не выявлено. Вместе с тем у больных типичной остеосаркомой уровни сывороточных IL-16 были ниже по сравнению с периостальным и паростальным ее вариантами:  $29 \pm 2,5$  пг/мл,  $30,9 \pm 5,2$  пг/мл и  $31,2 \pm 8,9$  пг/мл соответственно. Взаимосвязи между максимальным размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови также не обнаружено ( $r = 0,38$ ,  $p > 0,05$ ).

Что касается выживаемости пациентов, отдаленные результаты удалось проследить у 89 (83,9%) больных саркомами костей (от 6 до 92 месяцев). За период наблюдения 35 пациентов умерли (39,3%), 54 – живы (60,7%). Общая 3-летняя выживаемость составила 60%, 5-летняя – 57%.

Проанализирована общая выживаемость этих пациентов с учетом содержания IL-16 в сыворотке крови. Пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю группу включили 41 больного с уровнями сывороточного IL-16 ниже среднего по



Общая выживаемость больных со злокачественными опухолями костей с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

умерли 6 (35,3%), живы – 11 (64,7%), во 2-й подгруппе (n = 10) умерли 6 (60%), живы – 4 (40%) пациента. Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости составили 58% у больных 1-й подгруппы и 34% у пациентов 2-й подгруппы.

#### Изменение уровня VEGF

В табл. 2 представлены результаты определения VEGF в сыворотке крови практически здоровых людей (группа контроля) и у 124 пациентов с новообразованиями костей (злокачественные – 96, пограничные – 20, доброкачественные – 8). Выявлено, что сывороточные уровни VEGF у больных злокачественными, пограничными и доброкачественными опухолями костей не различались.

Проведен анализ содержания VEGF в сыворотке крови при сравнении с гистологическим строением сарком костей (табл. 3). Максимальные показатели VEGF отмечены при периостальной остеосаркоме, минимальные – при паростальной остеосаркоме, однако достоверных различий не выявлено.

группе ( $\leq 33$  пг/мл), во 2-ю – 48 пациентов, у которых IL-16 был выше его среднего значения ( $> 33$  пг/мл). В 1-й группе за период наблюдения умерли 12 (29,2%) больных, живы – 29 (70,8%), во 2-й группе умерли 23 (47,9%) пациента, живы – 25 (52,1%). У пациентов 1-й группы общая 3-летняя выживаемость составила 69%, 5-летняя – 64%. У больных 2-й группы показатели 3- и 5-летней общей выживаемости составили соответственно 54 и 48% (рисунок).

Проведен анализ отдаленных результатов лечения больных злокачественными опухолями костей в трех группах: типичная остеосаркома (n=27), хондросаркома (n=19), саркома Юинга (n=27) (табл. 1). В зависимости от исходного уровня IL-16 в сыворотке крови больные этих групп были также разделены на 2 подгруппы: в 1-ю включили пациентов с уровнем сывороточного IL-16  $\leq 33$  пг/мл и ниже, во 2-ю – выше 33 пг/мл.

Больных типичной остеосаркомой в 1-й подгруппе было 8, за период наблюдения умерли 2 (25%), живы – 6 (75%); во 2-й подгруппе – 19: умерли 9 (47,4%), живы – 10 (52,6%). У пациентов 1-й подгруппы показатели общей 3- и 5-летней выживаемости составили 69%, у больных 2-й подгруппы соответственно 58 и 44%.

Среди больных хондросаркомой в 1-й подгруппе (n=10) за период наблюдения умерли 2 больных (20%), живы – 8 (80%), во 2-й подгруппе (n=9) умерли 5 пациентов (55,6%), живы – 4 (44,4%). У пациентов 1-й подгруппы показатели общей 3- и 5-летней выживаемости составили 77%, у больных 2-й подгруппы – 42%.

В группе больных саркомой Юинга в 1-й подгруппе (n=17) за период наблюдения

**Таблица 1.** Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных саркомами костей с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

Выживаемость, %	Уровень IL-16, пг/мл	Саркомы костей	Остеосаркома	Хондросаркома	Саркома Юинга
3-летняя	$\leq 33$	69 (n=41)	69 (n=8)	77 (n=10)	58 (n=17)
	$> 33$	54 (n=48)	58 (n=19)	42 (n=9)	34 (n=10)
5-летняя	$\leq 33$	64 (n=41)	69 (n=8)	77 (n=10)	58 (n=17)
	$> 33$	48 (n=48)	44 (n=19)	42 (n=9)	34 (n=10)

**Таблица 2.** Уровни VEGF в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными, доброкачественными новообразованиями костей и в контроле

Группа	Количество наблюдений, абс.	VEGF, пг/мл			
		среднее арифметическое и стандартная ошибка (M $\pm$ m)	интервалы (min – max)	квартили (Q25–Q75)	медиана (Me)
Контроль	7	156 $\pm$ 30,4	41–267	92–213	186
Доброкачественные новообразования костей	8	351 $\pm$ 112,8	48–1050	105–418	332
Пограничные опухоли костей	20	318 $\pm$ 69,6	49–1300	95–435	220
Злокачественные опухоли костей	96	493 $\pm$ 38,7	21–1865	217–630	433





**Таблица 3.** Уровни VEGF в сыворотке крови больных саркомами костей с учетом гистологического строения опухоли

Группа	Количество наблюдений, абс.	VEGF, пг/мл			
		среднее арифметическое и стандартная ошибка (M ± m)	интервалы (min – max)	квартили (Q25–Q75)	медiana (Me)
Остеосаркома типичная	29	522,5 ± 82,2	30,7–1864,9	244,4–566,9	442,6
Остеосаркома периостальная	4	669,2 ± 286,8	140,6–1278,2	180,6–1157,8	628,9
Остеосаркома паростальная	6	265,1 ± 79,7	21,3–458,4	42,7–434,9	316,8
Хондросаркома	23	396,2 ± 69,1	74,1–1628,0	169,5–536,2	365,5
Саркома Юинга	26	559,9 ± 69,4	63,9–1258,9	222,6–834,0	561,1
Недифференцированная плеоморфная саркома	5	548,5 ± 153,5	262,2–1039,6	311,6–778,4	350,8
Хордома	3	504,7 ± 185,8	311,8–876,2	311,9–876,2	326,2

**Таблица 4.** Уровни VEGF в сыворотке крови больных саркомами костей с учетом их гистологического строения и содержания IL-16 в сыворотке крови

Уровень IL-16, пг/мл	VEGF, пг/мл			
	среднее арифметическое и стандартная ошибка (M ± m)	интервалы (min – max)	квартили (Q25–Q75)	медiana (Me)
≤ 33				
остеосаркома типичная (n=8)	363,1 ± 134,5	44,4–1222,8	115,7–425,6	134,5
хондросаркома (n=11)	415,2 ± 127,5	74,1–1628,0	213,5–447,2	127,5
саркома Юинга (n=16)	527,1 ± 100,6	63,9–1258,9	143,9–899,8	499,6
> 33				
остеосаркома типичная (n=21)	583,2 ± 99,8	30,7–1864,9	375,5–629,5	486,9
хондросаркома (n=12)	378,8 ± 68,4	85,8–716,4	121,8–554,9	465,0
саркома Юинга (n=10)	612,3 ± 85,5	222,6–1062,1	461,7–724,7	637,8

Интерес представляли исследования уровней VEGF с учетом низких ( $\leq 33$  пг/мл) и высоких ( $> 33$  пг/мл) показателей IL-16 в сыворотке крови у больных саркомами костей различного гистологического строения (табл. 4). По средним значениям и по медиане уровни VEGF в сыворотке крови всех представленных групп сравнения с учетом

гистологического строения первичной опухоли были выше при исходном содержании IL-16 более 33 пг/мл (у этих пациентов, по данным настоящего исследования, прогноз был менее благоприятный), чем у пациентов с низкими показателями IL-16 ( $\leq 33$  пг/мл), однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Между уровнями IL-16 и VEGF в сыворотке крови больных саркомами и пограничными опухолями костей взаимосвязи не выявлено ( $r = 0,16$ ,  $p > 0,05$  и  $r = 0,02$ ,  $p > 0,05$ ), а при доброкачественных новообразованиях отмечена прямая зависимость ( $r = 0,46$ ,  $p > 0,05$ ). В группе практически здоровых людей зависимости между уровнями исследованных цитокинов не наблюдалось ( $r = -0,34$ ,  $p > 0,05$ ).

В исследование отдаленных результатов с учетом содержания VEGF включили 88 пациентов со значимыми уровнями IL-16 в сыворотке крови, которых разделили на 2 подгруппы: в 1-ю вошли пациенты со средним исходным значением VEGF 493 пг/мл и ниже, во 2-ю – выше 493 пг/мл. Анализ показал, что за период наблюдения 34 (38,6%) пациента умерли, 54 (61,4%) остались живы (табл. 5). В 1-й подгруппе за период наблюдения умерли 16 (31,4%) больных, живы – 35 (68,6%), во 2-й – 18 (48,6%) и 19 (51,4%) пациентов соответственно. У пациентов 1-й подгруппы общая 3-летняя выживаемость составила 70%, 5-летняя – 66%, у больных 2-й подгруппы – 59 и 46% соответственно.

При остеосаркоме у пациентов 1-й подгруппы ( $n = 17$ ) общая 3-летняя выживаемость равнялась 61%, 5-летняя – 51%, у больных 2-й подгруппы показатель 3-летней выживаемости достиг 76%, 5-летней – 64%. При хондросаркоме данные различались: у пациентов 1-й подгруппы ( $n = 12$ ) показатели общей 3- и 5-летней выживаемости составили 81%, у больных 2-й подгруппы – 32%. В группе больных с саркомой Юинга общая 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с низким содержанием VEGF в сыворотке крови ( $n = 9$ ) составила 66%, при высоком содержании VEGF ( $n = 18$ ) – 38%.

## Заключение

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что частота выявления IL-16 в сыворотке крови больных новообразованиями костей составила 93%. Не обнаружено зависимости сывороточных уровней IL-16 от гистологического строения новообразования. При саркомах костей уровни сывороточного VEGF не зависели от гистологического строения опухоли, но были значительно выше, чем при пограничных

**Таблица 5.** Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных саркомами костей с учетом уровня VEGF в сыворотке крови

Выживаемость, %	Уровень VEGF, пг/мл	Саркомы костей	Остеосаркома	Хондросаркома	Саркома Юинга
3-летняя	≤ 493	70 (n=51)	61 (n=17)	81 (n=12)	66 (n=9)
	> 493	59 (n=37)	76 (n=10)	32 (n=8)	38 (n=18)
5-летняя	≤ 493	66 (n=51)	51 (n=17)	81 (n=12)	66 (n=9)
	> 493	46 (n=37)	64 (n=10)	32 (n=8)	38 (n=18)

и доброкачественных новообразований костей. Максимальные показатели VEGF обнаружены при периостальной остеосаркоме, минимальные – при паростальной остеосаркоме. При содержании IL-16 более 33 пг/мл сывороточные значения VEGF при всех гистологических вариантах строения первичной опухоли были выше, чем при уровне IL-16 33 пг/мл и ниже, однако статистический анализ достоверных различий не выявил. У практически здоровых людей не наблюдалось зависимости между показателями VEGF и IL-16 в сыворотке крови ( $r = -0,34$ ),

а при доброкачественных новообразованиях отмечена прямая зависимость между значениями этих цитокинов ( $r = 0,46$ ). Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных саркомами костей при уровне IL-16 в сыворотке крови выше 33 пг/мл были значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 33 пг/мл и ниже. При остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость у пациентов с высоким содержанием IL-16 в сыворотке крови была в 1,6, при саркоме Юинга – в 1,7, при хондросаркоме – в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с содержанием IL-16 в сыворотке крови 33 пг/мл и ниже. При содержании VEGF в сыворотке крови выше среднего по группе (> 493 пг/мл) общая 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов со злокачественными опухолями костей была выше, чем при низких ( $\leq 493$  пг/мл) уровнях этого показателя. Анализ отдаленных результатов лечения с учетом гистологического строения опухоли показал, что такие же результаты получены и при остеосаркоме, тогда как при саркоме Юинга и хондросаркоме высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости отмечены у пациентов с содержанием VEGF в сыворотке крови 493 пг/мл и ниже. ©

## Литература

- Rossi B, Schinzari G, Maccauro G, Scaramuzza L, Signorelli D, Rosa MA, Fabbriani C, Carlo B. Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high-dose methotrexate modifies VEGF expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:34. doi: 10.1186/1471-2474-11-34.
- Qu Y, Xu J, Jiang T, Zhao H, Gao Y, Zheng C, Shi X. Difference in pre- and postchemotherapy vascular endothelial growth factor levels as a prognostic indicator in osteosarcoma. *J Int Med Res.* 2011;39(4):1474–82. doi: 10.1177/147323001103900436.
- Lammli J, Fan M, Rosenthal HG, Patni M, Rinehart E, Vergara G, Ablah E, Wooley PH, Lucas G, Yang SY. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int Orthop.* 2012;36(11):2307–13. doi: 10.1007/s00264-012-1629-z.
- Fox E, Aplenc R, Bagatell R, Chuk MK, Dombi E, Goodspeed W, Goodwin A, Kromplewski M, Jayaprakash N, Marotti M, Brown KH, Wenrich B, Adamson PC, Widemann BC, Balis FM. A phase 1 trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5174–81. doi: 10.1200/JCO.2010.30.9674.
- Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, Ahern CH, Reid JM, Wu B, Baruchel S, Glade-Bender J, Ivy P, Grier HE, Adamson PC, Blaney SM. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res.* 2011;17(15):5113–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0237.
- Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, Baruchel S, Roberts T, Voss SD, Wu B, Ahern CH, Ingle AM, Harris P, Weigel BJ, Blaney SM. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3034–43. doi: 10.1200/JCO.2012.47.0914.
- Versleijen-Jonkers YM, Vlenterie M, van de Luijngaarden AC, van der Graaf WT. Anti-angiogenic therapy, a new player in the field of sarcoma treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;91(2):172–85. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.02.001.
- Baptista AM, Camargo AF, Filippi RZ, Oliveira CR, Azevedo Neto RS, Camargo OP. Correlation between the expression of vegf and survival in osteosarcoma. *Acta Ortop Bras.* 2014;22(5):250–5. doi: 10.1590/1413-78522014220500978.
- Laberge S, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Histamine-induced secretion of lymphocyte chemoattractant factor from CD8+ T cells is independent of transcription and translation. Evidence for constitutive protein synthesis and storage. *J Immunol.* 1995;155(6):2902–10.
- Rumsaeng V, Cruikshank WW, Foster B, Prussin C, Kirshenbaum AS, Davis TA, Kornfeld H, Center DM, Metcalfe DD. Human mast cells produce the CD4+ T lymphocyte chemoattractant factor, IL-16. *J Immunol.* 1997;159(6):2904–10.
- Sharma V, Sparks JL, Vail JD. Human B-cell lines constitutively express and secrete interleukin-16. *Immunology.* 2000;99(2):266–71.
- Yellapa A, Bahr JM, Bitterman P, Abramowicz JS, Edassery SL, Penumatsa K, Basu S, Rotmensch J, Barua A. Association of interleukin 16 with the development of ovarian tumor and tumor-associated neoangiogenesis in laying hen model of spontaneous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(2):199–207. doi: 10.1097/IGC.0b013e318236a27b.
- Mathy NL, Scheuer W, Lanzendörfer M, Honold K, Ambrosius D, Norley S, Kurth R. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology.* 2000;100(1):63–9. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00997.x.
- Zhu J, Qin C, Yan F, Wang M, Ding Q, Zhang Z, Yin C. IL-16 polymorphism and risk of renal cell carcinoma: association in a Chinese



- population. *Int J Urol*. 2010;17(8):700–7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02559.x.
15. Gao LB, Liang WB, Xue H, Rao L, Pan XM, Lv ML, Bai P, Fang WL, Liu J, Liao M, Zhang L. Genetic polymorphism of interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1–2):132–5. doi: 10.1016/j.cca.2009.09.017.
16. Gao LB, Rao L, Wang YY, Liang WB, Li C, Xue H, Zhou B, Sun H, Li Y, Lv ML, Du XJ, Zhang L. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2009;30(2):295–9. doi: 10.1093/carcin/bgn281.
17. Li S, Deng Y, Chen ZP, Huang S, Liao XC, Lin LW, Li H, Peng T, Qin X, Zhao JM. Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infect Genet Evol*. 2011;11(8):2083–8. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.025.
18. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, Orr N, Yu K, Chatterjee N, Welch R, Hutchinson A, Crenshaw A, Cancel-Tassin G, Staats BJ, Wang Z, Gonzalez-Bosquet J, Fang J, Deng X, Berndt SI, Calle EE, Feigelson HS, Thun MJ, Rodriguez C, Albanes D, Virtamo J, Weinstein S, Schumacher FR, Giovannucci E, Willett WC, Cussenot O, Valeri A, Andriole GL, Crawford ED, Tucker M, Gerhard DS, Fraumeni JF Jr, Hoover R, Hayes RB, Hunter DJ, Chanock SJ. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet*. 2008;40(3):310–5. doi: 10.1038/ng.91.
19. Chen D, Zhang YJ, Zhu KW, Wang WC. A systematic review of vascular endothelial growth factor expression as a biomarker of prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol*. 2013;34(3):1895–9. doi: 10.1007/s13277-013-0733-z.
20. Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС, Тимофеев ЮС, Короткова ЕА, Бабкина ИВ, Зуев АА, Бондарев АВ, Щупак МЮ, Соловьев ЮН, Алиев МД. Компоненты системы RANK/RANKL/OPG и интерлейкины-6, -8, -16 в сыворотке крови больных первичными опухолями костей. *Молекулярная медицина*. 2016;14(1):39–44.
21. Mahindra A, Anderson KC. Role of interleukin 16 in multiple myeloma pathogenesis: a potential novel therapeutic target? *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(13):964–5. doi: 10.1093/jnci/djs274.
1. Rossi B, Schinzari G, Maccauro G, Scaramuzzo L, Signorelli D, Rosa MA, Fabbriani C, Carlo B. Neoadjuvant multidrug chemotherapy including high-dose methotrexate modifies VEGF expression in osteosarcoma: an immunohistochemical analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:34. doi: 10.1186/1471-2474-11-34.
2. Qu Y, Xu J, Jiang T, Zhao H, Gao Y, Zheng C, Shi X. Difference in pre- and postchemotherapy vascular endothelial growth factor levels as a prognostic indicator in osteosarcoma. *J Int Med Res*. 2011;39(4):1474–82. doi: 10.1177/147323001103900436.
3. Lammler J, Fan M, Rosenthal HG, Patni M, Rinehart E, Vergara G, Ablah E, Wooley PH, Lucas G, Yang SY. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int Orthop*. 2012;36(11):2307–13. doi: 10.1007/s00264-012-1629-z.
4. Fox E, Aplenc R, Bagatell R, Chuk MK, Dombi E, Goodspeed W, Goodwin A, Kromplewski M, Jayaprakash N, Marotti M, Brown KH, Wenrich B, Adamson PC, Widemann BC, Balis FM. A phase 1 trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5174–81. doi: 10.1200/JCO.2010.30.9674.
5. Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, Ahern CH, Reid JM, Wu B, Baruchel S, Glade-Bender J, Ivy P, Grier HE, Adamson PC, Blaney SM. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res*. 2011;17(15):5113–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0237.
6. Glade Bender JL, Lee A, Reid JM, Baruchel S, Roberts T, Voss SD, Wu B, Ahern CH, Ingle AM, Harris P, Weigel BJ, Blaney SM. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3034–43. doi: 10.1200/JCO.2012.47.0914.
7. Versleijen-Jonkers YM, Vletterie M, van de Luijngaarden AC, van der Graaf WT. Anti-angiogenic therapy, a new player in the field of sarcoma treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;91(2):172–85. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.02.001.
8. Baptista AM, Camargo AF, Filippi RZ, Oliveira CR, Azevedo Neto RS, Camargo OP. Correlation between the expression of vegf and survival in osteosarcoma. *Acta Ortop Bras*. 2014;22(5):250–5. doi: 10.1590/1413-78522014220500978.
9. Laberge S, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Histamine-induced secretion of lymphocyte chemoattractant factor from CD8+ T cells is independent of transcription and translation. Evidence for constitutive protein synthesis and storage. *J Immunol*. 1995;155(6):2902–10.
10. Rumsaeng V, Cruikshank WW, Foster B, Prussin C, Kirshenbaum AS, Davis TA, Kornfeld H, Center DM, Metcalfe DD. Human mast cells produce the CD4+ T lymphocyte chemoattractant factor, IL-16. *J Immunol*. 1997;159(6):2904–10.
11. Sharma V, Sparks JL, Vail JD. Human B-cell lines constitutively express and secrete interleukin-16. *Immunology*. 2000;99(2):266–71.
12. Yellapa A, Bahr JM, Bitterman P, Abramowicz JS, Edassery SL, Penumatsa K, Basu S, Rotmensch J, Barua A. Association of interleukin 16 with the development of ovarian tumor and tumor-associated neoangiogenesis in laying hen model of spontaneous ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(2):199–207. doi: 10.1097/IGC.0b013e318236a27b.
13. Mathy NL, Scheuer W, Lanzendörfer M, Hohnold K, Ambrosius D, Norley S, Kurth R. Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology*. 2000;100(1):63–9. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00997.x.
14. Zhu J, Qin C, Yan F, Wang M, Ding Q, Zhang Z, Yin C. IL-16 polymorphism and risk of renal cell carcinoma: association in a Chinese population. *Int J Urol*. 2010;17(8):700–7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02559.x.
15. Gao LB, Liang WB, Xue H, Rao L, Pan XM, Lv ML, Bai P, Fang WL, Liu J, Liao M, Zhang L. Genetic polymorphism of interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2009;409(1–2):132–5. doi: 10.1016/j.cca.2009.09.017.
16. Gao LB, Rao L, Wang YY, Liang WB, Li C, Xue H, Zhou B, Sun H, Li Y, Lv ML, Du XJ, Zhang L. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2009;30(2):295–9. doi: 10.1093/carcin/bgn281.
17. Li S, Deng Y, Chen ZP, Huang S, Liao XC, Lin LW, Li H, Peng T, Qin X, Zhao JM. Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infect Genet Evol*. 2011;11(8):2083–8. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.025.
18. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, Orr N, Yu K, Chatterjee N, Welch R, Hutchinson A, Crenshaw A, Cancel-Tassin G, Staats BJ, Wang Z, Gonzalez-Bosquet J, Fang J, Deng X, Berndt SI, Calle EE, Feigelson HS,



Thun MJ, Rodriguez C, Albanes D, Virtamo J, Weinstein S, Schumacher FR, Giovannucci E, Willett WC, Cussenot O, Valeri A, Andriole GL, Crawford ED, Tucker M, Gerhard DS, Fraumeni JF Jr, Hoover R, Hayes RB, Hunter DJ, Chanock SJ. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet.* 2008;40(3):310–5. doi: 10.1038/ng.91.

19. Chen D, Zhang YJ, Zhu KW, Wang WC. A systematic review of vascular endothelial growth

factor expression as a biomarker of prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1895–9. doi: 10.1007/s13277-013-0733-z.

20. Kushlinskii NE, Gershteyn ES, Timofeev YuS, Korotkova EA, Babkina IV, Zuev AA, Bondarev AV, Shchupak MYu, Solov'ev YuN, Aliev MD. Komponenty sistemy RANK/RANKL/OPG i interleykiny-6, -8, -16 v syvorotke krovi bol'nykh pervichnymi opukholyami kostey

[RANK/RANKL/OPG system components and interleukins 6, 8, 16 in blood serum of patients with primary bone neoplasms]. *Molekul'yarnaya meditsina [Molecular medicine].* 2016;14(1):39–44 (in Russian).

21. Mahindra A, Anderson KC. Role of interleukin 16 in multiple myeloma pathogenesis: a potential novel therapeutic target? *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(13):964–5. doi: 10.1093/jnci/djs274.

## Clinical analysis of serum interleukin-16 and vascular endothelial growth factor levels depending on morphological characteristics of the tumors and long-term treatment outcomes in patients with bone neoplasms

Babkina I.V.<sup>1</sup> • Alferov A.A.<sup>2</sup> • Bondarev A.V.<sup>3</sup> • Shchupak M.Yu.<sup>3</sup> • Kuznetsov I.N.<sup>2</sup> • Boulytcheva I.V.<sup>1</sup> • Solov'ev Yu.N.<sup>1</sup> • Aliev M.D.<sup>1</sup> • Kushlinskii N.E.<sup>1</sup>

**Background:** The progress in cancer treatment, including bone malignancies, is associated with advances in molecular biology. Based on the results of a number of studies, treatment of bone sarcomas have been expanded with targeted therapy that uses drugs with targeted actions, including anti-angiogenic and bevacizumab, in particular. It inhibits the binding of a key activator of neoangiogenesis, vascular endothelial growth factor (VEGF), with its receptors type 1 and 2 (Flt-1 and KDR) on the surface of endothelial cells, which results in a decrease in vascularization and in inhibition of tumor growth. Beyond VEGF, other activators of neoangiogenesis have been identified, such as interleukin 16 (IL-16). **Aim:** To compare baseline serum IL-16 and VEGF in patients with malignant, borderline and benign bone tumors. **Materials and methods:** Serum IL-16 and VEGF levels was compared in 138 patients with primary bone tumors: benign (n=10); borderline (giant cell bone, n=22); malignant (n=106), aged 14 to 50 years, by immunoenzyme assay (Biosource, USA for IL-16 and R&D, USA for VEGF) before any specific treatment. Bone malignancies were identified as osteosarcoma (n=45, among them 35 typical, 6 parosteal, and 4 periosteal), chondrosarcoma (n=24), Ewing sarcoma (n=27), and undifferentiated pleomorphic sarcoma (n=7) and chordoma (n=3). **Results:** The rate of IL-16 identification in the serum of bone tumors patients was 93%, with no significant differences depending on the histological structure of the tumor. No association between the size of primary tumors and IL-16 serum levels was found. Overall 3 and 5-year survival of

patients with malignant bone tumors with IL-16 serum levels > 33 pg/mL was significantly lower than in those IL-16 levels of ≤ 33 pg/mL. Overall 5-year survival in osteosarcoma patients with higher IL-16 serum levels 1.6-fold lower, in Ewing sarcoma patients, 1.7-fold lower, and in chondrosarcoma patients, 1.8-fold lower than that the patients with IL-16 levels of ≤ 33 pg/mL. VEGF levels in bone sarcomas patients were significantly higher than in those with borderline and benign tumors, whereas statistical analysis did not find any significant difference in VEGF levels depending on the histological structure of the primary tumor. Maximal VEGF levels were found in periosteal osteosarcoma, minimal ones, in parosteal osteosarcoma. Overall 3 and 5-year survival of patients with bone malignancies and serum VEGF concentrations above the mean for the group (> 493 pg/mL) was higher than that in the patients with low VEGF levels. Similar results were obtained in osteosarcoma, whereas in Ewing sarcoma and chondrosarcoma higher 3 and 5-year survival rates were observed in patients with serum VEGF levels below 493 pg/mL. **Conclusion:** These data suggest that IL-16 and VEGF expression could be associated with pathophysiological changes related to growth and metastatic process of bone sarcomas, and may be a subject for further studies to determine the levels of these biomarkers and their predictive value in bone malignancies.

**Key words:** IL-16, VEGF, bone sarcoma, overall survival

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-606-612

**Babkina Irina V.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Clinical Biochemistry Laboratory<sup>1</sup>  
✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69.  
E-mail: docbabkina@rambler.ru

**Alferov Aleksandr A.** – MD, Postgraduate Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education<sup>2</sup>

**Bondarev Aleksandr V.** – MD, Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department<sup>3</sup>

**Shchupak Mikhail Yu.** – MD, Orthopaedic Surgeon, Head of Orthopaedic Department<sup>3</sup>

**Kuznetsov Igor' N.** – PhD (in Biology), Research Assistant, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education<sup>2</sup>

**Boulytcheva Irina V.** – MD, PhD, Surgical Pathologist, Pathology Department<sup>1</sup>

**Solov'ev Yuriy N.** – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Chief Research Fellow, Pathology Department<sup>1</sup>

**Aliev Mamed D.** – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Department of General Oncology<sup>1</sup>

**Kushlinskii Nikolay E.** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow City Cancer Hospital No 62; 27 poselok Istra, p/o Stepanovskoe, Krasnogorskiy rayon, Moskovskaya oblast', 143423, Russian Federation





# Прогностическое и дифференциально-диагностическое значение экспрессии цитокератинов 7 и 19 и тиреоидного фактора транскрипции-1 в нейроэндокринных опухолях легких разной степени злокачественности

Гуревич Л.Е.<sup>1</sup> • Корсакова Н.А.<sup>1</sup> • Воронкова И.А.<sup>2</sup> • Казанцева И.А.<sup>1</sup> • Ашевская В.Е.<sup>1</sup> • Титов А.Г.<sup>1</sup> • Когония Л.М.<sup>1</sup> • Мазурин В.С.<sup>1</sup> • Шабаров В.Л.<sup>1</sup>

**Гуревич Лариса Евсеевна** – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>  
✉ 25284, г. Москва, ул. Беговая, 6/2–12, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 74 22.  
E-mail: larisgur@mail.ru

**Корсакова Нина Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Воронкова Ия Александровна** – канд. мед. наук, врач лаборатории фундаментальной патоморфологии<sup>2</sup>

**Казанцева Ирина Александровна** – д-р мед. наук, руководитель патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Ашевская Валентина Евгеньевна** – науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Титов Андрей Геннадиевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического торакального отделения<sup>1</sup>

**Когония Лали Михайловна** – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Мазурин Валентин Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор, руководитель хирургического торакального отделения<sup>1</sup>

**Шабаров Виктор Леонидович** – канд. мед. наук, врач хирургического торакального отделения<sup>1</sup>

**Актуальность.** Нейроэндокринные опухоли легких (НЭОЛ) представляют собой целый спектр опухолей, различающихся по степени злокачественности и прогнозу. Несмотря на их распространенность – от 20 до 25% всех случаев рака данной локализации – многие аспекты, определяющие особенности клинического течения НЭОЛ и прогноз, еще недостаточно хорошо изучены. **Цель** – выявить морфологические и иммунофенотипические особенности разных типов НЭОЛ, которые бы более точно отражали их биологический потенциал и позволяли прогнозировать менее благоприятное клиническое течение. **Материал и методы.** Проводили иммуногистохимическое исследование диагностических биопсий и операционного материала от 152 пациентов с НЭОЛ в возрасте 53 ± 13 лет. Были диагностированы 49 типичных карцином, 32 атипичных карциноидов, 60 мелкоклочечных нейроэндокринных карцином/раков и 11 крупноклеточных нейроэндокринных карцином/раков, которые составили 32,2, 21,1, 39,5 и 7,2% соответственно. Использовали маркеры нейроэндокринной дифференцировки – синаптофизин, хромогранин А и CD56, а также цитокератины 7 и 19, тиреоидный фактор транскрипции-1 (TTF-1), Ki67. Результаты подвергли статистической обработке с использованием дисперсионного анализа (ANOVA), критерия  $\chi^2$ , апостериорных сравнений с поправкой Бонферрони. **Результаты.** Чаще всего экспрессия цитокератинов 7 и 19 встречалась в группе крупноклеточной нейроэндокринной карциномы – в 72,7 и 90,9% случаев соответственно, реже в группе атипичного карциноида (50 и 53,3%) и мелкоклочечной нейроэндокринной карциномы (41,7 и 64,6%), редко – типичного карциноида (5,9 и 15,9%). Частота экспрессии цитокератинов 7 и 19 была статистически значимо меньше в группе типичного карциноида по сравнению с атипичным карциноидом, мелкоклочечной и крупноклеточной

нейроэндокринными карциномами ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения). Экспрессия цитокератина 19 значимо чаще наблюдалась в крупноклеточных нейроэндокринных карциномах, чем в мелкоклочечных нейроэндокринных карциномах и атипичных карциноидах ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения). Экспрессия TTF-1 в клетках типичных карциноидов выявлялась очень редко – в 6,5% случаев, в атипичных карциноидах значительно чаще – в 61,5%, а в мелкоклочечных и крупноклеточных нейроэндокринных карциномах – в подавляющем большинстве случаев: 82,7 и 77,8% соответственно. Частота экспрессии TTF-1 в типичных карциноидах была значимо меньше, чем в атипичных карциноидах, мелкоклочечных и крупноклеточных нейроэндокринных карциномах ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения). Средний индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67 был самым низким в группе типичного карциноида – 2,6%, в группе атипичного карциноида он достигал 12%, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы – 44%, а максимальным оказался при мелкоклочечной нейроэндокринной карциноме – 61%. Имелись статистически значимые различия в величине среднего индекса Ki67 во всех 4 группах НЭОЛ ( $p < 0,001$ , ANOVA, апостериорные сравнения). **Заключение.** Экспрессия в нейроэндокринных опухолях легкого TTF-1, цитокератинов 7 и 19 характеризует менее дифференцированный клеточный иммунофенотип и позволяет выделить среди высокодифференцированных типичных и атипичных карциноидов группу риска с менее благоприятным клиническим течением.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли легких, Grade, факторы прогноза, экспрессия цитокератинов 7, 19, TTF-1

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-613-623

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФБГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



**Н**ейроэндокринные опухоли бронхолегочной локализации (НЭОЛ) составляют 20–25% от всех случаев рака легких и представляют целый спектр опухолей, различающихся по степени злокачественности и прогнозу. В соответствии с последней классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015) [1] НЭОЛ делят на 4 основные группы: высокодифференцированные опухоли – типичный и атипичный карциноиды – и низкодифференцированные опухоли – мелко-клеточная и крупноклеточная нейроэндокринная карцинома/рак [2]. Только около 5% НЭОЛ дают гиперфункциональные гормональные синдромы – карциноидный, акромегалии, синдром Кушинга, все остальные растут бессимптомно [3].

Высокодифференцированные НЭОЛ (типичные и атипичные карциноиды) в странах Европы и США долгое время встречались с частотой 0,2–2 случая на 100 тыс. населения в год, но в последние 30 лет их количество каждый год увеличивается на 6%, чему пока нет объяснения [3, 4]. Типичные карциноиды составляют до 2% опухолей легкого, относятся к опухолям низкой степени злокачественности и по своим морфологическим характеристикам аналогичны высокодифференцированным нейроэндокринным опухолям других локализаций. Они характеризуются медленным ростом, низкой пролиферативной активностью (до 2 митозов на 10 репрезентативных полей зрения при большом увеличении микроскопа ( $\times 400$ ), индекс Ki67 до 5%) и отсутствием некрозов. Атипичные карциноиды составляют до 0,2% всех опухолей легких, обладают более выраженным по сравнению с типичными инвазивным потенциалом, повышенной пролиферативной активностью (митотический индекс 2–10 на 10 репрезентативных полей зрения, индекс Ki67 более 5%), в них могут встречаться единичные фокальные некрозы. После радикальной резекции карциноидов легких могут быть достигнуты хорошие отдаленные результаты. Однако, по разным данным, у 5–70% пациентов с типичными и атипичными карциноидами легких через годы и даже через десятилетия после операции выявляют метастазы, чаще всего в регионарные лимфатические узлы, реже в отдаленные органы – печень, кости, подкожную жировую клетчатку, молочную железу [5, 6]. Для типичного карциноида 5-летняя выживаемость составляет 88%, для атипичного – 50%, для крупноклеточной нейроэндокринной карциномы – от 15 до 57%, а для мелко-клеточной – уже только менее 5% [3, 7]. При типичном карциноиде метастазы в регионарные

лимфатические узлы выявляются в 10–15% наблюдений, еще в 3–5% возникают отдаленные метастазы, чаще всего в печень и кости. В случае атипичного карциноида метастазы в регионарные лимфатические узлы встречаются у 60%, а отдаленные метастазы – почти у 20% больных. При наличии метастазов 5-летняя выживаемость пациентов с карциноидами легкого заметно снижается – до 14–25%.

Чаще всего встречаются мелко-клеточные нейроэндокринные карциномы – на их долю приходится без малого 20% всех опухолей легкого. Это опухоль высокой степени злокачественности, характеризующаяся высокой пролиферативной активностью (с митотическим индексом и индексом Ki67 от 30 до 90–100%), наличием обширных очагов некроза, инвазией и ранним метастазированием. При мелко-клеточных нейроэндокринных карциномах большинство пациентов на момент выявления опухоли уже имеют множественные метастазы в регионарные лимфатические узлы, а у  $\frac{2}{3}$  пациентов выявляются отдаленные метастазы в головной мозг, печень, надпочечники, кости. Крупноклеточный вариант встречается значительно реже – примерно в 1% случаев. Для этих двух типов опухолей не существует более радикального лечения, чем операция, если она возможна.

Низкодифференцированные опухоли – наименее изученная группа НЭОЛ. Важно отметить, что среди них встречаются смешанные опухоли, в которых сочетаются компоненты новообразований легкого с разным типом дифференцировки, такие как плоскоклеточный рак, аденокарцинома или саркома.

Несмотря на распространенность НЭОЛ, многие аспекты, определяющие особенности их клинического течения и прогноз, еще недостаточно хорошо изучены. Морфологическое разнообразие этих опухолей, их гетерогенность создают трудности при постановке правильного диагноза как на материале малых биопсий, так и на операционном материале. В последние годы в медицинской практике получили широкое распространение молекулярно-биологические методы исследования. Использование иммуногистохимического метода для определения иммунофенотипа опухолевых клеток значительно облегчает дифференциально-диагностический поиск, позволяет выявить патогенетические механизмы опухолевой прогрессии и молекулярные мишени для выбора современной и наиболее эффективной терапии.

Цель исследования – определить морфологические и иммунофенотипические особенности



Экспрессия цитокератинов 7, 19, TTF-1 и средний индекс Ki67 в нейроэндокринных опухолях легких разных типов (n = 152)

Тип опухолей	Частота встречаемости маркера, абс. (%)			Ki67, %*
	цитокератин 7	цитокератин 19	TTF-1	
Типичный карциноид (n = 49)	2/32 (5,9)	7/37 (16,3)	2/29 (6,5)	2,6 ± 1,26
Атипичный карциноид (n = 32)	12/24 (50)	16/30 (53,3)	16/26 (61,5)	12,02 ± 6,68
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома (n = 60)	20/48 (41,7)	31/48 (64,6)	43/52 (82,7)	61,06 ± 12,83
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (n = 11)	8/11 (72,7)	10/11 (90,9)	7/9 (77,8)	44,18 ± 8,58

\*Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения

Частота экспрессии цитокератинов 7, 19 и TTF-1 статистически значимо различается в группе типичного карциноида по сравнению с группами атипичного карциноида, мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринных карцином ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения)

Частота экспрессии цитокератина 19 статистически значимо различается в группе крупноклеточной нейроэндокринной карциномы по сравнению с группами мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы и атипичного карциноида ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения)

По уровню индекса пролиферации Ki67 все группы попарно различаются ( $p < 0,001$ , множественные попарные сравнения с поправкой Бонферрони)

разных типов НЭОЛ, которые бы более точно отражали их биологический потенциал и позволяли прогнозировать менее благоприятное клиническое течение. Особенно важно выделить группы риска среди типичного и атипичного карциноидов, поскольку часть из этих опухолей без явных гистологических признаков злокачественности могут быстро прогрессировать и давать метастазы.

## Материал и методы

Материалом исследования послужили диагностические биопсии и операционный материал от 152 пациентов с НЭОЛ в возрасте от 14 до 80 лет. После гистологического и иммуногистохимического исследования были диагностированы 49 (32,2%) типичных и 32 (21,1%) атипичных карциноида, 60 (39,5%) мелкоклеточных и 11 (7,2%) крупноклеточных нейроэндокринных карцином (рис. 1).

Материал фиксировали в 10% формалине, забуференном по Лилли при pH 7,4, заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 5 мкм депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином или проводили иммуногистохимическое исследование в соответствии со стандартным протоколом в автоматическом режиме с помощью Автостейнера в комплексе с РТ Модулем (Thermo Fisher 480, Thermo

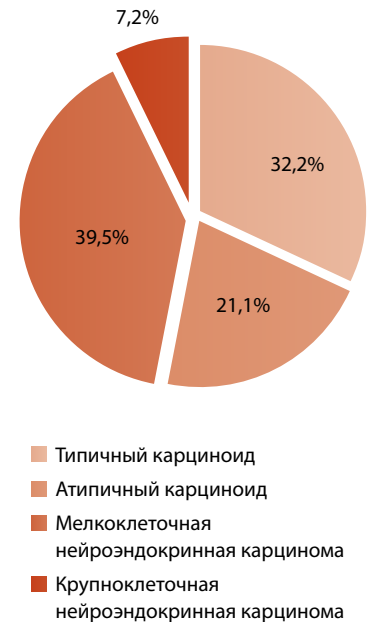


Рис. 1. Процентное соотношение между нейроэндокринными опухолями легких разных типов

Scientific). В качестве маркеров-антител использовали общие маркеры нейроэндокринной дифференцировки: синаптофизин (rabbit, клон MRQ-40, Cell Marque), хромогранин А (mouse, клон LK2H10, Cell Marque) и CD56 (mouse, клон 123C3. D5, Cell Marque), цитокератины 7 (mouse, клон OV-TL12/30, Cell Marque) и 19 (mouse, клон A53-B/A2.26, Cell Marque), тиреоидный фактор транскрипции-1 (TTF-1; клон T311, Cell Marque), Ki67 (клон MIB-1, DAKO). Цитоплазматическую экспрессию маркеров в клетках опухолей оценивали полуколичественным методом в соответствии с наличием или отсутствием окрашивания («+» или «0») и интенсивностью окрашивания «1–3+», а для ядерного маркера Ki67 – по стандартной методике как средний процент меченых ядер на 100 опухолевых клеток при учете 500–1000 клеток.

Использовали следующие методы статистического анализа результатов исследования. Для анализа количественных данных строили таблицы сопряженности. Рассчитывали абсолютные и относительные значения (% по столбцам). Анализ различий в группах проводили с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и сравнения пропорций столбцов с помощью z-критерия (с поправкой Бонферрони на множественные сравнения). В ходе анализа количественных данных рассчитывали средние арифметические

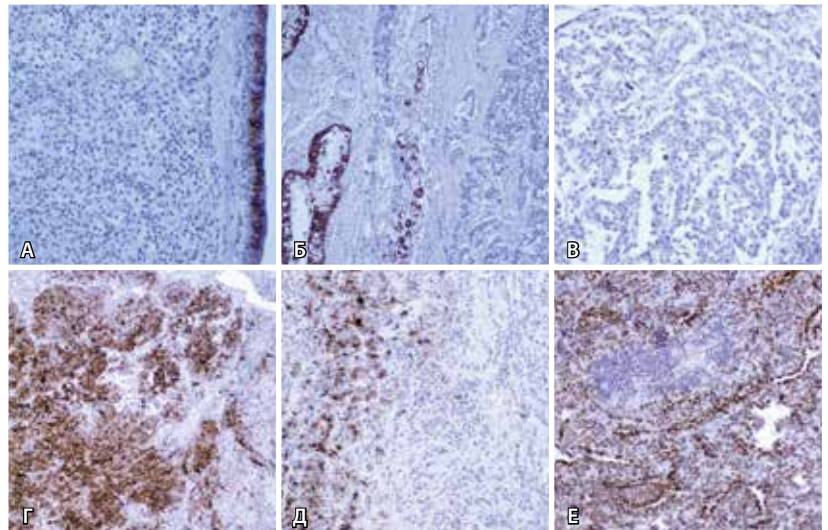


значения и стандартные отклонения. Сравнение данных в нескольких группах проводили с использованием дисперсионного анализа и множественных сравнений с поправкой Бонферрони. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics v23.

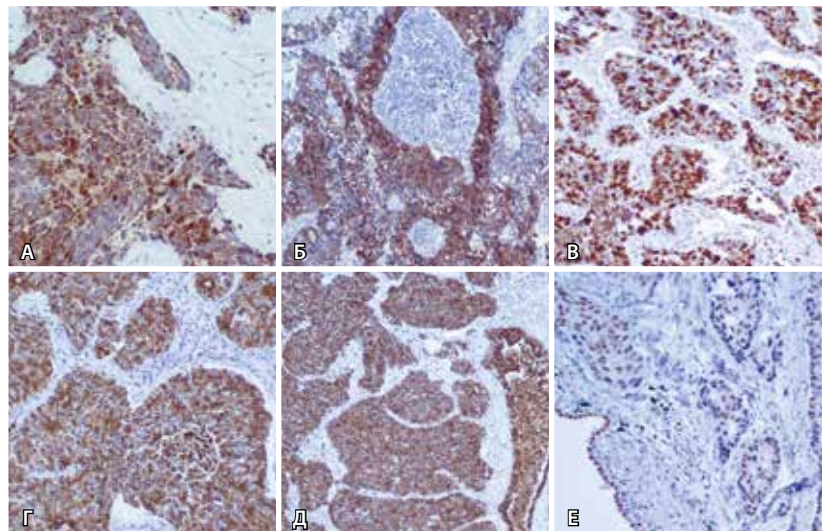
## Результаты

Дисперсионный анализ показал, что группы НЭОЛ значимо различаются по возрасту. Множественные попарные сравнения с поправкой Бонферрони продемонстрировали наличие различий по возрасту между группами типичного карциноида и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы –  $47 \pm 14,8$  против  $59,4 \pm 6,3$  года ( $p < 0,001$ ), атипичного карциноида и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы –  $51,5 \pm 16,4$  против  $59,4 \pm 6,3$  ( $p < 0,05$ ). Средний возраст больных крупноклеточной нейроэндокринной карциномой составил  $56,8 \pm 8,7$  года. Последующие множественные сравнения с помощью z-критерия с поправкой Бонферрони показали: значимые различия наблюдаются между группами типичного карциноида и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы, типичного карциноида и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, атипичного карциноида и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы ( $p < 0,05$ ).

В НЭОЛ экспрессия цитокератина 7 выявлялась в виде равномерного диффузного или очагового окрашивания цитоплазмы клеток. Как видно из таблицы, чаще всего экспрессия цитокератинов 7 и 19 встречалась в группе крупноклеточной нейроэндокринной карциномы – в 72,7 и 90,9% случаев соответственно, реже в группе атипичного карциноида – 50 и 53,3% и мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы – 41,7 и 64,6%, редко – типичного карциноида – 5,9 и 15,9%. Частота экспрессии цитокератинов 7 и 19 была статистически значимо меньше в клетках типичного карциноида, чем атипичного, мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринных карцином ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения) (рис. 2 и 3, А, Б, Г, Д). Экспрессия цитокератина 19 статистически значимо чаще наблюдалась в группе крупноклеточной нейроэндокринной карциномы по сравнению с группами мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы и атипичного карциноида ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения). Экспрессия ТТФ-1 в клетках типичного карциноида выявлялась очень редко – в 6,5% случаев, атипичного карциноида



**Рис. 2.** Экспрессия цитокератинов 7, 19 и ТТФ-1 в высокодифференцированных типичных (А–В) и атипичных (Г–Е) карциноидах легкого по данным иммуногистохимического исследования: экспрессия цитокератина 7 отсутствует в клетках типичного карциноида и окружающей ткани легкого (А,  $\times 250$ ) и неравномерно выражена в клетках атипичного карциноида (Г,  $\times 125$ ); экспрессия цитокератина 19 отсутствует в клетках типичного карциноида, но наблюдается в эпителии окружающей ткани легкого (Б,  $\times 250$ ), очаговая – в клетках атипичного карциноида (Д,  $\times 125$ ); ядерная экспрессия ТТФ-1 – в единичных клетках типичного карциноида (В,  $\times 250$ ) и в большинстве клеток атипичного карциноида (Е,  $\times 400$ )



**Рис. 3.** Экспрессия цитокератинов 7, 19 и ТТФ-1 в низкодифференцированных мелкоклеточных (А–В) и крупноклеточных (Г–Е) карциномах легкого по данным иммуногистохимического исследования: экспрессия цитокератина 7 слабая и очаговая в мелкоклеточном раке (А,  $\times 400$ ), интенсивная и неравномерно выраженная в крупноклеточном раке (Г,  $\times 400$ ); экспрессия цитокератина 19 dot-like типа в мелкоклеточном раке (Б,  $\times 250$ ), интенсивная в крупноклеточном раке (Д,  $\times 250$ ); ядерная экспрессия ТТФ-1 в большинстве клеток мелкоклеточного (В,  $\times 250$ ) и крупноклеточного (Е,  $\times 250$ ) нейроэндокринных раков





значительно чаще – в 61,5%, а при мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринных карциномах – в подавляющем большинстве случаев: 82,7 и 77,8% опухолей соответственно (рис. 2 и 3, В, Е). Полученные данные свидетельствуют о том, что частота экспрессии ТТФ-1 в группе типичного карциноида была статистически значимо меньше, чем в группах атипичного карциноида, мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринных карцином ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , апостериорные сравнения). Средний индекс пролиферации опухолевых клеток Ki67 был самым низким в группе типичного карциноида –  $2,6 \pm 1,26\%$ , а в клетках атипичного карциноида он достигал уже  $12,02 \pm 6,68\%$  (см. таблицу). Максимальный средний индекс Ki67 отмечен в группе мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы –  $61,06 \pm 12,83\%$ , в то время как в группе крупноклеточной нейроэндокринной карциномы он был значительно ниже –  $44,18 \pm 8,58\%$ . При этом имелись достоверные различия по величине среднего индекса Ki67 во всех 4 группах НЭОЛ ( $p < 0,001$ , множественные парные сравнения с поправкой Бонферрони).

На основании полученных результатов установлено, что среди типичных и атипичных карциноидов можно выделить группу опухолей с повышенным риском прогрессирования и метастазирования, для иммунофенотипа которых характерна экспрессия цитокератинов 7 и 19, а также ТТФ-1 – маркеров, чаще всего свойственных иммунофенотипу менее дифференцированных типов НЭОЛ – мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринных карцином.

## Обсуждение

В условиях потенциальной таргетной терапии и персонализированной медицины задачей морфолога становится проведение дифференциальной диагностики между аденокарциномой, плоскоклеточным, мелкоклеточным раком и всеми другими типами опухолей легкого. В последние 30 лет в мире наблюдается снижение выживаемости пациентов с карциноидами легких. Возможно, это объясняется лучшей диагностикой атипичных карциноидов и более тщательным обследованием пациентов с этим типом опухолей [3]. Анализ данных крупных регистров по НЭОЛ показал: соотношение между типичным и атипичным карциноидами примерно соответствует 8–10:1 [4]. Однако многие авторы полагают, что эти результаты нельзя считать достоверными, поскольку многие регистры отличаются друг от друга по критериям кодирования разных типов рака легкого [8, 9].

По своим генетическим особенностям и гистогенетическому происхождению высокодифференцированные опухоли легких отличаются от низкодифференцированных. По злокачественному потенциалу и клиническим особенностям типичный и атипичный карциноиды легких во многом аналогичны высокодифференцированным нейроэндокринным опухолям желудочно-кишечного тракта G1 и G2, а мелкоклеточная и крупноклеточная нейроэндокринные карциномы легких аналогичны соответствующим опухолям желудочно-кишечного тракта G3. В течение последних лет активно обсуждалась возможность унифицировать терминологию для нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, легких и тимуса [3, 10, 11], но недавно принятая классификация НЭОЛ (ВОЗ, 2015) оставила терминологию без изменений.

Рецидивы типичного и атипичного карциноидов могут возникнуть через много лет после операции, поэтому только многолетние наблюдения за пациентами с этими опухолями позволяют установить истинные сроки их выживания [12–14]. По данным B.S. Wu и соавт. [15], 5-летняя выживаемость пациентов с типичным и атипичным карциноидами, мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринными карциномами составила 75,1, 51,7, 26,7 и 38,8% соответственно. При многофакторном анализе достоверными факторами прогноза у этих пациентов были возраст, стадия по системе TNM и проводившееся лечение, но не гистологический подтип опухоли.

Диагноз типичного карциноида основывается на четко определенных в классификации ВОЗ (2015) критериях, одним из которых является значение индекса Ki67 (до 5%). Однако клиническая практика показала: в 15% случаев эти опухоли быстро прогрессируют и дают метастазы, чаще всего в регионарные лимфатические узлы, с медианой времени до возникновения рецидива около 4 лет [16]. Стало очевидно, что для объяснения этого феномена потребуется более углубленное изучение биологического потенциала и иммунофенотипических характеристик таких быстро прогрессирующих типичных карциноидов.

Значению и особенностям экспрессии ТТФ-1 в опухолях различного гистогенеза посвящено большое количество работ, но имеющиеся данные о частоте экспрессии этого маркера в типичном и атипичном карциноидах легкого очень противоречивы. К тому же пока опубликовано слишком мало статей с анализом этих двух типов опухолей легкого на основе последней классификации ВОЗ (2015), где принципы их

градации изменились с учетом введения новых критериев: митотического и пролиферативного (Ki67) индексов. Напомним: TTF-1 представляет собой 38-кДа ядерный протеин, который является членом семейства генов *Nkx2* и играет роль транскрипционного фактора в процессе эмбриогенеза щитовидной железы и респираторного эпителия. У взрослых организмов TTF-1 в норме вовлечен в кальцийзависимый гомеостаз и выявляется в ядрах клеток тиреоидного эпителия, включая С-клетки, а также в эпителии легких – клетках альвеол, бронхов, базальных клетках, пневмоцитах 2-го порядка, в клетках опухолей легких и щитовидной железы [17, 18]. TTF-1 не экспрессирует клетки плоскоклеточных и крупноклеточных не-нейроэндокринных карцином легких, но его интенсивная экспрессия в сочетании с экспрессией поверхностно-активного белка А – сурфактанта А, В и С – характерна для аденокарцином легких. Дифференциальный диагноз первичных опухолей легкого проводят с помощью спектра специфических маркеров – спектра цитокератинов, напсина А, TTF-1, p63, p40 и некоторых других [19–22]. Экспрессия TTF-1 обычно коррелирует с фенотипом высококодифференцированных аденокарцином легкого, поэтому слабо выражена в низкокодифференцированных вариантах этих опухолей [18]. Экспрессия цитокератинов, TTF-1, синаптофизина, хромогранина А и CD56 выявляется примерно в 100, 80, 60, 60, 90% операционных образцов мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы и в 100, 50–60, 60, 60, 90% случаев крупноклеточной соответственно [23, 24]. Диагноз крупноклеточной нейроэндокринной карциномы легкого ставится на операционном материале и требует обязательного проведения иммуногистохимического исследования, поскольку иначе эти опухоли практически невозможно дифференцировать с крупноклеточным вариантом рака легкого [25]. В.І. Gustafsson и соавт. [3] показали, что экспрессия TTF-1 чаще наблюдается в периферических НЭОЛ, чем при центральной локализации опухолей. Данные о частоте экспрессии TTF-1 в разных типах НЭОЛ легких варьируют в очень широких пределах: маркер выявляется в 27,8–35% при типичном карциноиде, 29,4–100% при атипичном карциноиде, 85,5–96% при мелкоклеточной и 37,5–75% при крупноклеточной нейроэндокринной карциноме [18, 26–30]. Такой большой разброс данных, особенно в отношении атипичного карциноида и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, свидетельствует о существовании проблемы правильной диагностики этих двух типов НЭОЛ.

TTF-1-позитивными были 96% мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы и 89% атипичного карциноида легкого [18]. Экспрессия TTF-1 в клетках мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы, как полагают, является для этих опухолей фактором очень плохого прогноза [31]. Выявление TTF-1 в метастазах мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы и других типов опухолей без известного первичного очага позволяет с большой вероятностью предполагать первичную локализацию опухоли в легких. Однако некоторые первичные мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы и раки внелегочной локализации (простаты, мочевого пузыря, шейки матки, яичников) могут также быть TTF-1-позитивными, что в определенной степени снижает тканеспецифическую ценность этого маркера [26, 32, 33].

Известно, что для каждого типа эпителия характерен свой набор цитокератинов – структурных компонентов промежуточных филаментов, формирующих цитоскелет и обеспечивающих нормальную архитектуру тканей, а также определенные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия (контакты). При мутациях генов, контролирующих синтез цитокератинов, нарушается гистоструктура тканей, что способствует запуску различных патологических процессов, в том числе неопластической трансформации.

Особенностям экспрессии цитокератинов 7 и 19 в НЭОЛ по сравнению с TTF-1 посвящены немногочисленные публикации [31, 34–37]. Экспрессия цитокератинов непосредственно связана с определением уровня дифференцировки клеток эпителия. В норме клетки простого железистого эпителия многих органов (желудка, протоков поджелудочной железы, вне- и внутрипеченочных протоков, яичников и некоторых других) экспрессируют цитокератины 7 и 19. В легких эти цитокератины экспрессируют клетки столбчатого мерцательного эпителия, базальные клетки бронхов и альвеолярной выстилки. Цитокератины 7 часто экспрессируют мелкоклеточные и крупноклеточные нейроэндокринные карциномы легкого [38]. Экспрессия цитокератинов 19 наблюдается в 94,7% случаев плоскоклеточного рака легкого, 92,1% аденокарциномы и 91,3% неклассифицируемых типов опухолей [34, 35]. Экспрессия цитокератинов 7 и 19 чаще встречается в крупноклеточной нейроэндокринной карциноме легкого, чем в мелкоклеточной [33, 36]. Существует мнение, что экспрессия цитокератинов 19 ассоциирована с нестабильным, мобильным и способным к передифференцировке фенотипом клеток эпителия.



Коэкспрессия цитокератинов 7 и TTF-1 отмечалась в 75% крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, 88,9% аденокарциномы легкого, но отсутствовала в клетках плоскоклеточного рака [36]. Экспрессия в клетках опухоли цитокератинов может также помочь дифференцировать НЭОЛ от параганглиом легких [31].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что определение экспрессии цитокератинов 7 и 19 позволяет более точно предсказать биологический потенциал и степень дифференцировки типичного и атипичного карциноидов. Так, в наиболее дифференцированных вариантах НЭОЛ, таких как типичный карциноид, экспрессия цитокератинов 7 и 19 наблюдается очень редко – в 5,9 и 15,9% случаев соответственно. В то же время экспрессия этих цитокератинов является важной характеристикой иммунофенотипа менее дифференцированных вариантов опухолей легкого – аденокарциномы, плоскоклеточного рака, а по нашим данным также в 41,7 и 64,6% случаев мелкоклеточной и 72,7 и 90,9% крупноклеточной нейроэндокринной карциномы соответственно. Особое внимание обращает на себя то, что почти в половине случаев атипичного карциноида мы наблюдали экспрессию цитокератинов 7 (50%) и 19 (53,3%), что значительно больше, чем при типичном карциноиде (5,9 и 15,9% случаев соответственно). Частота экспрессии цитокератинов 7 и 19 была достоверно меньше в клетках типичного карциноида, чем атипичного карциноида, мелкоклеточной и крупноклеточной нейроэндокринной карцином (p < 0,05).

Таким образом, можно сделать вывод, что типичный и атипичный карциноиды, для иммунофенотипа которых характерна экспрессия цитокератинов 7 и 19, являются менее дифференцированными вариантами этих опухолей, чем можно было предположить при гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Это позволяет выделить такие опухоли в группу риска менее благоприятного клинического течения прогрессирования и появления метастазов.

Работы, имеющие своей целью создание новых систем градации НЭОЛ, свидетельствуют о целесообразности использования индекса Ki67, в том числе при исследовании маленьких биопсийных образцов. Однако ряду исследований присущ такой недостаток, как анализ слишком маленьких групп карциноидов легкого (типичного и атипичного) [39, 40]. В небольших диагностических биопсиях определение значения индекса мечения Ki67 (при условии строгой

стандартизации метода его определения, с помощью клонированного антитела М1В-1) дает возможность разделить высокодифференцированные и низкодифференцированные НЭОЛ, но не всегда позволяет четко дифференцировать типичный и атипичный карциноиды [3, 24]. Согласно F. Grimaldi и соавт. [41] и A.E. Waltz и соавт. [16], значение индекса Ki67 коррелирует с выживаемостью пациентов с типичным и атипичным карциноидами. Подсчет митотического индекса по наличию митотических фигур в условно выделенных участках (репрезентативные поля зрения при большом увеличении или в мм<sup>2</sup>) из-за большой гетерогенности опухолей, особенно при оценке их «клеточности» (то есть по относительному содержанию в них стромального и клеточного компонентов), также может приводить к ошибкам при диагностике между типичным и атипичным карциноидами, а также между атипичным карциноидом и крупноклеточной нейроэндокринной карциномой. По нашим данным, имеется статистически достоверная разница в значениях индекса Ki67 не только между высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями (типичный и атипичный карциноиды) и нейроэндокринными карциномами (мелкоклеточный и крупноклеточный варианты), но между всеми этими четырьмя типами НЭОЛ.

## Выводы и практические рекомендации

1. В подавляющем большинстве высокодифференцированных типичных карциноидов легкого отсутствует экспрессия TTF-1, цитокератинов 7 и 19. Наличие в опухоли экспрессии данных маркеров позволяет выделить эти новообразования в группу риска прогрессирования и отнести их к атипичным карциноидам легкого.
2. Для подавляющего большинства низкодифференцированных нейроэндокринных карцином (крупно- и мелкоклеточных) характерна экспрессия TTF-1, а также цитокератинов 7 и 19. Цитокератин 19 чаще выявляется в крупноклеточных нейроэндокринных карциномах, чем в мелкоклеточных, что свидетельствует о разном гистогенетическом происхождении этих двух типов опухолей легкого.
3. Высокодифференцированные атипичные карциноиды легкого по иммунофенотипу и злокачественному потенциалу являются группой опухолей, промежуточной между типичными карциноидами и низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами (мелкоклеточный и крупноклеточный варианты): в них



чаще выявляется экспрессия TTF-1 и цитокератинов 7 и 19.

4. Чтобы избежать диагностических ошибок, следует обязательно проводить иммунофенотипирование всех НЭОЛ.
5. В алгоритм иммуногистохимического исследования НЭОЛ следует включать не только

общие нейроэндокринные маркеры и Ki67, но и цитокератины 7, 19 и TTF-1. Использование такой расширенной панели маркеров позволит поставить точный диагноз и определить Grade опухоли, а также выделить среди типичных и атипичных карциноидов группы риска с менее благоприятным клиническим течением. ☞

## Литература

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. WHO Classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
2. Тер-Ованесов МД, Полоцкий БЕ. Карциноидные опухоли торакальной локализации – современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2005;6(4):220–6.
3. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malferteiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
4. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
5. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjard P, Fjallskog ML, Oberg K, Skogseid B. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1383–91.
6. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:35. doi: 10.1186/s13019-016-0424-0.
7. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014;45(5):1045–56. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.001.
8. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, Jett J, Kennedy C, Rami-Porta R, Rusch VW, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1213–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e31818b06e3.
9. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010;39(6):784–98. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
10. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzone A, Campanini N, Carbognani P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2013;21(1):1–16. doi: 10.1530/ERC-13-0246.
11. Klimstra D, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707–12. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
12. Perez EA, Koniaris LG, Snell SE, Sumner WE 3<sup>rd</sup>, Lee DJ, Hodgson NC, Livingstone AS, Franceschi D. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg*. 2007;31(5):1022–30. doi: 10.1007/s00268-005-0774-6.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 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. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
14. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, Healy D, Rusch V, Huang J. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(4):1156–62. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2013.05.047.
15. Wu BS, Hu Y, Sun J, Wang JL, Wang P, Dong WW, Tao HT, Gao WJ. Analysis on the characteristics and prognosis of pulmonary neuroendocrine tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(5):2205–10.
16. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1258–64. doi: 10.1038/modpathol.2012.81.
17. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002;10(2):97–102. doi: 10.1097/00022744-200206000-00001.
18. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, Kawaoi A, Kato R. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1058–67. doi: 10.1097/01.MP.0000028572.44247.CF.
19. DeLellis RA, Shin SJ, Treaba OD. Chapter 10: Immunohistology of endocrine tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.291–329. doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5766-6.00014-5.
20. Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):384–96. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[384:AOITTD]2.0.CO;2.
21. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation in biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):15–25. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182036d05.
22. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(12):1583–610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
23. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4539–44. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
24. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unravelling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*. 2014;9(3):273–84. doi: 10.1097/JTO.000000000000092.
25. Ustaalioglu BB, Ulas A, Esbah O, Turan N, Biliçi A, Demirci U, Alkis N, Seker M, Oksuzoglu B, Gumus M, ASMO (Anatolian Society of Medical Oncology). Large cell neuroendocrine carcinoma: retrospective analysis of 24 cases from four oncology centers in Turkey. *Thorac*





- ic Cancer. 2013;4:161–6. doi: 10.1111/j.1759-7714.2012.00129.x.
26. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, Schmidt RA. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. 1999;12(1):5–8.
27. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol*. 2002;33(2):175–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/hupa.2002.31299>.
28. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel)*. 2012;4(3):777–98. doi: 10.3390/cancers4030777.
29. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(11):1628–38. doi: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
30. Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, Shibuya K, Iizasa T, Kishi H, Tanizawa T, Fujisawa T, Nakatani Y. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod Pathol*. 2006;19(10):1358–68. doi: 10.1038/modpathol.3800659.
31. Zhang H, Liu J, Cagle PT, Allen TC, Laga AC, Zander DS. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol*. 2005;18(1):111–8. doi: 10.1038/modpathol.3800251.
32. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD, Folpe AL. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol*. 2000;13(3):238–42. doi: 10.1038/modpathol.3880044.
33. Verset L, Arvanitakis M, Loi P, Closset J, Delhaye M, Rimmelink M, Demetter P. TTF-1 positive small cell cancers: Don't think they're always primary pulmonary! *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(10):144–7. doi: 10.4251/wjgo.v3.i10.144.
34. Nagashio R, Sato Y, Matsumoto T, Kageyama T, Satoh Y, Ryuge S, Masuda N, Jiang SX, Okayasu I. Significant high expression of cytokeratins 7, 8, 18, 19 in pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas, compared to small cell lung carcinomas. *Pathol Intern*. 2010;60(2):71–7. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02487.x.
35. Naseem N, Reyaz N, Nagi AH, Ashraf M, Sami W. Immunohistochemical expression of cytokeratin-19 in non-small cell lung carcinomas – an experience from a Tertiary Care Hospital in Lahore. *Intern J Pathol*. 2010;8(2):54–9.
36. Rossi G, Marchioni A, Milani M, Scotti RF, Foroni M, Cesinaro AM, Longo L, Migaldi M, Cavazza A. TTF-1, Cytokeratin 7, 34βE12, and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(6):884–93. doi: <http://dx.doi.org/10.1309/9W8D3XCVLRA3858A>.
37. Nitadori J, Ishii G, Tsuta K, Yokose T, Murata Y, Kodama T, Nagai K, Kato H, Ochiai A. Immunohistochemical differential diagnosis between large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma by tissue microarray analysis with a large antibody panel. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(5):682–692. doi: <http://dx.doi.org/10.1309/DT6BJ698LDX2NGGX>.
38. Aslam BM, Sahasrabudhe N. Cytokeratin (CK7 and CK20) switching in the natural history of pulmonary small cell carcinoma: an interesting but unpublished phenomenon. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):367–8. doi: 10.1136/jcp.2010.083816.
39. Райхлин НТ, Букаева ИА, Смирнова ЕА, Пономарева МВ, Чекини АК, Павловская АИ, Шабанов МА. Пролиферативная активность, степень злокачественности и прогноз при карциноидных опухолях легких. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2012;23(4):17–24.
40. Чекини АК, Павловская АИ, Смирнова ЕА. Карциноидные опухоли легких и тимуса. Морфологические особенности. *Архив патологии*. 2012;74(2):40–1.
41. Grimaldi F, Muser D, Beltrami CA, Machin P, Morelli A, Pizzolitto S, Talmassons G, Marciello F, Colao AA, Monaco R, Monaco G, Faggiano A. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by Ki-67 score. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:20. doi: 10.3389/fendo.2011.00020.

## References

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editors. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2015. 412 p.
2. Ter-Ovanesov MD, Polotskiy BE. Kartsinoidnye opukholi torakal'noy lokalizatsii – sovremennoe sostoyanie problemy [Carcinoid tumors of thoracic localization – state of the problem]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology]*. 2005;6(4):220–6 (in Russian).
3. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21. doi: 10.1002/cncr.23542.
4. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.
5. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjard P, Fjallskog ML, Oberg K, Skogseid B. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol*. 2001;12(10):1383–91.
6. Okereke IC, Taber AM, Griffith RC, Ng TT. Outcomes after surgical resection of pulmonary carcinoid tumors. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:35. doi: 10.1186/s13019-016-0424-0.
7. Hamanaka W, Motoi N, Ishikawa S, Ushijima M, Inamura K, Hatano S, Uehara H, Okumura S, Nakagawa K, Nishio M, Horai T, Aburatani H, Matsuura M, Iwasaki A, Ishikawa Y. A subset of small cell lung cancer with low neuroendocrine expression and good prognosis: a comparison study of surgical and inoperable cases with biopsy. *Hum Pathol*. 2014;45(5):1045–56. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.001.
8. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, Jett J, Kennedy C, Rami-Porta R, Rusch VW, Goldstraw P; International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(11):1213–23. doi: 10.1097/JTO.0b013e-31818b06e3.
9. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010;39(6):784–98. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
10. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzone A, Campanini N, Carbone P, De Pas TM, Galetta D, Granone PL, Righi L, Rusca M, Spaggiari L, Tiseo M, Viale G, Volante M, Papotti M, Pelosi G. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2013;21(1):1–16. doi: 10.1530/ERC-13-0246.
11. Klimstra D, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707–12. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.



12. Perez EA, Koniaris LG, Snell SE, Sumner WE 3<sup>rd</sup>, Lee DJ, Hodgson NC, Livingstone AS, Franceschi D. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg.* 2007;31(5):1022–30. doi: 10.1007/s00268-005-0774-6.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 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. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
14. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, Healy D, Rusch V, Huang J. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1156–62. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.047.
15. Wu BS, Hu Y, Sun J, Wang JL, Wang P, Dong WW, Tao HT, Gao WJ. Analysis on the characteristics and prognosis of pulmonary neuroendocrine tumors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(5):2205–10.
16. Walts AE, Ines D, Marchevsky AM. Limited role of Ki-67 proliferative index in predicting overall short-term survival in patients with typical and atypical pulmonary carcinoid tumors. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1258–64. doi: 10.1038/modpathol.2012.81.
17. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: a review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2002;10(2):97–102. doi: 10.1097/00022744-200206000-00001.
18. Nakamura N, Miyagi E, Murata S, Kawaoi A, Katoh R. Expression of thyroid transcription factor-1 in normal and neoplastic lung tissues. *Mod Pathol.* 2002;15(10):1058–67. doi: 10.1097/01.MP.0000028572.44247.CF.
19. DeLellis RA, Shin SJ, Treaba OD. Chapter 10: Immunohistology of Endocrine Tumors. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 291–329. doi: http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-5766-6.00014-5.
20. Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(3):384–96. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[384:AOITTD]2.0.CO;2.
21. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(1):15–25. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182036d05.
22. Lin F, Liu H. Immunohistochemistry in undifferentiated neoplasm/tumor of uncertain origin. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(12):1583–610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
23. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539–44. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
24. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unravelling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):273–84. doi: 10.1097/JTO.0000000000000092.
25. Ustaalioglu BB, Ulas A, Esbah O, Turan N, Bilici A, Demirci U, Alkis N, Seker M, Oksuzoglu B, Gumus M, ASMO (Anatolian Society of Medical Oncology). Large cell neuroendocrine carcinoma: retrospective analysis of 24 cases from four oncology centers in Turkey. *Thoracic Cancer.* 2013;4:161–6. doi: 10.1111/j.1759-7714.2012.00129.x.
26. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, Schmidt RA. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 1999;12(1):5–8.
27. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Papotti M, Frachon S, Claraz C, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E. Expression of thyroid transcription factor-1 in the spectrum of neuroendocrine cell lung proliferations with special interest in carcinoids. *Hum Pathol.* 2002;33(2):175–82. doi: http://dx.doi.org/10.1053/hupa.2002.31299.
28. Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung. *Cancers (Basel).* 2012;4(3):777–98. doi: 10.3390/cancers4030777.
29. Rekhman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(11):1628–38. doi: 10.1043/2009-0583-RAR.1.
30. Hiroshima K, Iyoda A, Shida T, Shibuya K, Iizasa T, Kishi H, Tanizawa T, Fujisawa T, Nakatani Y. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod Pathol.* 2006;19(10):1358–68. doi: 10.1038/modpathol.3800659.
31. Zhang H, Liu J, Cagle PT, Allen TC, Laga AC, Zander DS. Distinction of pulmonary small cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma: an immunohistochemical approach. *Mod Pathol.* 2005;18(1):111–8. doi: 10.1038/modpathol.3800251.
32. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD, Folpe AL. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 2000;13(3):238–42. doi: 10.1038/modpathol.3880044.
33. Verset L, Arvanitakis M, Loi P, Closset J, Delhaye M, Rimmelinck M, Demetter P. TTF-1 positive small cell cancers: Don't think they're always primary pulmonary! *World J Gastrointest Oncol.* 2011;3(10):144–7. doi: 10.4251/wjgo.v3.i10.144.
34. Nagashio R, Sato Y, Matsumoto T, Kageyama T, Satoh Y, Ryuge S, Masuda N, Jiang SX, Okayasu I. Significant high expression of cytokeratins 7, 8, 18, 19 in pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas, compared to small cell lung carcinomas. *Pathol Intern.* 2010;60(2):71–7. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02487.x.
35. Naseem N, Reyaz N, Nagi AH, Ashraf M, Sami W. Immunohistochemical expression of cytokeratin-19 in non-small cell lung carcinomas – an experience from a Tertiary Care Hospital in Lahore. *Intern J Pathol.* 2010;8(2):54–9.
36. Rossi G, Marchioni A, Milani M, Scotti RF, Foroni M, Cesinaro AM, Longo L, Migaldi M, Cavazza A. TTF-1, cytokeratin 7, 34βE12, and CD56/NCAM immunostaining in the subclassification of large cell carcinomas of the lung. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(6):884–93. doi: http://dx.doi.org/10.1309/9W8D3XCVLRA3858A.
37. Nitadori J, Ishii G, Tsuta K, Yokose T, Murata Y, Kodama T, Nagai K, Kato H, Ochiai A. Immunohistochemical differential diagnosis between large cell neuroendocrine carcinoma and small cell carcinoma by tissue microarray analysis with a large antibody panel. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(5):682–692. doi: http://dx.doi.org/10.1309/DT6BJ698LXD2NGGX.
38. Aslam BM, Sahasrabudhe N. Cytokeratin (CK7 and CK20) switching in the natural history of pulmonary small cell carcinoma: an interesting but unpublished phenomenon. *J Clin Pathol.* 2011;64(4):367–8. doi: 10.1136/jcp.2010.083816.
39. Raykhlin NT, Bukaeva IA, Smirnova EA, Ponomareva MV, Chekini AK, Pavlovskaya AI, Shabanov MA. Proliferativnaya aktivnost', stepen' zlokachestvennosti i prognoz pri kartsinoidnykh opukholyakh legkikh [Pulmonary carcoid: proliferative activity, grade and prognosis]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN [Journal NN Blokhin Russian Cancer Research center].* 2012;23(4):17–24 (in Russian).
40. Chekini AK, Pavlovskaya AI, Smirnova EA. Kartsinoidnye opukholi legkikh i timusa. Morfologicheskie osobennosti [Morphological features of pulmonary and thymic carcinoid tumor]. *Arkhiv patologii [Archive of Pathology].* 2012;74(2):40–1 (in Russian).
41. Grimaldi F, Muser D, Beltrami CA, Machin P, Morelli A, Pizzolitto S, Talmassons G, Marciello F, Colao AA, Monaco R, Monaco G, Faggiano A. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by Ki-67 score. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2:20. doi: 10.3389/fendo.2011.00020.



## The prognostic and differential diagnostic value of cytokeratin 7 and 19, and thyroid transcription factor-1 expression in lung neuroendocrine tumors of various grades

Gurevich L.E.<sup>1</sup> • Korsakova N.A.<sup>1</sup> • Voronkova I.A.<sup>2</sup> • Kazantseva I.A.<sup>1</sup> • Ashevskaya V.E.<sup>1</sup> • Titov A.G.<sup>1</sup> • Kogoniya L.M.<sup>1</sup> • Mazurin V.S.<sup>1</sup> • Shabarov V.L.<sup>1</sup>

**Background:** Neuroendocrine tumors of the lung (NETL) are a wide range of tumors with various malignancy grades and prognosis. Despite their prevalence being 20 to 25% of all lung cancers, many aspects that impact their clinical course and prognosis are not well understood. Aim – to identify morphological and immunophenotypic characteristics of various NETL types would that more accurately reflect their biological potential and allow for prediction of their unfavorable clinical outcomes. **Materials and methods:** We performed immunohistochemical assessment of the diagnostic biopsies and surgical specimens from 152 patients with NETL aged 53 ± 13 years and identified 49 typical carcinoids, 32 atypical carcinoids, 60 small cell neuroendocrine carcinomas and 11 large cell neuroendocrine carcinomas, which accounted for 32.2, 21.1, 39.5 and 7.2%, respectively. Markers of neuroendocrine differentiation, such as synaptophysin, chromogranin A and CD56, as well as cytokeratins 7 and 19, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), and Ki67 were used. The results were analyzed with analysis of variance (ANOVA), chi-square test ( $\chi^2$ ), and post-hoc comparisons with the Bonferroni correction. **Results:** Most often, the expression of cytokeratins 7 and 19 was found in large cell neuroendocrine carcinoma (72.7 and 90.9%, respectively), less frequently, in atypical carcinoids and small cell neuroendocrine carcinomas (50 and 53.3%; 41.7 and 64.6% of cases, respectively), whereas in typical carcinoids it was rare (5.9 and 15.9%, respectively). The rates of cytokeratin 7 and 19 expression were significantly lower in the typical carcinoids, compared

to the atypical carcinoids, small cell neuroendocrine carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas ( $p < 0.05$ ,  $\chi^2$ ). The expression of cytokeratin 19 was significantly more common for large cell neuroendocrine carcinomas, than for small cell neuroendocrine carcinomas and atypical carcinoids ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ ). The expression of TTF-1 was very rare in the typical carcinoid cells (6.5% of cases) and significantly more often in atypical carcinoids (61.5%) and in small cell neuroendocrine carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas (82.7 and 77.8% of cases, respectively). TTF-1 expression was significantly less frequent in typical than in atypical carcinoids, small cell neuroendocrine carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ ). The mean index of tumor cell proliferation (Ki67) was the lowest in typical carcinoids (2.6%), amounted to 12% in atypical carcinoids, to 44% in large cell neuroendocrine carcinomas and reached the maximum of 61% in small cell neuroendocrine carcinomas. There were significant differences in the mean Ki67 index in the NETL 4 groups ( $p < 0.001$ , ANOVA). **Conclusion:** Expression of TTF-1, cytokeratin 7 and 19 in the neuroendocrine tumors of the lung is characteristic for a less differentiated cell immunophenotype and allows for identification of the risk group with unfavorable clinical outcome among low-grade typical and atypical carcinoids.

**Key words:** neuroendocrine tumors of the lung, Grade, prognostic factors, cytokeratin 7 expression, cytokeratin 19 expression, TTF-1

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-613-623

**Gurevich Larisa E.** – ScD in Biology, Professor, Leading Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

✉ 6/2–12 Begovaya ul., Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 22. E-mail: larisgur@mail.ru

**Korsakova Nina A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Voronkova Iya A.** – MD, PhD, Physician, Laboratory of Pathomorphology<sup>2</sup>

**Kazantseva Irina A.** – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Ashevskaya Valentina E.** – MD, Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Titov Andrey G.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>

**Kogoniya Lali M.** – MD, PhD, Professor of Chair of Oncology and Thoracic Surgery, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

**Mazurin Valentin S.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>

**Shabarov Viktor L.** – MD, PhD, Physician, Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation



# Влияние экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости на клиническое течение множественной миеломы

Черных Ю.Б.<sup>1</sup> • Голенков А.К.<sup>1</sup> • Шушанов С.С.<sup>2</sup> • Кравцова Т.А.<sup>2</sup> • Рыбалкина Е.Ю.<sup>2</sup> • Карамышева А.Ф.<sup>2</sup> • Митина Т.А.<sup>1</sup> • Трифонова Е.В.<sup>1</sup> • Катаева Е.В.<sup>1</sup> • Высоцкая Л.Л.<sup>1</sup> • Ставровская А.А.<sup>2</sup>

**Черных Юлия Борисовна** – науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 631 73 81.  
E-mail: yulia\_chernih@mail.ru

**Голенков Анатолий Константинович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>

**Шушанов Саин Сакенович** – д-р биол. наук, вед. науч. сотр., лаборатория генетики опухолевых клеток<sup>2</sup>

**Кравцова Татьяна Александровна** – мл. науч. сотр., лаборатория генетики опухолевых клеток<sup>2</sup>

**Рыбалкина Екатерина Юрьевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаборатория генетики опухолевых клеток<sup>2</sup>

**Карамышева Аида Фуадовна** – д-р биол. наук, руководитель лаборатории генетики опухолевых клеток<sup>2</sup>

**Митина Татьяна Алексеевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>

**Трифопова Елена Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>

**Катаева Елена Васильевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>

**Высоцкая Людмила Леонидовна** – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение клинической гематологии и иммунотерапии<sup>1</sup>

**Ставровская Алла Александровна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория генетики опухолевых клеток<sup>2</sup>

**Актуальность.** Внедрение ингибитора протеасомы препарата бортезомиб для лечения множественной миеломы позволило улучшить выживаемость пациентов с этим злокачественным заболеванием, характеризующимся непрерывно рецидивирующим течением – клиническим проявлением феномена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). В предшествующих исследованиях получены противоречивые данные о воздействии экспрессии отдельных генов МЛУ на эффективность бортезомиба.

**Цель** – определить влияние экспрессии мРНК генов *MDR1*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*, ответственных за развитие МЛУ, в аспиратах костного мозга пациентов с впервые выявленной множественной миеломой до начала бортезомибсодержащей терапии на клиническое течение заболевания, ответ на проводимое лечение и общую выживаемость. **Материал и методы.** В группе из 15 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой III стадии по классификации Дьюри – Салмона до начала цитостатического лечения бортезомибсодержащими программами полихимиотерапии изучали экспрессию генов МЛУ. Исследование проводили в клетках мононуклеарной фракции костного мозга, содержащей плазмциты, экспрессию генов МЛУ определяли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. **Результаты.** Экспрессия генов МЛУ обнаружена у всех пациентов с впервые выявленной множественной миеломой до начала цитостатической терапии: *MDR1* экспрессирован у 14 (93%) больных, *MRP1*

и *LRP* – у 11 (73%), *BCRP* – у 15 (100%). Между подгруппами пациентов с высокой и низкой экспрессией генов МЛУ не выявлено статистически значимых отличий по таким клиническим показателям заболевания, как уровень гемоглобина, эритроцитов, общего кальция, креатинина, общего белка, лактатдегидрогеназы, альбумина. На момент диагностики множественной миеломы только абсолютное количество парапротеина оказалось статистически значимо ниже у больных с высокой экспрессией гена *MDR1* ( $31,52 \pm 3$  против  $44,27 \pm 3,62$  г/л,  $p < 0,05$ ). После завершения 6 курсов индукционного лечения в подгруппе с низкой экспрессией гена *MDR1* зарегистрировано достоверное снижение количества парапротеина ( $с 44,3 \pm 3,6$  до  $16,8 \pm 5,2$  г/л,  $p < 0,05$ ). На общую выживаемость отрицательное влияние оказала высокая экспрессия только гена *LRP* (медиана общей выживаемости у пациентов с высокой экспрессией гена *LRP* была 17 месяцев, с низкой – 62 месяца,  $p < 0,05$ ). **Заключение.** Высокая экспрессия генов МЛУ у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой не связана с клиническими особенностями течения заболевания, но ухудшает непосредственный ответ на бортезомибсодержащее лечение и общую выживаемость.

**Ключевые слова:** множественная миелома, множественная лекарственная устойчивость, бортезомибсодержащая терапия

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-624-630

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация





**М**ножественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – биологический феномен, значительно улучшающий выживаемость опухолевых клеток в условиях воздействия цитостатических препаратов, что в конечном итоге отрицательно сказывается на длительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями [1]. Особую важность эта проблема приобретает в онкогематологии, где основной способ влияния на злокачественную клетку – полихимиотерапия. Внедрение в широкую клиническую практику новых классов химиопрепаратов, а также их сочетанное использование не всегда позволяет преодолеть лекарственную резистентность, которая проявляется прогрессией или рецидивом заболевания. Детальное изучение механизмов развития лекарственной устойчивости дает возможность прогнозировать раннее развитие резистентности к противоопухолевой химиотерапии и, возможно, обнаружить дополнительные генетические критерии прогноза ответа на лечение [1, 2].

Известно несколько молекулярных механизмов развития МЛУ, но одной из самых распространенных ее причин считается повышенная активность транспортных белков семейства ABC (ATP Binding Cassette), которые способны экспортировать из клетки большое количество разных веществ, в том числе противоопухолевые препараты [1, 2]. Доказана роль таких белков, как Р-гликопротеин (Pgp, или ABCB1), MRP1 (ABCC1), BCRP (ABCG2), LRP (LRP/MVP) в развитии феномена МЛУ при многих злокачественных заболеваниях, в том числе онкогематологических [1, 2]. Повышение активности этих белков – следствие гиперэкспрессии клетками новообразования таких генов МЛУ, как *MDR1*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* [2]. Исследования более 300 образцов опухолей до начала цитостатического лечения в подавляющем большинстве случаев выявили экспрессию гена *MDR1* [3]. Доказано, что гиперэкспрессия гена *BCRP* вызывает перекрестную резистентность к митоксантрону, доксорубину, топотекану при остром миелобластном лейкозе взрослых, мелкоклеточном раке легкого, аденокарциномах пищевого тракта [4–6].

Множественная миелома – злокачественное заболевание кроветворной ткани, характеризующееся клональной гетерогенностью опухолевых клеток. Ключевым фактором развития лекарственной резистентности становятся изначально присутствующие в опухолевой популяции клетки, экспрессирующие гены МЛУ. Экспрессия генов *MDR1*, *MRP*, *LRP* до начала терапии

выявляется, по разным данным, от 4 до 41% случаев множественной миеломы [7, 8]. В дальнейшем под влиянием цитостатических препаратов соотношение между количеством лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых опухолевых клеток изменяется в сторону увеличения количества последних [1]. Клинически этот процесс проявляется прогрессией/рецидивом заболевания на фоне лечения.

Существуют и альтернативные исследования, в которых на момент диагностики опухолевые плазмоциты были преимущественно МЛУ-отрицательны, а экспрессия генов МЛУ выявлялась только после терапии мелфаланом, доксорубицином, винкристином, кортикостероидами [9, 10].

Внедрение ингибитора протеасомы препарата бортезомиб в широкую клиническую практику позволило значительно улучшить выживаемость больных множественной миеломой. Тем не менее довольно большая группа пациентов резистентны к лечению, проводимому на основе бортезомиба [11]. Условия развития устойчивости к препарату при множественной миеломе активно изучаются, но единого мнения не существует. Недавно сообщалось, что бортезомиб является субстратом для Pgp, но не для других белков-транспортёров, и это непосредственно влияет на экспрессию и функции этого белка [10]. Однако данный вывод не подтверждается другими исследованиями [12].

Отечественные работы по изучению взаимодействия бортезомиба и белков МЛУ открывают новые аспекты темы: бортезомиб может снижать количество мРНК генов *MDR1* и *MRP1* и выступать как ингибитор Pgp [13]. Но проведенные исследования выполнены на культуре опухолевых клеток, а не на клиническом материале.

Недостаточное понимание механизмов развития феномена МЛУ в целом и при лечении бортезомибом в частности не позволяет эффективно решать имеющуюся проблему даже в случае применения препаратов с другими механизмами действия.

Цель нашего исследования – определить влияние экспрессии мРНК генов *MDR1*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*, ответственных за развитие МЛУ, в аспиратах костного мозга пациентов с впервые выявленной множественной миеломой до начала бортезомибсодержащей терапии на клиническое течение заболевания, ответ на проводимое лечение и общую выживаемость.

## Материал и методы

Проведенное исследование является клинико-экспериментальной работой, направленной

на подтверждение гипотезы о причинно-следственной связи экспрессии генов МЛУ с клиническими особенностями течения впервые выявленной множественной миеломы, а также с ответом на терапию бортезомибсодержащими программами лечения, включая такие параметры, как динамика снижения маркера опухоли парапротеина и общая выживаемость. Данная гипотеза соответствует принципам трансляционной медицины, направленной на изучение влияния фундаментальных факторов на течение и исходы заболевания. Сочетание фундаментальных и клинических данных увеличивает информационный потенциал исследования и делает доказательными полученные результаты. Выбор главного предмета исследования (экспрессия генов *MDR1*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP*) позволяет минимизировать влияние неучтенных факторов на причинно-следственную связь, изучаемую в работе.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и соответствует требованиям надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

Исследовался аспират костного мозга 15 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой III стадии (6 мужчин и 9 женщин), возраст пациентов – 51–77 лет (медиана 61 год). Иммунохимическая характеристика типа патологического иммуноглобулина распределилась следующим образом: Ак – 5, Ал – 2, Гк – 4, Гл – 2, Бенс-Джонс λ – 1, Мк – 1 случай. Стадирование на момент диагностики проводили по общепринятой системе V.G. Durie и S.E. Salmon [14]. Всем пациентам, включенным в исследование, в дальнейшем проводилось лечение бортезомибсодержащими схемами полихимиотерапии: VMP – бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-, 4-, 8- и 11-й дни цикла, мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1-го по 4-й дни цикла, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1-го по 4-й дни цикла; VCP – бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-, 4-, 8- и 11-й дни цикла, циклофосфамид 400 мг внутривенно струйно с 1-го по 4-й дни цикла, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й дни цикла; VMCP – бортезомиб 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-, 4-, 8- и 11-й дни цикла, мелфалан 9 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 1-го по 4-й дни цикла, циклофосфамид 400 мг внутривенно струйно с 1-го по 4-й дни цикла, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й дни цикла [11]. Эффективность терапии оценивали согласно Единым международным критериям объективного эффекта при множественной миеломе от

2006 г., разработанным Международной группой по изучению множественной миеломы (уровень доказательности 2А согласно Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [15]. Время наблюдения за больными составило от 1 до 96 месяцев (медиана 31 месяц).

Выделение РНК из клеток мононуклеарной фракции костного мозга и электрофорез выделенной РНК проводились согласно стандартному протоколу. Качество выделенной РНК оценивали по наличию полос рибосомальной РНК. Концентрацию РНК определяли по оптическому поглощению при длине волны 260 нм.

Экспрессию мРНК исследуемых генов определяли полуквантитативным методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Реакцию амплификации проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия) по следующей схеме: денатурация – 94 °С, 10 с; отжиг – 10 с; синтез – 72 °С, 20 с. В качестве внутреннего контроля для оценки количества взятой в реакцию РНК определяли экспрессию *GAPDH*. Продукты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с добавлением 0,5 мкг/мл бромистого этидия. Размеры фрагментов оценивали в соответствии с расположением полос маркерной ДНК, а их интенсивность оценивали денситометрированием с использованием компьютерной программы Scion Image [13].

Для удобства статистических расчетов интенсивность экспрессии мРНК исследуемых генов представлена в виде относительных величин, то есть отношения полученных при денситометрическом анализе численных значений экспрессии искомого гена и гена, взятого в качестве внутреннего контроля (*GAPDH*), и выражена в баллах. Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 12.5. Достоверность различий в двух группах определялась с использованием критериев Стьюдента для зависимых (paired t-test) и независимых выборок (independent t-test). Общая выживаемость анализировалась по методу Каплана – Мейера с применением критерия Кокса – Мантла. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Общую выживаемость рассчитывали от даты постановки диагноза до последнего наблюдения или смерти; выбывшие из-под наблюдения пациенты были цензурированы на момент проведения их последнего визита или телефонного интервью.



## Результаты и обсуждение

На момент постановки диагноза множественной миеломы экспрессия генов МЛУ обнаружена у всех 15 пациентов (табл. 1). Ген *MDR1* выявлен у 14 (93%), *MRP1* и *LRP* – у 11 (73%), *BCRP* – у 15 (100%) больных. Согласно визуальной шкале, средняя экспрессия генов *MRP1* и *BCRP* составила 1 балл, гена *MDR1* –  $1,5 \pm 0,27$ , гена *LRP* –  $1,47 \pm 0,14$  балла.

В зависимости от интенсивности экспрессии – выше или ниже среднего – мы выделили 2 подгруппы пациентов (с высокой и низкой интенсивностью экспрессии каждого из генов МЛУ) и изучили клинические показатели заболевания. Что касается экспрессии мРНК генов *BCRP* и *MRP1*, в общей группе пациентов не установлено различий по интенсивности их экспрессии, поэтому дальнейший анализ взаимосвязи этого показателя с клиническим течением заболевания не проводился.

В подгруппах пациентов с высокой и низкой интенсивностью экспрессии гена *LRP* достоверных отличий по основным клиническим параметрам (уровень гемоглобина, эритроцитов, общего кальция, креатинина, общего белка, количества парапротеина, лактатдегидрогеназы, альбумина) получено не было.

При анализе подгрупп больных, разделенных по интенсивности экспрессии мРНК гена *MDR1*, получены достоверные различия по количеству парапротеина (табл. 2). Абсолютное количество парапротеина было статистически значимо ниже в подгруппе больных с высокой экспрессией гена *MDR1* ( $31,52 \pm 3$  против  $44,27 \pm 3,62$  г/л,  $p < 0,05$ ). На основании этого можно предположить, что высокая экспрессия гена *MDR1* способна тормозить синтез парапротеина опухолевой клеткой.

При анализе результатов лечения бортезомибодержащими программами полихимиоте-

**Таблица 1.** Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) у 15 больных с впервые выявленной множественной миеломой

Ген МЛУ	Количество больных с экспрессией гена, абс. (%)	Средняя экспрессия, баллы*
<i>MDR1</i>	14 (93)	$1,5 \pm 0,27$
<i>MRP1</i>	11 (73)	$1 \pm 0,25$
<i>LRP</i>	11 (73)	$1,47 \pm 0,14$
<i>BCRP</i>	15 (100)	$1,03 \pm 0,28$

\* Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки ( $M \pm SE$ )

рапии (VMP, VCP, VMCP) по завершении индукционного периода (6 циклов) были установлены различные результаты лечения в подгруппах пациентов с высокой и низкой экспрессией мРНК только гена *MDR1* (табл. 3). Относительно среднего значения по группе в подгруппе с высокой экспрессией гена *MDR1* зарегистрировано недостоверное снижение количества парапротеина после лечения (на 39% относительно исходного значения), что входит в категорию стабилизации заболевания. У больных с низкой экспрессией мРНК этот показатель уменьшился на 62% по сравнению с исходным значением ( $p < 0,05$ ), что соответствует категории частичного ответа.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в подгруппе пациентов с высокой экспрессией мРНК гена *MDR1* и низкой продукцией парапротеина применяемая программа лечения оказывала меньшее противоопухолевое действие. Предположительно, у таких больных бортезомиб действует со сниженной эффективностью – генетически обусловленная продукция парапротеина ниже и точка приложения для воздействия препарата уменьшена. Вместе с тем

**Таблица 2.** Клинические показатели пациентов с впервые выявленной множественной миеломой в зависимости от интенсивности экспрессии мРНК гена *MDR1*

Средняя экспрессия гена <i>MDR1</i>	Клинический показатель*							
	гемоглобин, г/л	эритроциты, млн	кальций общий, ммоль/л	креатинин, мкмоль/л	общий белок, г/л	парапротеин, г/л	ЛДГ, ед/л	альбумин, г/л
Более 1,5 балла (n=8)	$111 \pm 5,5$	$3,61 \pm 0,12$	$2,34 \pm 0,89$	$105 \pm 13,4$	$92,5 \pm 4,5$	$31,52 \pm 3$	$300 \pm 36,6$	$38 \pm 2,1$
Менее 1,5 балла (n=7)	$101 \pm 3,07$	$3,2 \pm 0,2$	$2,59 \pm 0,25$	$126 \pm 18$	$98,2 \pm 5,3$	$44,27 \pm 3,62$	$302 \pm 35$	$33,5 \pm 2,4$
Значение <i>p</i> (independent t-test)	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

\* Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки ( $M \pm SE$ )

**Таблица 3.** Ответ на индукционную терапию с применением бортезомиба в группах пациентов с множественной миеломой с различной экспрессией гена *MDR1*

Экспрессия гена <i>MDR1</i>	Количество парапротеина, г/л <sup>†</sup>		Снижение парапротеина, %	Категория ответа
	исходное	после лечения		
Более 1,5 балла (n=8)	31,5±3	19,3±5,6 <sup>†</sup>	39	Стабилизация заболевания
Менее 1,5 балла (n=7)	44,3±3,6 <sup>§</sup>	16,8±5,2 <sup>‡</sup>	62	Частичный ответ

<sup>†</sup> Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки (M±SE)

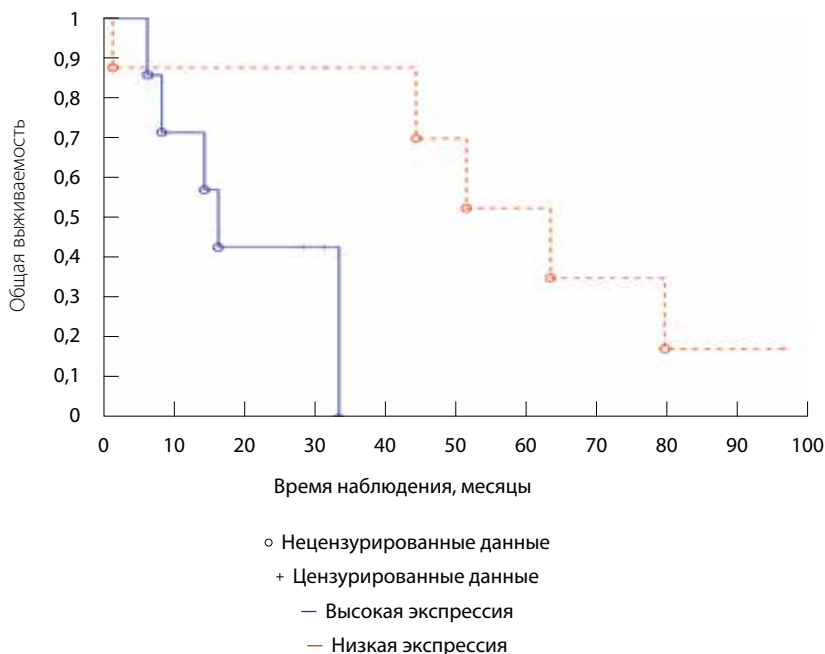
<sup>‡</sup> p > 0,05 (paired t-test) по сравнению с исходными показателями

<sup>§</sup> p < 0,05 (paired t-test) по сравнению с исходными показателями

<sup>§</sup> p < 0,05 (independent t-test) по сравнению с показателями экспрессии *MDR1* более 1,5 балла

повышенная экспрессия мРНК гена *MDR1* в этой же подгруппе больных способствует быстрому выведению алкилирующих препаратов (мелфалана, циклофосамида) из клетки, что снижает их противоопухолевый эффект.

При анализе данных больных в подгруппе с низкой экспрессией мРНК гена *MDR1* лучший результат лечения обусловлен синергизмом воздействия бортезомиба при повышенном синтезе парапротеина – точке приложения ингибитора протеасомы – и достаточным противоопухолевым воздействием алкилирующих препаратов, входящих в комбинацию, за счет сниженного их выведения из клетки белком Pgp, продуктом гена



Общая выживаемость больных с впервые выявленной множественной миеломой в зависимости от интенсивности экспрессии гена *LRP* (по методу Каплана – Мейера)

*MDR1*. Выявленные факторы создают благоприятные условия для эффективной противоопухолевой фармакодинамики используемых схем терапии.

При анализе кривых общей выживаемости по Каплану – Мейеру в зависимости от интенсивности экспрессии изучаемых генов по критерию Кокса – Мантела значимые различия (p < 0,05) были получены только по экспрессии гена *LRP* (рисунок). Медиана общей выживаемости в подгруппе пациентов с повышенной интенсивностью экспрессии гена *LRP* составила 17 месяцев, а в подгруппе пациентов с низкой интенсивностью экспрессии гена *LRP* – 62 месяца.

### Заключение

Настоящее исследование показало, что у больных с впервые выявленной множественной миеломой опухолевый клон характеризуется наличием базовой экспрессии мРНК генов МЛУ (*MDR1*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP*). Экспрессия изучаемых генов неоднородна и различается у исследуемых пациентов. Не обнаружено статистически значимой связи интенсивности экспрессии генов МЛУ с такими клиническими показателями, как количество гемоглобина, эритроцитов, общего кальция, креатинина, общего белка, лактатдегидрогеназы, альбумина. Установлено наличие достоверной взаимосвязи уровня экспрессии мРНК гена *MDR1* и количества парапротеина. В подгруппе пациентов с повышенной экспрессией мРНК гена *MDR1* количество продуцируемого парапротеина опухолевой клеткой было достоверно ниже, чем в подгруппе пациентов с низкой экспрессией.

При анализе влияния уровня экспрессии мРНК гена *MDR1* на величину противоопухолевого ответа после завершения индукционной бортезомибсодержащей полихимиотерапии выявлен различный результат. В подгруппе пациентов с высокой экспрессией мРНК гена *MDR1* зарегистрировано снижение количества парапротеина на 39% относительно исходного (стабилизация заболевания), а в подгруппе пациентов с низкой экспрессией мРНК гена *MDR1* – на 62% (частичный ответ и лучший результат). Полученные данные свидетельствуют о том, что высокая экспрессия мРНК гена *MDR1* является фактором, неблагоприятно влияющим на фармакодинамику применяемых бортезомибсодержащих программ лечения. Это может быть связано со сниженным синтезом парапротеина опухолевой клеткой, что уменьшает плацдарм для воздействия ингибитора протеасомы, и одновременной недостаточной внутриклеточной





концентрацией алкилирующих препаратов и преднизолона за счет их более активного выведения из клетки белком Pgp.

Анализ интенсивности экспрессии генов МЛУ и общей выживаемости показал значимые разли-

#### Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

чия только по экспрессии гена *LRP*. Повышенная экспрессия гена *LRP* ассоциирована с худшей выживаемостью больных с впервые выявленной множественной миеломой на бортезомибосодержащих программах полихимиотерапии. ©

## Литература

1. Волкова ТО, Багина УС. Множественная лекарственная устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам. Принципы экологии. 2012;1(2):4–21. doi: 10.15393/j1.art.2012.921.
2. Ставровская АА. Множественная лекарственная устойчивость, обусловленная активностью транспортных белков клетки: некоторые новые факты и перспективы исследований. Биологические мембраны. 2003;20(3):196–205.
3. Moitra K. Overcoming multidrug resistance in cancer stem cells. Biomed Res Int. 2015;2015:635745. doi: 10.1155/2015/635745.
4. Benderra Z, Faussat AM, Sayada L, Perrot JY, Chaoui D, Marie JP, Legrand O. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in 149 adult acute myeloid leukemias. Clin Cancer Res. 2004;10(23):7896–902. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0795.
5. Kawabata S, Oka M, Soda H, Shiozawa K, Nakatomi K, Tsurutani J, Nakamura Y, Doi S, Kitazaki T, Sugahara K, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S. Expression and functional analyses of breast cancer resistance protein in lung cancer. Clin Cancer Res. 2003;9(8):3052–7.
6. Wang N, Chen L, Wei B, Zheng W. Expression of ABCG2 in human gastric carcinoma. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology. 2010;9(3):145–8. doi: 10.1007/s10330-010-0003-0.
7. Schwarzenbach H. Expression of MDR1/P-glycoprotein, the multidrug resistance protein MRP, and the lung-resistance protein LRP in multiple myeloma. Med Oncol. 2002;19(2):87–104. doi: 10.1385/MO:19:2:87.
8. Sonneveld P. Multidrug resistance in hematological malignancies. Journal of Internal Medicine. 2000;247(5):521–34. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00689.x.
9. Mutlu P, Kiraz Y, Gündüz U, Baran Y. An update on molecular biology and drug resistance mechanisms of multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96(3):413–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.003.
10. O'Connor R, Ooi MG, Meiller J, Jakubikova J, Klippel S, Delmore J, Richardson P, Anderson K, Clynes M, Mitsiades CS, O'Gorman P. The interaction of bortezomib with multidrug transporters: implications for therapeutic applications in advanced multiple myeloma and other neoplasias. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71(5):1357–68. doi: 10.1007/s00280-013-2136-7.
11. Голенков АК, Митина ТА, Когарко ИН, Любимова НВ, Клинушкина ЕФ, Барышников АЮ. Фармакодинамическая характеристика эффективности Велкейда при резистентной и рецидивной множественной миеломе: определение свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови. Терапевтический архив. 2009;81(7):37–41.
12. Abraham J, Salama NN, Azab AK. The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2015;56(1):26–33. doi: 10.3109/10428194.2014.907890.
13. Панищева ЛА, Какпакова ЕС, Рыбалкина ЕЮ, Ставровская АА. Влияние ингибитора протеасом бортезомиба на экспрессию и активность ABC транспортеров в опухолевых клетках. Биологические мембраны. 2010;27(2):195–201.
14. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.
1. Volkova TO, Bagina US. Mnozhestvennaya lekarstvennaya ustoychivost' opukholevykh kletok k khimioterapevticheskim preparatam [Ecological aspects of the multidrug resistance to chemotherapy agents]. Printsipy ekologii [Principles of Ecology]. 2012;1(2):4–21 (in Russian). doi: 10.15393/j1.art.2012.921.
2. Stavrovskaya AA. Mnozhestvennaya lekarstvennaya ustoychivost', obuslovlennaya aktivnost'yu transportnykh belkov kletki: nekotorye novye fakty i perspektivy issledovaniy [Multidrug resistance caused by the activity of cellular transporters: some new data and future perspectives]. Biologicheskie membrany [Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology]. 2003;20(3):196–205 (in Russian).
3. Moitra K. Overcoming Multidrug Resistance in Cancer Stem Cells. Biomed Res Int. 2015;2015:635745. doi: 10.1155/2015/635745.
4. Benderra Z, Faussat AM, Sayada L, Perrot JY, Chaoui D, Marie JP, Legrand O. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in 149 adult acute myeloid leukemias. Clin Cancer Res. 2004;10(23):7896–902. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0795.
5. Kawabata S, Oka M, Soda H, Shiozawa K, Nakatomi K, Tsurutani J, Nakamura Y, Doi S, Kitazaki T, Sugahara K, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S. Expression and functional analyses of breast cancer resistance protein in lung cancer. Clin Cancer Res. 2003;9(8):3052–7.
6. Wang N, Chen L, Wei B, Zheng W. Expression of ABCG2 in human gastric carcinoma. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology. 2010;9(3):145–8. doi: 10.1007/s10330-010-0003-0.
7. Schwarzenbach H. Expression of MDR1/P-glycoprotein, the multidrug resistance protein MRP, and the lung-resistance protein LRP in multiple myeloma. Med Oncol. 2002;19(2):87–104. doi: 10.1385/MO:19:2:87.
8. Sonneveld P. Multidrug resistance in hematological malignancies. Journal of Internal Medicine. 2000;247(5):521–34. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00689.x.
9. Mutlu P, Kiraz Y, Gündüz U, Baran Y. An update on molecular biology and drug resistance mechanisms of multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96(3):413–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.003.



10. O'Connor R, Ooi MG, Meiller J, Jakubikova J, Klippel S, Delmore J, Richardson P, Anderson K, Clynes M, Mitsiades CS, O'Gorman P. The interaction of bortezomib with multidrug transporters: implications for therapeutic applications in advanced multiple myeloma and other neoplasias. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(5): 1357–68. doi: 10.1007/s00280-013-2136-7.
11. Golenkov AK, Mitina TA, Kogarko IN, Lyubimova NV, Klinushkina EF, Baryshnikov AYu. Farmakodinamicheskaya kharakteristika effektivnosti Velkeyda pri rezistentnoy i retsidivnoy mnozhestvennoy mielome: opredelenie svobodnykh legkikh tsepey immunoglobulinov syvorotki krovi [Pharmacodynamic characteristics of Velkeid efficacy in resistant and

- recurrent multiple myeloma: determination of free light chains of blood serum immunoglobulins]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2009;81(7):37–41 (in Russian).
12. Abraham J, Salama NN, Azab AK. The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(1):26–33. doi: 10.3109/10428194.2014.907890.
13. Panishcheva LA, Kakpakova ES, Rybalkina EYu, Stavrovskaya AA. The influence of proteasome inhibitor bortezomib on ABC transporters' expression and activity in tumor cells. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2010;4(2):220–5.
14. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of

- measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–54. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73. doi: 10.1038/sj.leu.2404284.

## The effect of multidrug resistance gene expression on the clinical course of multiple myeloma

Chernykh Yu.B.<sup>1</sup> • Golenkov A.K.<sup>1</sup> • Shushanov S.S.<sup>2</sup> • Kravtsova T.A.<sup>2</sup> • Rybalkina E.Yu.<sup>2</sup> • Karamysheva A.F.<sup>2</sup> • Mitina T.A.<sup>1</sup> • Trifonova E.V.<sup>1</sup> • Kataeva E.V.<sup>1</sup> • Vysotskaya L.L.<sup>1</sup> • Stavrovskaya A.A.<sup>2</sup>

**Background:** Implementation of a proteasome inhibitor bortezomib into treatment of multiple myeloma has helped to improve survival of patients with this malignancy that is characterized by continuous relapsing course as a clinical manifestation of multidrug resistance (MDR). Previous studies have resulted in contradictory data on the effects of various MDR genes expression on efficacy of bortezomib. **Aim:** To evaluate an impact of *MDR1*, *MRP1*, *LRP*, *BCRP* gene mRNA expression responsible for the development of MDR in bone marrow aspirates from patients with newly diagnosed multiple myeloma before bortezomib-containing therapy on the clinical course of the disease, response to treatment and overall survival. **Materials and methods:** MDR gene expression was assessed in a group of 15 patients with newly diagnosed multiple myeloma Durie-Salmon stage III before initiation of a bortezomib-based chemotherapeutic regimen. The assessment was done in bone marrow mononuclear cell fraction containing plasmacytes. MDR gene expression was measured by reverse transcription polymerase chain reaction test. **Results:** MDR gene expression was found in all patients with newly diagnosed multiple myeloma before initiation of cytostatic therapy: *MDR1* was expressed in 14 (93%) of patients, *MRP1*

and *LRP* – in 11 (73%), *BCRP* – in 15 (100%). There was no difference between patient subgroups with high and low MDR gene expression in their clinical parameters, such as hemoglobin level, erythrocyte counts, total calcium, creatinine, total protein, lactate dehydrogenase, and albumin. At diagnosis of multiple myeloma, only absolute levels of paraprotein were significantly lower in patients with high *MDR1* gene expression ( $31.52 \pm 3$  vs  $44.27 \pm 3.62$  g/L,  $p < 0.05$ ). After 6 cycles of induction, there was a significant decrease of paraprotein levels in the group with low *MDR1* gene expression (from  $44.3 \pm 3.6$  to  $16.8 \pm 5.2$  g/L,  $p < 0.05$ ). Overall survival was negatively associated with high *LRP* gene expression only (median of overall survival in patients with high *LRP* gene expression was 17 months and in those with low expression – 62 months,  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** High expression of MDR genes in patients with newly diagnosed multiple myeloma is not associated with clinical characteristics of the disease but may deteriorate the immediate response to bortezomib-based regimens and overall survival.

**Key words:** multiple myeloma, multidrug resistance, bortezomib-based regimen

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-624-630

**Chernykh Yuliya B.** – MD, Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 81.  
E-mail: yulia\_chernih@mail.ru

**Golenkov Anatoliy K.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>

**Shushanov Sain S.** – PhD, Doctor of Biol. Sci., Leading Research Fellow, Laboratory of Tumor Cells Genetics<sup>2</sup>

**Kravtsova Tat'yana A.** – Junior Research Fellow, Laboratory of Tumor Cells Genetics<sup>2</sup>

**Rybalkina Ekaterina Yu.** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Tumor Cells Genetics<sup>2</sup>

**Karamysheva Aida F.** – PhD, Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Tumor Cells Genetics<sup>2</sup>

**Mitina Tat'yana A.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>

**Trifonova Elena V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>

**Kataeva Elena V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>

**Vysotskaya Lyudmila L.** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy<sup>1</sup>

**Stavrovskaya Alla A.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Tumor Cells Genetics<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



# Отдаленные результаты хирургического лечения адренокортикального рака

Бритвин Т.А.<sup>1</sup> • Кривошеев А.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Аденокортикальный рак (АКР) считается редким новообразованием коры надпочечника с агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом, вопросы диагностики, лечения и факторы прогноза которого остаются окончательно не решенными. **Цель** – на основании изучения отдаленных результатов хирургического лечения больных АКР определить наиболее значимые клинико-морфологические факторы прогноза заболевания. **Материал и методы.** В основу ретроспективного исследования положены данные по диагностике и результаты лечения 73 больных АКР за период с 1999 по 2015 г. **Результаты.** Радикальное хирургическое лечение проведено 59 больным, отдаленные результаты изучены у 52 из них (максимальный срок наблюдения составил 12 лет). Наиболее благоприятные результаты лечения отмечены при I и II стадиях заболевания – показатель 5-летней общей выживаемости составил 87%. У больных АКР III стадии 5-летняя общая выживаемость при множественном сравнении групп ( $p = 0,042$ ) была ниже (48%). Двое пациентов, оперированных по поводу АКР

IV стадии, которым выполнена адреналэктомия в сочетании с удалением солитарного метастаза печени и атипичной резекцией легкого, умерли от прогрессирования опухоли в течение 13 месяцев после операции. Показатели выживаемости больных, у которых распространенность опухолевого процесса соответствовала III стадии заболевания, были изучены с учетом основных клинических характеристик опухоли. Показано, что 5-летняя общая выживаемость при гормонально-неактивных карциномах коры надпочечника составила 59% и была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с таковой (22%) у больных, имевших функционирующие новообразования. В группе больных, у которых метастазов в регионарных лимфоузлах обнаружено не было, 5-летняя общая выживаемость составила 56%, тогда как все больные, имевшие на момент выполнения операции метастазы в регионарных лимфоузлах, умерли от прогрессирования заболевания в течение 4 лет после операции. Установлена зависимость показателей 5-летней общей выживаемости от размеров первичной опухоли, а именно – при опухолях более 10 см

этот показатель (29%) значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем при опухолях менее 10 см (65%). **Заключение.** Представленные нами результаты подтверждают, что стадия АКР на момент установления диагноза является важнейшим прогностическим фактором. Определенное прогностическое значение имеют функциональная активность опухоли, ее размер и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Сегодня хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения АКР, однако его результаты нельзя считать удовлетворительными. Больные АКР III и IV стадии требуют индивидуального подхода к оценке прогноза заболевания и выбору лечебной тактики после потенциально радикальной операции, что возможно на основании иммуногистохимических молекулярно-биологических исследований опухоли.

**Ключевые слова:** аденокортикальный рак, хирургическое лечение, факторы прогноза

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-631-634

**А**денокортикальный рак (АКР) считается редким новообразованием коры надпочечника с агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом, вопросы диагностики, лечения и факторы прогноза которого остаются окончательно не решенными. По данным литературы, заболеваемость АКР достигает 2 случаев на 1 млн населения в год [1, 2], а доля в структуре онкологической смертности составляет от 0,04 до 0,2% [3].

Единственным потенциально радикальным методом лечения АКР является хирургический [1, 3, 4], при этом радикальность операции рассматривается как важнейший прогностический фактор, а вопрос о показаниях к лекарственному лечению АКР и его эффективности продолжает обсуждаться.

Другим важным фактором прогноза АКР считается стадия заболевания. Отмечено, что показатель 5-летней общей выживаемости при I и II стадиях заболевания выше, чем при III и IV [1, 4]. Вместе

**Бритвин Тимур Альбертович** – д-р мед. наук, руководитель отделения хирургической эндокринологии<sup>1</sup>

**Кривошеев Алексей Викторович** – мл. науч. сотр., отделение хирургической эндокринологии<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 684 53 53.  
 E-mail: alexeyk275@gmail.com

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

с тем современная классификация АКР по стадиям (European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) – Европейская рабочая группа по изучению опухолей надпочечников) объединяет в III стадию все местно-распространенные опухоли, которые, как показывает клиническая практика, существенно различаются по потенциалу рецидивирования и метастазирования [5, 6]. В связи с этим выявление прогностических факторов, которые позволили бы индивидуализировать лечебную тактику больных АКР, представляется весьма актуальным.

Цель исследования – на основании изучения отдаленных результатов хирургического лечения больных АКР определить наиболее значимые клинико-морфологические факторы прогноза заболевания.

## Материал и методы

В отделении хирургической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период

с 1999 по 2015 г. на обследовании и лечении находилось 73 больных АКР (28 мужчин, 45 женщин) в возрасте от 21 до 76 лет (средний возраст – 52 года).

На основании клинических данных и результатов гормональных исследований у 19 больных верифицирован синдром Кушинга, у 1 вирильный синдром, у 1 вирильный синдром в сочетании с синдромом Кушинга, у 2 пациентов тотальный аденогиперкортицизм. Большинство (68%) пациентов имели гормонально-неактивную опухоль.

Стадию заболевания определяли согласно классификации ENSAT [5, 6]. У большинства (46 из 73; 63%) пациентов установлена III стадия АКР. Первая стадия верифицирована у 3 (4%), II – у 11 (15%), IV – у 13 (18%).

Для лучевой топической диагностики использовали ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), в последние годы – мультиспиральную компьютерную томографию

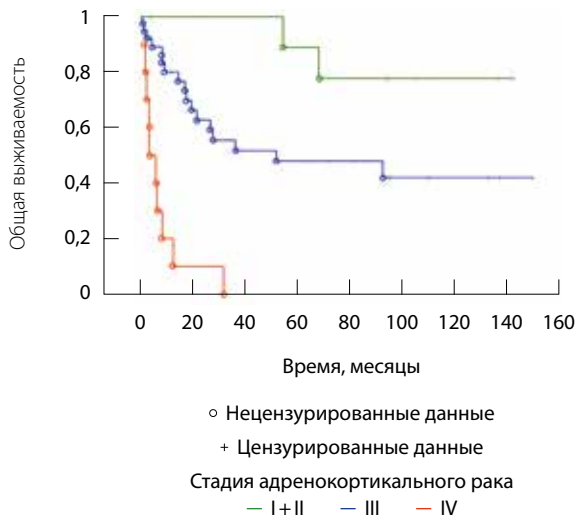


Рис. 1. Показатели общей выживаемости больных аденокортикальным раком в зависимости от стадии заболевания (по методу Каплана – Мейера)

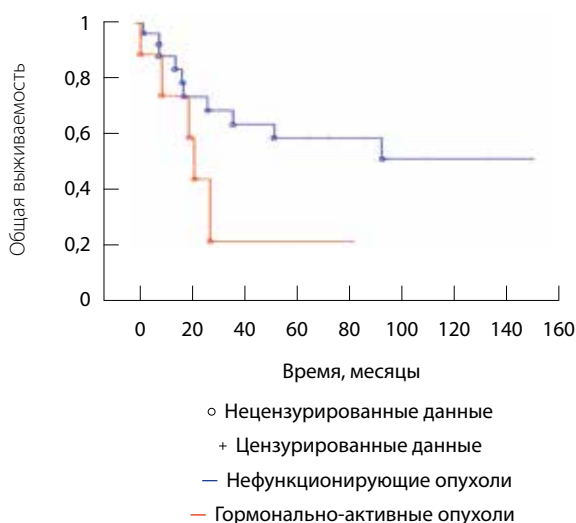


Рис. 2. Показатель общей выживаемости радикально оперированных больных аденокортикальным раком III стадии в зависимости от гормональной активности опухоли (по методу Каплана – Мейера)

(МСКТ), редко магнитно-резонансную томографию (МРТ) брюшной полости. По показаниям выполнялась брюшная аортография, нижняя каваграфия. Для исключения отдаленных метастазов выполняли рентгенографию или КТ органов грудной клетки, скинтиграфию костей скелета.

Гистологический диагноз устанавливали на основании критериев световой микроскопии [7]. Все расчеты и графическое оформление полученных результатов выполнены в пакете статистического анализа Statistica 10.0. Анализ времени до наступления события (выживаемость) проводился методом множительных оценок Каплана – Мейера. Сравнение данных времени до наступления события (сравнение кривых выживаемости) выполнялось с помощью критериев хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми, если вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) была меньше 0,05.

## Результаты

Радикальное хирургическое лечение проведено 59 пациентам, отдаленные результаты прослежены у 52 из них (максимальный срок наблюдения составил 12 лет). В связи с распространением опухоли на соседние органы 4 больным выполнено частичное удаление опухоли, еще в 1 случае – биопсия опухоли.

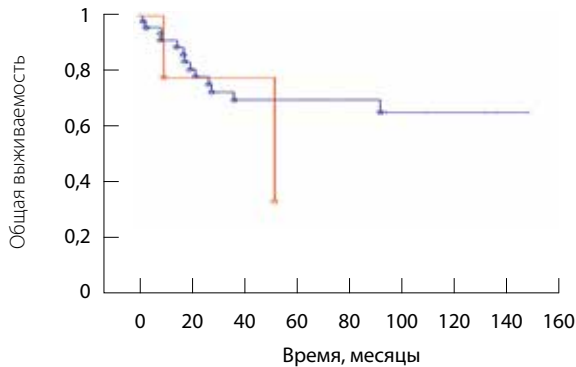
В 9 наблюдениях диссеминированного АКР хирургическое лечение не проводилось, диагноз был верифицирован при цитологическом исследовании биоптата, полученного при пункционной биопсии либо при аутопсии. Из этих пациентов 6 умерли в течение 7 месяцев после установления диагноза, 3 – выбыли из-под наблюдения.

Все больные, которым выполнены нерадикальные хирургические вмешательства, умерли от опухолевой прогрессии в течение 2–32 месяцев после операции.

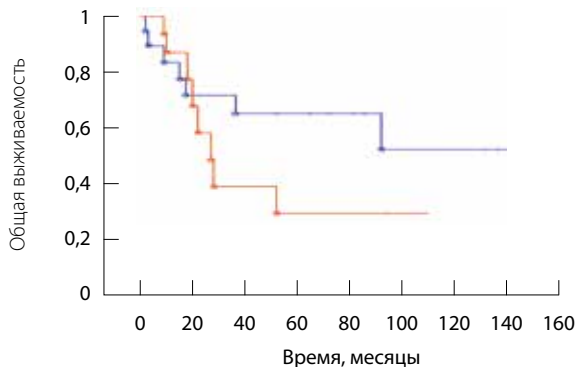
Среди пациентов, которым выполнена радикальная операция, наиболее благоприятные результаты лечения отмечены в группе больных с I–II стадией заболевания: показатель 5-летней общей выживаемости составил 87% (рис. 1). У больных АКР III стадии 5-летняя общая выживаемость при множественном сравнении групп (p=0,042) была ниже (48%). Двое пациентов, оперированных по поводу АКР IV стадии, умерли от прогрессирования опухоли в течение 13 месяцев после операции.

При анализе отдаленных результатов наиболее многочисленной была группа больных, у которых распространенность опухолевого процесса соответствовала III стадии. Кроме того, клиническое





○ Нецензурированные данные  
+ Цензурированные данные  
Метаастазы в регионарных лимфоузлах:  
— нет — есть



○ Нецензурированные данные  
+ Цензурированные данные  
Размеры опухоли:  
— менее 10 см — более 10 см

**Рис. 3.** Показатель общей выживаемости радикально оперированных больных адренокортикальным раком III стадии в зависимости от наличия регионарных метастазов (по методу Каплана – Мейера)

**Рис. 4.** Показатель общей выживаемости радикально оперированных больных адренокортикальным раком III стадии в зависимости от размера опухоли (по методу Каплана – Мейера)

течение заболевания у этих пациентов существенно различалось, поэтому показатели выживаемости в данной группе были изучены более детально.

Установлено, что 5-летняя общая выживаемость при гормонально-неактивном АКР составила 59% и была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше

по сравнению с соответствующим показателем (22%) у больных с функционирующими опухолями (рис. 2). В группе пациентов, у которых метастазы в регионарных лимфоузлах обнаружены не были, 5-летняя общая выживаемость составила 56%, тогда как все больные, имевшие на момент выполнения операции метастазы в регионарных лимфоузлах, умерли от прогрессирования заболевания в течение 4 лет после операции (рис. 3). Установлено также наличие зависимости между показателем 5-летней общей выживаемости и размером первичной опухоли (рис. 4).

## Обсуждение и заключение

Представленные нами результаты согласуются с данными литературы и подтверждают, что стадия АКР на момент установления диагноза, как и радикальность операции, соответствующая R0, являются важнейшими прогностическими факторами [8, 9]. Определенное прогностическое значение имеют также функциональная активность опухоли, ее размер, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Хирургическое вмешательство остается единственным методом радикального лечения больных АКР, однако его результаты нельзя считать удовлетворительными. Более того, даже современные хирургические технологии не позволяют добиться их улучшения. Это диктует необходимость не только совершенствовать диагностику АКР на ранних (I, II) стадиях, но и разрабатывать молекулярно-биологические факторы прогноза, которые позволили бы формировать группы риска по прогрессированию заболевания после радикального хирургического лечения и индивидуализировать лечебную тактику в целом [9]. Вместе с тем с учетом низкой эффективности химиотерапии АКР современные иммуногистохимические молекулярно-биологические исследования могли бы создать теоретические предпосылки для разработки таргетной терапии АКР. ☺

## Литература

- Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:45. doi: 10.3389/fcell.2015.00045.
- Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64(4): 567–76. doi: 10.1111/his.12283.
- Мельниченко ГА, Стилиди ИС, Алексеев БЯ, Горбунова ВА, Бельцевич ДГ, Райхман АО, Кузнецов НС, Жуков НВ, Бохан ВЮ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(2): 51–67. doi: 10.14341/probl201460251-67.
- Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery.* 2014;156(6):1531–40. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.047.
- Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):955–61. doi: 10.1007/s00423-010-0698-y.
- Fassnacht M, Johansson S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243–50. doi: 10.1002/cncr.24030.
- Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in



adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(3):202–6.  
 8. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging sys-

tem for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery.* 2014;156(6):1378–85. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.018.

9. Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocr Oncol.* 2014;1(2):173–82. doi: 10.2217/ije.14.13.

## References

- Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:45. doi: 10.3389/fcell.2015.00045.
- Wang C, Sun Y, Wu H, Zhao D, Chen J. Distinguishing adrenal cortical carcinomas and adenomas: a study of clinicopathological features and biomarkers. *Histopathology.* 2014;64(4):567–76. doi: 10.1111/his.12283.
- Mel'nichenko GA, Stilidi IS, Alekseev BYa, Gorbunova VA, Bel'tsevich DG, Raykhan AO, Kuznetsov NS, Zhukov NV, Bokhyan VYu. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu adrenokortikal'nogo raka [Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of adrenocortical cancer]. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology].* 2014;60(2):51–67. doi: 10.14341/probl201460251-67 (in Russian).
- Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery.* 2014;156(6):1531–40. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.047.
- Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):955–61. doi: 10.1007/s00423-010-0698-y.
- Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, Terzolo M, Mueller HH, Hahner S, Allolio B; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243–50. doi: 10.1002/cncr.24030.
- Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(3):202–6.
- Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery.* 2014;156(6):1378–85. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.018.
- Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocr Oncol.* 2014;1(2):173–82. doi: 10.2217/ije.14.13.

## Long-term results of surgical treatment for adrenocortical cancer

Britvin T.A.<sup>1</sup> • Krivosheev A.V.<sup>1</sup>

**Background:** Adrenocortical cancer (ACC) is a rare adrenal neoplasm with aggressive clinical course and poor prognosis, and with many unresolved problems of diagnostics, treatment and predictive factors. **Aim:** To identify the most significant clinical and morphological predictors of the outcome based on assessment of long-term results of surgical treatment of ACC patients. **Materials and methods:** This retrospective study included data on diagnosis and results of treatment of 73 ACC patients from 1999 to 2015. **Results:** Radical surgery was performed in 59 patients, and long-term results assessed in 52 of them (maximal duration of the follow-up was 12 years). The most favorable treatment results were seen in stages I and II of the disease, with a 5-year survival rate of 87%. The 5-year overall survival in patients with ACC stage III was significantly ( $p=0.042$ , multiple comparisons) lower (48%). Two patients who had been operated with ACC stage IV (adrenalectomy with excision of a solid liver metastasis and atypical lung resection) died of progressive tumor within 13 months after surgery. The survival rates in patients with stage III of the tumor were evaluated depending on the main clinical characteristics of the tumor. It was shown that the 5-year overall survival in non-functioning adrenocortical carcinomas was 59%, being significantly ( $p<0.05$ ) better than that in patients with functionally active malignancies

(22%). In the group of patients without metastases in the regional lymphatic nodes, the 5-year overall survival was 56%, whereas all patients with regional lymphatic metastases by the time of the surgery died from progression within 4 years after the intervention. There was an association between 5-year overall survival and the size of primary tumor, with significantly ( $p<0.05$ ) lower numbers of 5-year overall survivors (29%) among those with tumors of more than 10 cm in diameter, compared with 65% survival rate in those with tumors of less than 10 cm. **Conclusion:** The results obtained confirm that the stage of ACC by the time of diagnosis is the major prognostic factor. Functional activity of the tumor, its size and regional lymphatic node metastases also have some prognostic value. At present, surgical intervention remains the single radical treatment approach to ACC; however, its results are far from being satisfactory. Patients with ACC stage III and IV require an individual approach to assessment of prognosis and to the choice of the treatment strategy after potentially curative surgery, which is possible based on immunohistochemical molecular biologic tests of the tumor.

**Key words:** adrenocortical cancer, surgical treatment, prognostic factors

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-631-634

**Britvin Timur A.** – MD, PhD, Head of Department of Endocrine Surgery<sup>1</sup>

**Krivosheev Aleksey V.** – MD, Junior Research Fellow, Department of Endocrine Surgery<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 53 53.  
 E-mail: alexeyk275@gmail.com

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Особенности метастазирования в головной мозг у пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы

Балканов А.С.<sup>1</sup> • Петрушкина Н.Н.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Более чем у половины женщин с раком молочной железы (РМЖ) диагностируется люминальный подтип, однако особенности его метастазирования в головной мозг в отличие от HER2-позитивного и трипленегативного подтипов изучены недостаточно. **Цель** – сравнительный анализ показателей, характеризующих особенности метастатического поражения головного мозга у пациенток с люминальным подтипом РМЖ. **Материал и методы.** У 41 пациентки с люминальным подтипом РМЖ (медиана возраста 49,5 ± 9,6 года) оценивали интервалы времени от хирургического вмешательства по поводу РМЖ до 1-го рецидива и до метастатического поражения головного мозга (по данным магнитно-резонансной

томографии с контрастированием) в зависимости от диаметра первичной опухоли и количества пораженных метастазами аксиллярных лимфатических узлов. **Результаты.** Временные интервалы метастатического поражения головного мозга при люминальном подтипе РМЖ не зависят от размера самой опухоли. В случае метастатического поражения 4 и более аксиллярных лимфоузлов (N2–3) метастазы в головной мозг выявляются значительно раньше ( $p < 0,05$ ), чем у больных с N0–1 ( $34,5 \pm 23,9$  и  $62,7 \pm 50$  месяцев соответственно). Ни размер опухоли, ни состояние аксиллярных лимфоузлов не оказывают существенного влияния на частоту манифестации метастатического поражения головного мозга во время 1-го рецидива.

**Заключение.** Метастатическое поражение головного мозга возникает в значительно более короткие сроки у пациенток с люминальным подтипом РМЖ в случае выявления у них 4 и более пораженных метастазами аксиллярных лимфоузлов. В среднем у 50% пациенток манифестация метастазов в головной мозг происходит во время 1-го рецидива.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, люминальный подтип, метастаз в головной мозг, временной интервал до метастатического поражения, диаметр опухоли, метастазы в аксиллярные лимфоузлы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-635-639

**Р**ак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по уровню заболеваемости среди женщин и встречается с частотой 86 на 100 тыс. [1]. Более чем у половины (59,2%) больных диагностируется люминальный подтип РМЖ, который характеризуется экспрессией в клетках опухоли рецепторов к эстрогену и прогестерону. Значительно реже выявляются два других молекулярных подтипа РМЖ – с гиперэкспрессией и/или амплификацией HER2neu и трипленегативный рак (в 13,1 и 27,6% случаев соответственно) [2].

Наиболее частая причина гибели больных РМЖ – отдаленные метастазы, при этом наиболее опасным считается метастатическое поражение головного мозга. В структуре всех ежегодно выявляемых метастазов в головной мозг у пациенток с опухолевой патологией на долю таковых РМЖ приходится до 30% [3]. По интенсивности метастатического поражения головного мозга РМЖ занимает второе место после рака легкого [4].

**Балканов Андрей Сергеевич** – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 681 19 07.  
 E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Петрушкина Наталья Николаевна** – врач-радиотерапевт радиологического отделения<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Среди факторов, повышающих риск метастатического поражения головного мозга при РМЖ, отмечают молекулярный подтип опухоли, возраст пациентки и количество пораженных метастазами аксиллярных лимфатических узлов [5–7]. Особое внимание уделяется больным с трипленегативным и HER2neu-позитивным молекулярными подтипами опухоли, так как установлено, что у таких пациенток вероятность метастазов в головной мозг очень высока. Что касается больных с люминальным подтипом заболевания, то вопреки тому, что этот молекулярный подтип составляет львиную долю всех ежегодно выявляемых случаев РМЖ, в современной литературе информации по данной проблеме недостаточно.

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей метастазирования в головной мозг у пациенток с люминальным подтипом РМЖ в зависимости от первоначального размера самой опухоли и числа пораженных метастазами аксиллярных лимфатических узлов.



## Материал и методы

В радиологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с 2010 по 2014 г. включительно проведено тотальное облучение головного мозга по поводу его метастатического поражения у 104 пациенток с диагнозом РМЖ. В настоящее исследование включена 41 (39%) пациентка, у которых морфологический анализ опухоли молочной железы позволил отнести ее к люминальному подтипу А – ER(+), PR(+), HER2neu(-), Ki67 < 20% – или В – ER(+), PR(+), HER2neu(±), Ki67 ≥ 20%.

Метастатическое поражение головного мозга диагностировалось по результатам магнитно-резонансной компьютерной томографии (МРТ) в условиях контрастирования. Мультифокальное метастатическое поражение головного мозга диагностировалось в случае выявления в долях мозга, мозжечке или стволе мозга более одного очага, накапливающего контраст.

Интервал времени до 1-го рецидива рассчитывали с момента выполнения хирургического вмешательства по поводу РМЖ до даты объективизации метастазирования в лимфатические узлы, мягкие ткани, кости, висцеральные органы или головной мозг. Интервалом времени до метастазирования в головной мозг считали период между сроком хирургического вмешательства по поводу РМЖ и датой объективизации метастатического поражения головного мозга по данным МРТ.

В ходе выполнения сравнительного статистического анализа количественные переменные описывались числом пациентов, медианой, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\pm$  CD), критерием Пирсона (хи-квадрат). Различия считались достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Медиана возраста 41 пациентки с люминальным подтипом РМЖ, включенных в настоящее исследование, составила  $49,5 \pm 9,6$  года. У 32 (78%) пациенток было выявлено мультифокальное метастатическое поражение головного мозга, у 9 (22%) – солитарное. Метастатическое поражение головного мозга как манифестация 1-го рецидива обнаружено у 22 (53,7%) больных, при очередном прогрессировании после 1-го рецидива – у 19 (46,3%).

Опухоль T1–2 диагностирована в 29 наблюдениях, T3–4 – в 12. У 25 пациенток количество метастатических аксиллярных лимфоузлов не

превышало 3, что позволило классифицировать таких больных как N0–1. В 16 случаях было выявлено 4 и более аксиллярных метастатических лимфоузла – N2–3 (таблица).

Сравнительный анализ интервалов времени до 1-го рецидива и до метастатического поражения головного мозга в зависимости от диаметра первичной опухоли показал следующее. Возраст больных с РМЖ T1–2 и T3–4 статистически значимо не различался:  $49,4 \pm 9,1$  и  $49,7 \pm 11,1$  года соответственно. У пациенток с РМЖ T1–2 временной интервал до 1-го рецидива составил  $39,6 \pm 32,4$  месяца и существенно не отличался от аналогичного показателя у пациенток с диаметром опухоли T3–4 –  $45 \pm 52,7$  месяца ( $p > 0,05$ ). Сравнение временного интервала до появления метастазов в головной мозг в группах больных с T1–2 и T3–4 также не выявило статистически значимых отличий этих показателей ( $51,6 \pm 39,9$  и  $52 \pm 53,8$  месяца соответственно,  $p > 0,05$ ). Важно отметить, что метастатическое поражение головного мозга во время 1-го рецидива чаще диагностировали у больных с T3–4 – в 66,8% случаев (у 8 из 12 женщин), чем у пациенток с T1–2 – в 48,8% наблюдений (у 14 из 29), но различия не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе анализировали временные интервалы до 1-го рецидива и до метастатического поражения головного мозга в зависимости от количества пораженных метастазами аксиллярных лимфатических узлов. Возраст пациенток с N0–1 и N3–4 достоверно не различался и составил  $50,2 \pm 9,1$  и  $48,2 \pm 10,2$  года

Характеристика пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы

Характеристика	Значение
Количество пациенток, абс.	41
Возраст, годы*	$49,5 \pm 9,6$
Количество метастазов в головной мозг, абс. (%):	
солитарный метастаз	9 (22)
мультифокальное поражение	32 (78)
Диаметр опухоли (T), абс. (%):	
T1–2	29 (70,7)
T3–4	12 (29,3)
Количество аксиллярных метастазов (N), абс. (%):	
N0–1	25 (61)
N2–3	16 (39)
Хронология метастатического поражения головного мозга, абс. (%):	
во время 1-го рецидива	22 (53,7)
после 1-го рецидива	19 (46,3)

\* Данные представлены в виде медианы и стандартного отклонения ( $Me \pm CD$ )





соответственно. У пациенток с N0–1 временной интервал до 1-го рецидива был  $49,2 \pm 46,4$  месяца. Это оказалось незначительно больше аналогичного показателя при N2–3 –  $28,5 \pm 16,9$  месяца ( $p > 0,05$ ). Что касается временного интервала до метастатического поражения головного мозга, этот показатель среди пациенток с N0–1 был статистически значимо выше, чем в группе с N2–3:  $62,7 \pm 50$  и  $34,5 \pm 23,9$  месяца соответственно ( $p < 0,05$ ). Метастатическое поражение головного мозга во время 1-го рецидива диагностировано реже у пациенток с N0–1 по сравнению с больными с N2–3, но различия оказались статистически незначимыми (44 и 68,7% случаев соответственно;  $p > 0,05$ ).

### Обсуждение и заключение

Метастазы в головной мозг выявляются у 10–30% больных РМЖ [7]. Пролиферация метастатической клетки РМЖ в веществе головного мозга и, как следствие, формирование метастаза становятся возможны за счет активации в ней при экстравазации в этот орган некоторых молекул, к числу которых относят трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и/или ее рецепторов. Известно, что GABA, будучи нейротрансммиттером, принимает активное участие в процессах пролиферации, миграции и дифференцировки элементов нервной системы. Активация элементов данной сигнальной системы в метастатической клетке позволяет последней, адаптируясь к новым условиям, использовать этот механизм для того, чтобы стать источником образования клинически значимого метастаза в головной мозг [8]. Факторами, предрасполагающими к метастатическому поражению головного мозга, считаются такие морфологические характеристики РМЖ, как молекулярный подтип, характеризующий гиперэкспрессией HER2, и трипленегативный подтип. Так, вероятность метастатического поражения головного мозга у пациенток с HER2-позитивным РМЖ в 2–4 раза выше, чем при HER2-негативном раке [7], метастазы определяются у 40% пациенток в среднем через 36–40 месяцев [9]. Не исключают также влияние молодого возраста на частоту метастазирования в головной мозг при РМЖ [7]. Вместе с тем до сих пор не получено подтверждение корреляции размера первичной опухоли с метастатическим поражением головного мозга у таких пациенток. Об этом можно судить по результатам сравнительного анализа размера опухоли РМЖ в группах больных, разделенных по принципу наличия или отсутствия метастатического поражения головного мозга [5].

Учитывая вышесказанное, мы попытались выяснить степень влияния некоторых характеристик РМЖ на сроки возникновения метастатического поражения головного мозга при люминальном подтипе этого рака. Полученные данные свидетельствуют о том, что у таких пациенток возможно развитие как солитарного, так и мультифокального метастатического поражения головного мозга. При этом сроки его возникновения не зависели от размера РМЖ и составляли в среднем около 50 месяцев с момента выявления первичной опухоли. Оказалось, что размер опухоли при люминальном подтипе РМЖ не влияет на показатели, характеризующие временной интервал до 1-го рецидива и частоту манифестации метастазов в головной мозг во время 1-го рецидива. Другими словами, в дополнение к ранее опубликованным данным об отсутствии взаимосвязи между размером РМЖ и риском метастатического поражения головного мозга мы установили, что это правило справедливо и для более узкой группы больных РМЖ – с люминальным подтипом опухоли.

Что касается прогностического значения метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов при РМЖ, ряд исследователей утверждает: сам факт их обнаружения повышает риск метастатического поражения головного мозга до 9,5% [5]. Увеличение количества пораженных метастазами аксиллярных лимфатических узлов также оказывает существенное влияние на риск метастазирования в головной мозг. Так, у больных с люминальным подтипом А и В РМЖ, у которых впоследствии развилось метастатическое поражение головного мозга, количество пораженных метастазами аксиллярных лимфоузлов было достоверно больше, чем у больных без метастазов в головной мозг: 50 и 51,7% от их общего количества против 16,2 и 26,3% соответственно [5]. Кроме того, время, прошедшее с момента выявления 1-го рецидива до метастатического поражения головного мозга при люминальном РМЖ, вдвое превышает аналогичный период при трипленегативном РМЖ (11 и 5,5 месяца соответственно) [10]. В дополнение к уже имеющимся в литературе данным в нашем исследовании показано, что у пациенток с люминальным подтипом РМЖ количество пораженных метастазами аксиллярных лимфоузлов не влияет на сроки возникновения 1-го рецидива в отличие от временного интервала до метастатического поражения головного мозга. Так, временной интервал до выявления метастазов в головной мозг при N0–1 оказался почти вдвое продолжительнее, чем при



N2–3 ( $62,7 \pm 50$  и  $34,5 \pm 23,9$  месяца соответственно). Мы считаем: полученные данные могут лечь в основу рекомендаций по срокам назначения МРТ головного мозга некоторым пациенткам с люминальным подтипом РМЖ для выявления у них на доклинической стадии метастатического поражения данной локализации. Методу МРТ принадлежит ведущая роль в диагностике метастатического поражения головного мозга, однако до сих пор он не включен в перечень рекомендуемых мероприятий, цель которых – обнаружение метастазов в головной мозг на стадии до их клинического проявления [7].

Известно, что у больных с трипленегативным РМЖ вероятность метастатического поражения головного мозга как манифестации 1-го рецидива очень высока [7] и достигает 3,7% в течение первых 2 лет и 5,4% – в течение 5 лет [6]. На фоне терапии трастузумабом у пациенток с HER2-позитивным РМЖ существенно увеличивается вероятность манифестации метастатического поражения головного мозга во время 1-го рецидива [7]. В 17% случаев во время 1-го рецидива выявляется только метастатическое поражение головного мозга [11]. В некоторых публикациях приводятся данные о том, что метастатическое поражение аксиллярных лимфоузлов увеличивает риск развития метастазов в головной мозг при РМЖ во время 1-го рецидива до 8% через 2 года и до 9,6% через 5 лет (для сравнения: при

N0 этот показатель равен 0,8 и 2,8% соответственно) [6]. Согласно результатам нашего исследования, среди пациенток с люминальным подтипом РМЖ наблюдается довольно высокий процент манифестации метастатического поражения головного мозга во время 1-го рецидива – около 50%. Обращает на себя внимание и то, что вероятность манифестации метастатического поражения головного мозга во время 1-го рецидива существенно не зависела ни от размера люминального РМЖ, ни от количества пораженных метастазами аксиллярных лимфоузлов. В этой связи представляется обоснованным в случае выявления 1-го рецидива у пациенток с люминальным РМЖ вне зависимости от размеров самой опухоли, количества пораженных метастазами лимфоузлов и данных клинического обследования об очаговой патологии головного мозга назначать МРТ с контрастированием в качестве метода выявления метастатического поражения головного мозга на ранней, доклинической стадии [7].

В заключение отметим: метастатическое поражение головного мозга, солитарное или мультифокальное, возникает в значительно более короткие сроки у больных люминальным подтипом РМЖ при выявлении у них 4 и более пораженных метастазами аксиллярных лимфоузлов, при этом почти в половине случаев это становится манифестацией 1-го рецидива. ☺

## Литература

1. Гуров АН, Балканов АС, Катунцева НА, Огнева ЕЮ. Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год. Альманах клинической медицины. 2015;41:6–11. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
2. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, Gammon MD, Douglas Thompson W, Bernstein JL. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2): 587–97. doi: 10.1007/s10549-011-1616-x.
3. Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg.* 2013;8(3):157–61. doi: 10.4103/1793-5482.121688.
4. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
5. Demircioglu F, Demirci U, Akmansu M. Lymph node ratio assessment of brain metastasis in early breast cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(3):1665–7.
6. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer.* 2012;118(19):4652–9. doi: 10.1002/cncr.27434.
7. Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain metastases in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(12):1133–40. doi: 10.1093/jjco/hyu156.
8. Neman J, Termini J, Wilczynski S, Vaidehi N, Choy C, Kowolik CM, Li H, Hambrecht AC, Roberts E, Jandial R. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(3):984–9. doi: 10.1073/pnas.1322098111.
9. Duchnowska R, Jassem J, Goswami CP, Dundar M, Gökmen-Polar Y, Li L, Woditschka S, Biernat W, Sosińska-Mielcarek K, Czartoryska-Arlukowicz B, Radecka B, Tomasevic Z, Stępniaik P, Wojdan K, Sledge GW Jr, Steeg PS, Badve S. Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients. *J Neurooncol.* 2015;122(1):205–16. doi: 10.1007/s11060-014-1704-y.
10. Zhang T, Li Q, Xu B, Zhang P, Yuan P, Ma F, Wang J, Fan Y. Breast cancer brain metastases: clinical and prognostic characteristics of different biological subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2014;36(9):697–702.
11. Berghoff AS, Bago-Horvath Z, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Dieckmann K, Marosi C, Birner P, Widhalm G, Steger GG, Zielinski CC, Bartsch R, Preusser M. Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of long-term survivors. *Br J Cancer.* 2012;107(9):1454–8. doi: 10.1038/bjc.2012.440.



## References

- Gurov AN, Balkanov AS, Katuntseva NA, Ogneva EYu. Analiz onkozabolevaemosti i smertnosti naseleniya Moskovskoy oblasti za 2014 god [The analysis of cancer incidence and mortality among the population of the Moscow Region in 2014]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2015;41:6–11. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
- Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, Gammon MD, Douglas Thompson W, Bernstein JL. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):587–97. doi: 10.1007/s10549-011-1616-x.
- Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg.* 2013;8(3):157–61. doi: 10.4103/1793-5482.121688.
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865–72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
- Demircioglu F, Demirci U, Akmansu M. Lymph node ratio assessment of brain metastasis in early breast cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(3):1665–7.
- Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer.* 2012;118(19):4652–9. doi: 10.1002/cncr.27434.
- Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain metastases in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(12):1133–40. doi: 10.1093/jjco/hyu156.
- Neman J, Termini J, Wilczynski S, Vaidehi N, Choy C, Kowolik CM, Li H, Hambrecht AC, Roberts E, Jandial R. Human breast cancer metastases to the brain display GABAergic properties in the neural niche. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(3):984–9. doi: 10.1073/pnas.1322098111.
- Duchnowska R, Jassem J, Goswami CP, Dundar M, Gökmen-Polar Y, Li L, Woditschka S, Biernat W, Sosińska-Mielcarek K, Czartoryska-Arlukowicz B, Radecka B, Tomasevic Z, Stępiak P, Wojdan K, Sledge GW Jr, Steeg PS, Badve S. Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients. *J Neurooncol.* 2015;122(1):205–16. doi: 10.1007/s11060-014-1704-y.
- Zhang T, Li Q, Xu B, Zhang P, Yuan P, Ma F, Wang J, Fan Y. Breast cancer brain metastases: clinical and prognostic characteristics of different biological subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2014;36(9):697–702.
- Berghoff AS, Bago-Horvath Z, Ilhan-Mutlu A, Magerle M, Dieckmann K, Marosi C, Birner P, Widhalm G, Steger GG, Zielinski CC, Bartsch R, Preusser M. Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of long-term survivors. *Br J Cancer.* 2012;107(9):1454–8. doi: 10.1038/bjc.2012.440.

# Specific characteristics of brain metastasizing in patients with luminal subtype of breast cancer

Balkanov A.S.<sup>1</sup> • Petrushkina N.N.<sup>1</sup>

**Background:** More than half of female patients with breast cancer are diagnosed with a luminal subtype of the disease; however, specific characteristics of its metastases to the brain have been not well studied, unlike those of HER2 positive and triple negative subtypes. **Aim:** A comparative analysis of characteristics of metastatic brain lesions in patients with luminal breast cancer. **Materials and methods:** The time from surgery for breast cancer to the first recurrence and to metastatic brain lesions (assessed by contrast-enhanced MRI imaging) was measured in 41 patients with luminal subtype of breast cancer (median age, 49.5±9.6 years), depending on a diameter of the primary tumor and numbers of involved axillary lymph nodes. **Results:** The time interval to occurrence of brain metastases in luminal subtype of breast cancer is not associated with the

size of the tumor. If ≥4 axillary lymph nodes are involved (N2–3), brain metastases are identified much earlier ( $p < 0.05$ ) than in patients with N0–1 ( $34.5 \pm 23.9$  months and  $62.7 \pm 50$  months, respectively). Neither the size nor the involvement of axillary lymph nodes has any impact on the rates of metastatic lesion to the brain during the first recurrence. **Conclusion:** Brain metastases occur at a much shorter time in those patients of luminal subtype of breast cancer who have metastases in ≥4 axillary lymph nodes. Brain metastases develop in 50% of patients with the first recurrence of the luminal subtype of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, luminal subtype, metastasis, brain, time to metastatic lesions, tumor diameter, axillary lymph nodes

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-635-639

**Balkanov Andrey S.** – MD, PhD, Head of Department of Radiology<sup>1</sup>

✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.  
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

**Petrushkina Natal'ya N.** – MD, Specialist in Radiation Therapy, Department of Radiology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

# Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургическом лечении больных злокачественными опухолями печени

Сомонова О.В.<sup>1</sup> • Елизарова А.Л.<sup>1</sup> • Матвеева И.И.<sup>1</sup>

**Актуальность.** В структуре хирургических вмешательств у больных злокачественными опухолями печени преобладают обширные резекции или расширенные гемигепатэктомии, сопровождающиеся серьезными послеоперационными осложнениями. **Цель** – выяснить роль нарушений системы гемостаза в патогенезе послеоперационной печеночной недостаточности, а также тромбгеморрагических осложнений у больных злокачественными опухолями печени. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 120 больных злокачественными опухолями печени (20 пациентов с первичными опухолями печени и 100 – с метастатическим колоректальным раком печени). Обширные резекции печени (право- и левосторонняя гемигепатэктомия простая и расширенная) были выполнены у 100 (84%) больных, резекция нескольких сегментов печени – у 20 (16%).

Исследования системы гемостаза проводились до операции и на 1–20-е сутки после операции на автоматическом анализаторе гемостаза “STA-R Evolution” и на агрегометре “Chrono-log”. **Результаты.** После хирургического вмешательства на печени подострый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) выявлен у 34 больных. Наиболее часто (65%) он развивался после правосторонней гемигепатэктомии и характеризовался снижением концентрации фибриногена до 121 мг/дл ( $p < 0,001$ ), факторов протромбинового комплекса до 45% ( $p < 0,05$ ), антитромбина III до 48% ( $p < 0,05$ ) на фоне значительного повышения D-димера до 14,5 мкг/мл ( $p < 0,05$ ). У 12 больных с подострой формой синдрома ДВС развились тромбозы вен нижних конечностей, у 9 – тяжелая печеночная недостаточность. У пациентов с тяжелой печеночной

недостаточностью наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение протромбиновой активности до 45%, антитромбина III до 44%, плазминогена ниже 50% при высоком уровне D-димера ( $> 20$  мкл/мл) и фактора Виллебранда. **Заключение.** Хирургические вмешательства у больных злокачественными опухолями печени вызывают развитие синдрома ДВС. Своевременная диагностика и коррекция гемостазиологических факторов риска развития тяжелой печеночной недостаточности позволяют улучшить результаты хирургического лечения больных вторичными злокачественными опухолями печени.

**Ключевые слова:** резекция печени, система гемостаза, печеночная недостаточность

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-640-646

Заблеваемость колоректальным раком в России составляет порядка 50 тыс. случаев в год, при этом от 20 до 50% пациентов при первичном обращении имеют метастазы в печень [1, 2]. Резекция печени остается единственным методом, позволяющим значительно увеличить продолжительность жизни (до уровня 5-летней выживаемости 74%) [3, 4].

В мире ежегодно выявляют около 1 млн новых наблюдений первичного рака печени. Гепатоцеллюлярный рак по частоте составляет около 85–90% всех первичных злокачественных опухолей печени. Резекции печени может быть подвергнуто от 13 до 30% пациентов, 5-летняя выживаемость после этой операции достигает 14–61% [5].

В последние 20 лет хирургическое лечение больных злокачественными опухолями печени представлено в основном обширными резекциями или расширенными гемигепатэктомиями.

Такие вмешательства характеризуются высокой травматичностью, длительностью, обширной раневой поверхностью, развитием острой портальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде [6–8].

Частота послеоперационных осложнений у больных, перенесших расширенные гемигепатэктомии, варьирует от 14,4 до 45% [9–11]. В структуре послеоперационных осложнений и причин летальности (3–14%) ведущее место занимает печеночная недостаточность разной степени выраженности [12, 13]. Однозначных и общепринятых критериев пострезекционной печеночной недостаточности в настоящее время нет. Обычно под этим термином понимают нарушение одной или нескольких синтетических или экскреторных функций печени и/или печеночную энцефалопатию разной степени. Достаточно точным представляется критерий «50/50», согласно которому пострезекционная печеночная





недостаточность характеризуется протромбиновой активностью по Квику <50% (соответствует международному нормализованному отношению >1,7) и повышением уровня билирубина >50 ммоль/л (2,9 мг/дл) на 5-е сутки после операции [14]. Если состояние пациента отвечает критериям «50/50», риск смерти составляет 59%, если нет – то только 1,2% [15].

К другим тяжелым осложнениям резекции печени относят острые кровотечения, тромбоз воротной вены, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии, в патогенезе которых немаловажное значение принадлежит нарушениям в системе гемостаза [15, 16]. Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтную активность моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС) [17, 18].

Печень играет ключевую роль в регуляции гемостаза. Учитывая, что в печени синтезируется большинство факторов свертывания крови и ингибиторов, а также белков, участвующих в фибринолизе, своевременная диагностика и коррекция нарушений в системе гемостаза позволяет снизить частоту осложнений и тем самым улучшить результаты хирургического лечения больных злокачественными опухолями печени.

Цель исследования – выяснить роль нарушений системы гемостаза в патогенезе послеоперационной печеночной недостаточности, а также тромбгеморрагических осложнений у больных злокачественными опухолями печени.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 120 больных злокачественными опухолями печени (мужчин – 56, женщин – 64). Из них 20 пациентов были с первичными опухолями печени и 100 пациентов с метастатическим колоректальным раком печени. Контрольная группа состояла из 40 практически здоровых людей.

Обширные резекции печени (право- и левосторонняя гемигепатэктомия простая и расши-

**Сомонова Оксана Васильевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., клиничко-диагностическая лаборатория<sup>1</sup>  
 ✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (499) 324 28 90.  
 E-mail: somonova@mail.ru

**Елизарова Анна Львовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., клиничко-диагностическая лаборатория<sup>1</sup>

**Матвеева Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, заведующая клиничко-диагностической лабораторией<sup>1</sup>

ренная) были выполнены у 100 (84%) больных, резекция нескольких сегментов печени – у 20 (16%).

При гистологическом исследовании первичных опухолей установлен низкодифференцированный или высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак (10 больных) и холангиоцеллюлярный рак (10 больных). При гистологическом исследовании метастатических очагов обнаружена аденокарцинома кишечного типа с различной степенью дифференцировки.

Сопутствующая патология диагностирована в 58 (48%) наблюдениях, в том числе сахарный диабет (у 10 больных), гепатит В (7), гепатит С (4), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (20), варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность (12). Неoadъювантная химиотерапия была проведена у 20 больных.

Показатели системы гемостаза оценивали по 10 параметрам, наиболее точно отражающим состояние ее основных звеньев: прокоагулянтного, тромбоцитарного, антикоагулянтного, фибринолитического с маркерами внутрисосудистого свертывания крови. Исследования системы гемостаза проводились на автоматических коагулологических анализаторах “STA-R Evolution” и агрегометре фирмы “Chrono-log” до операции и на 1–20-е сутки после операции. На автоматическом анализаторе “STA-R Evolution” определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Квику, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, α<sub>2</sub>-антиплазмина, концентрацию D-димера, фактор Виллебранда. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре фирмы “Chrono-log”.

При статистической обработке результатов рассчитывали средние арифметические значения и стандартное отклонение (M ± SD). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее 5% (p < 0,05).

Исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

## Результаты

Как видно из данных табл. 1, при изучении исходного состояния у больных первичными и вторичными злокачественными опухолями печени установлено достоверное укорочение АЧТВ и увеличение концентрации фибриногена в 1,3 раза, что указывает на активацию прокоагулянтного

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

**Таблица 1.** Показатели системы гемостаза у больных первичным и метастатическим раком печени до начала лечения

Показатель	Здоровые доноры (n=40)	Больные раком печени (n=120)
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	38±0,8	34±0,9*
Протромбиновая активность по Квику, %	92±2	91±1,3
Концентрация фибриногена, мг/дл	300±8,5	384±14*
Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, %	65±1,9	80±1*
Антитромбин III, %	87±1,7	81±0,9*
Протеин С, %	130±2,5	75±2,3*
Плазминоген, %	110±1,9	90±1,8*
$\alpha_2$ -антиплазмин, %	93±3,8	99±2
D-димер, мкг/мл	0,4±0,2	1,6±0,4*
Фактор Виллебранда, %	110±10	234±10*

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M±SD)

\*Различия статистически значимы (p < 0,05) по сравнению со здоровыми донорами

звена свертывающей системы крови. Отмечены изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим его лизисом, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. У больных метастатическим колоректальным раком печени концентрация D-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, была увеличена в 4 раза. Что касается фактора Виллебранда – показателя повреждения стенки сосуда и активации системы гемостаза, он был повышен в 2,1 раза. В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз: у больных раком печени выявлено снижение уровня антитромбина III и протеина С (в 1,7 раза). Таким образом, можно говорить о развитии у больных с первичными и метастатическими опухолями печени гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Установлено, что хирургические вмешательства на печени вызывали глубокие изменения системы гемостаза, которые развивались

преимущественно в виде подострых и хронических форм синдрома ДВС. Подострый синдром ДВС выявлен у 34 больных; наиболее часто (65%) он развивался после правосторонней гемигепатэктомии и характеризовался существенным и статистически значимым повышением уровня D-димера (до 12 мкг/мл на 3–4-е сутки после операции, до 14 мкг/мл на 9–10-е сутки) и фактора Виллебранда (до 415% на 3–4-е сутки), что свидетельствовало о выраженной активации внутрисосудистого свертывания крови (табл. 2). Наблюдалось умеренное укорочение АЧТВ с 1-х суток послеоперационного периода, максимально – на 3–6-е сутки (p < 0,05). Одновременно выявлено существенное снижение активности факторов протромбинового комплекса: протромбиновая активность по Квику снижалась до 53% на 2-е сутки после операции и оставалась резко сниженной до 9–10-х суток (в 2 раза на 7–8-е сутки). Концентрация фибриногена также существенно снижалась после резекции печени (до 121 мг/дл на 7–8-е сутки после операции) (p < 0,001). В послеоперационный период обращало на себя внимание значительное уменьшение уровня естественных антикоагулянтов (антитромбина III до 48%, протеина С до 50%), а также компонентов фибринолитической системы (плазминогена до 52%), защищающих организм от тромбообразования.

У 12 больных с подострой формой синдрома ДВС развились тромбоэмболические осложнения. По локализации они распределились следующим образом: тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей зарегистрирован в 10 наблюдениях, тромбозы воротной вены печени и левой печеночной вены – по 1 случаю. Несмотря на снижение факторов свертывания крови, применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с концентратом антитромбина III и свежзамороженной плазмой у больных с подострой формой синдрома ДВС восстанавливало факторы свертывания крови – по данным ультразвукового доплеровского сканирования, венозные тромбозы не определялись либо наблюдалась реканализация просвета сосуда.

У остальных пациентов (преимущественно больные с резекцией нескольких сегментов печени) отмечались менее выраженные изменения системы гемостаза, характерные для хронической формы синдрома ДВС.

У больных с подострым диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, оперированных на печени, в раннем послеоперационном периоде отмечались клинические



**Таблица 2.** Показатели системы гемостаза у больных злокачественными опухолями печени с подострым синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (n = 34) после операции

Показатель	До операции	Послеоперационный период, сутки					
		1-е	2-е	3–4-е	5–6-е	7–8-е	9–10-е
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	33 ± 0,3	29 ± 0,5*	28 ± 0,6*	26 ± 0,7*	26 ± 1*	27 ± 0,9*	30 ± 1,4*
Протромбиновая активность по Квику, %	92 ± 2,4	69 ± 1,4*	53 ± 2,4*	52 ± 2,1*	50 ± 3,6*	45 ± 2,6*	48 ± 2,9*
Концентрация фибриногена, мг/дл	418 ± 9	207 ± 12*	197 ± 15,1*	145 ± 10,2*	151 ± 11*	121 ± 17*	125 ± 16*
Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, %	80 ± 2,3	68 ± 1,9*	60 ± 2*	67 ± 2,5*	53 ± 3*	54 ± 2,4*	56 ± 3,4*
Антитромбин III, %	82 ± 1,9	61 ± 2,1*	58 ± 1,9*	50 ± 2*	48 ± 1,8*	51 ± 2,3*	54 ± 2,4*
Протеин С, %	76 ± 2,2	58 ± 2,5*	48 ± 2,8*	50 ± 2,8*	52 ± 2,9*	57 ± 2,4*	54 ± 3*
Плазминоген, %	91 ± 2,1	69 ± 2,7*	52 ± 2,7*	55 ± 3*	52 ± 2,8*	55 ± 2,4*	68 ± 2,9*
D-димер, мкг/мл	1,6 ± 0,2	4 ± 0,4*	11 ± 0,5*	12,1 ± 0,9*	13,2 ± 0,7*	12,3 ± 0,6*	14,5 ± 0,8*
Фактор Виллебранда, %	234 ± 6,2	243 ± 8,1	380 ± 13*	415 ± 11*	393 ± 10*	340 ± 12*	300 ± 13,3*

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD)

\*Различия статистически значимы (p < 0,05) по сравнению с дооперационным периодом

признаки печеночной недостаточности – слабость, сонливость, легкие формы желтухи и энцефалопатии, возникшие вследствие недостаточного объема оставшейся части печени. Активность патологического процесса в печени характеризовалась выраженным цитолитическим синдромом: при биохимическом исследовании крови (табл. 3) выявлено повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в среднем в  $8,6 \pm 1,5$  раза и аспаратаминотрансферазы (АСТ) – в  $8,8 \pm 1,9$  раза. Снижение соотношения АСТ/АЛТ до  $0,65 \pm 0,13$  на 3-и и 5-е сутки (в норме коэффициент де Ритиса равен 1,33) может говорить о тяжести поражения клеток печени. Информативным показателем степени повреждения паренхимы печени было повышение билирубина в 2 раза на 1–5-е сутки послеоперационного периода. После расширенных резекций печени достоверно снизилось содержание в крови общего белка и альбумина (в 1,5 раза на 1–5-е сутки после операции) (см. табл. 3).

Выделена группа больных (9 человек) с развитием тяжелой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде. При изучении системы гемостаза у этих пациентов было установлено, что уровень D-димера (20 мкг/мл) и фактор Виллебранда повышались в большей степени,

достоверно отличаясь от показателей пациентов без тяжелой печеночной недостаточности (табл. 4). Одновременно в этой группе больных отмечалось резкое снижение активности факторов протромбинового комплекса, уровня антитромбина III и плазминогена по сравнению с аналогичными показателями больных без тяжелой печеночной недостаточности (p < 0,05). Следовательно, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью наблюдалось снижение протромбиновой активности до 45%, антитромбина III до 44%, плазминогена ниже 50% при высоком уровне D-димера (> 20 мкл/мл) и фактора Виллебранда. Эти показатели можно отнести к гемостазиологическим факторам риска развития тяжелой печеночной недостаточности.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что хирургические вмешательства у больных злокачественными опухолями печени вызывают развитие различных форм синдрома ДВС со значительным повышением маркеров внутрисосудистого свертывания крови на фоне резкого снижения активности факторов протромбинового комплекса, уровня естественных антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы,

**Таблица 3.** Показатели биохимического исследования крови у больных злокачественными опухолями печени с подострым синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (n = 34) после операции

Показатель	Норма	До операции	Послеоперационный период, сутки		
			1-е	3–4-е	5–6-е
АЛТ, ед/мл	< 40	22,9 ± 2,1	344,7 ± 62,2*	198,6 ± 39,8*	88,2 ± 22,5*
АСТ, ед/мл	< 37	27,1 ± 2,07	358 ± 67*	109,1 ± 12,9*	50,8 ± 9,3*
АСТ/АЛТ	1,33	0,87 ± 0,07	1,06 ± 0,06	0,67 ± 0,09	0,65 ± 0,13
Общий билирубин, мкмоль/л	0–20,5	20,3 ± 1,8	49,8 ± 8*	42 ± 10,5*	39,1 ± 4,08*
Общий белок, г/л	60–80	73,8 ± 1,8	49,9 ± 1,8*	51,2 ± 1,02*	52,1 ± 3*
Альбумин, г/л	35–50	41,2 ± 1,1	31,3 ± 1,97*	31 ± 1,3*	27,6 ± 2,9*

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD)

\*Различия статистически значимы (p &lt; 0,05) по сравнению с дооперационным периодом

**Таблица 4.** Показатели системы гемостаза у больных злокачественными опухолями печени с тяжелой печеночной недостаточностью (n = 9)

Показатель	До операции	Послеоперационный период, сутки		
		1-е	3–4-е	5–6-е
Концентрация фибриногена, мг/дл	422 ± 8	177 ± 12 <sup>*,†</sup>	140 ± 15,1*	144 ± 10,2*
Протромбиновая активность по Квику, %	82 ± 4	49 ± 1 <sup>*,†</sup>	45 ± 2,1 <sup>*,†</sup>	47 ± 2,9*
Антитромбин III, %	78 ± 2,3	49 ± 2,3 <sup>*,†</sup>	44 ± 1,8 <sup>*,†</sup>	48 ± 2,6*
Плазминоген, %	85 ± 3	39 ± 2,7 <sup>*,†</sup>	46 ± 2,6 <sup>*,†</sup>	52 ± 3,1*
D-димер, мкг/мл	2,1 ± 0,9	20 ± 1,8 <sup>*,†</sup>	20 ± 2,8 <sup>*,†</sup>	20 ± 3 <sup>*,†</sup>
Фактор Виллебранда, %	240 ± 6,9	425 ± 8,1 <sup>*,†</sup>	442 ± 18,2*	540 ± 14,2 <sup>*,†</sup>

\*Различия статистически значимы (p &lt; 0,05) по сравнению с дооперационным периодом

†Различия статистически значимы (p &lt; 0,05) по сравнению с показателями пациентов без тяжелой печеночной недостаточности

защищающих организм от тромбообразования, что согласуется с данными литературы [19, 20]. Поскольку применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с концентратом антитромбина III и свежезамороженной плазмой у больных с тромбозами вен снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, приводит к восстановлению факторов свертывания, этот метод лечения тромботических осложнений у онкологических больных представляется

**Конфликт интересов**

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи и не несут ответственности за наличие и содержание рекламных материалов, размещенных на страницах журнала.

эффективным и адекватным. К гемостазиологическим факторам риска развития тяжелой печеночной недостаточности можно отнести повышение уровня D-димера, фактора Виллебранда на фоне резкого снижения протромбиновой активности, содержания антитромбина III и уровня плазминогена. Их своевременная диагностика и коррекция позволяют улучшить результаты хирургического лечения больных вторичными злокачественными опухолями печени. ☞

**Литература**

- Патютко ЮИ, Котельников АГ, Мамонтов КГ, Пономаренко АА, Лазарев АФ. Непосредственные результаты резекций печени по поводу метастазов колоректального рака. Онкологическая колопроктология. 2014;(1):14–20.
- Патютко ЮИ, Сагайдак ИВ, Котельников АГ, Поляков АН, Чучуев ЕС, Пылев АЛ, Чистякова ОВ, Шишкина НА. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(2):9–17.





3. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301. doi: 10.2147/CLEP.S34285.
4. Патютко ЮИ, Пылев АЛ, Сагайдак ИВ, Котельников АГ, Подлужный ДВ, Поляков АН, Абгарян МГ, Чучуев ЕС, Гахраманов АД, Шишкина НА, Агафонова МГ. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;15(3):39–47.
5. Чиссов ВИ, Бутенко АВ, Вашакмадзе ЛА, Сидоров ДВ, Гришин НА, Ложкин МВ, Степанов СО, Хомьяков ВМ, Швейкин АО, Гуц ОВ. Хирургическое лечение первичного и метастатического рака печени. *Российский онкологический журнал*. 2010;(5):8–12.
6. Sato T, Yasui A, Kondo S, Kato M, Kameoka N, Nimura Y. Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. *Surg Today*. 1996;26(9):688–93.
7. Sato Y, Koyama S, Tsukada K, Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg Today*. 1997;27(6):518–26.
8. Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M. Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World J Surg*. 1994;18(1):143–9.
9. Huang ZQ, Xu LN, Yang T, Zhang WZ, Huang XQ, Cai SW, Zhang AQ, Feng YQ, Zhou NX, Dong JH. Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(19):2268–77.
10. Вишневецкий ВА, Кубышкин ВА, Чжао АВ, Икрамов РЗ. Операции на печени. М.: Миклош; 2003. 157 с.
11. Патютко ЮИ. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина; 2005. 312 с.
12. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002;236(4):397–406. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
13. Герок В, Блюм ХЕ. Заболевания печени и желчевыводящей системы. Пер. с нем. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 200 с.
14. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824–8. doi: 10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e.
15. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28(6):767–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x.
16. Meijer C, Wiezer MJ, Hack CE, Boelens PG, Wedel NI, Meijer S, Nijveldt RJ, Stadius Muller MG, Wiggers T, Zoetmulder FA, Borel Rinkes IH, Cuesta MA, Gouma DJ, van de Velde CJ, Tilanus HW, Scotté M, Thijs LG, van Leeuwen PA. Coagulopathy following major liver resection: the effect of rBPI21 and the role of decreased synthesis of regulating proteins by the liver. *Shock*. 2001;15(4):261–71.
17. Amin C, Mackman N, Key NS. Microparticles and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(3–4):177–83. doi: 10.1159/000175155.
18. Magnus N, D'Asti E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S1–9. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
19. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Yoshikawa Y, Ogura H, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Design and evaluation of New Unified Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(2):153–60. doi: 10.1177/1076029615591169.
20. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.

## References

1. Patyutko Yul, Kotel'nikov AG, Mamontov KG, Ponomarenko AA, Lazarev AF. Neposredstvennye rezul'taty rezektsiy pecheni po povodu metastazov kolorekta'nogo raka [Immediate results of hepatectomy for metastatic colorectal cancer]. *Onkologicheskaya koloproktologiya [Oncological Coloproctology]*. 2014;(1):14–20 (in Russian).
2. Patyutko Yul, Sagaydak IV, Kotel'nikov AG, Polyakov AN, Chuchuev ES, Pylev AL, Chistyakova OV, Shishkina NA. Rezektsiya pecheni: sovremennye tekhnologii pri opukholevom porazhenii [Liver resection: current technologies for cancer]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2010;15(2):9–17 (in Russian).
3. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301. doi: 10.2147/CLEP.S34285.
4. Patyutko Yul, Pylev AL, Sagaydak IV, Kotel'nikov AG, Podluzhnyy DV, Polyakov AN, Abgaryan MG, Chuchuev ES, Gakhramanov AD, Shishkina NA, Agafonova MG. Desyatiletnyaya vyzhivaemost' bol'nykh zlokachestvennymi opukholyami pecheni posle khirurgicheskogo lecheniya [Ten-years survival after surgical management of the liver malignancies]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*. 2010;15(3):39–47 (in Russian).
5. Chissov VI, Butenko AV, Vashakmadze LA, Sidorov DV, Grishin NA, Lozhkin MV, Stepanov SO, Khomyakov VM, Shveykin AO, Guts OV. Khirurgicheskoe lechenie pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni [Surgical treatment for primary and metastatic tumors of the liver]. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Oncology]*. 2010;(5):8–12 (in Russian).
6. Sato T, Yasui A, Kondo S, Kato M, Kameoka N, Nimura Y. Changes in liver blood flow after hepatectomy in conscious dogs. *Surg Today*. 1996;26(9):688–93.
7. Sato Y, Koyama S, Tsukada K, Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg Today*. 1997;27(6):518–26.
8. Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M. Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World J Surg*. 1994;18(1):143–9.
9. Huang ZQ, Xu LN, Yang T, Zhang WZ, Huang XQ, Cai SW, Zhang AQ, Feng YQ, Zhou NX, Dong JH. Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(19):2268–77.
10. Vishnevskiy VA, Kubyshekin VA, Chzhao AV, Ikrarov RZ. Operatsii na pecheni [Liver surgery]. Moscow: Miklosh; 2003. 157 p. (in Russian).
11. Patyutko Yul. Khirurgicheskoe lechenie zlokachestvennykh opukholey pecheni [Surgical treatment for hepatic malignancies]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. 312 p. (in Russian).
12. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative



outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236(4):397–406. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.

13. Gerok W, Blum HE. *Krankheiten der Leber und des biliären Systems.* Stuttgart – New York: Schattauer Verlag; 2007 (in German).
14. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242(6):824–8. doi: 10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e.
15. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and

treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x.

16. Meijer C, Wiezer MJ, Hack CE, Boelens PG, Wedel NI, Meijer S, Nijveldt RJ, Stadius Muller MG, Wiggers T, Zoetmulder FA, Borel Rinkes IH, Cuesta MA, Gouma DJ, van de Velde CJ, Tilanus HW, Scotté M, Thijs LG, van Leeuwen PA. Coagulopathy following major liver resection: the effect of rBPI21 and the role of decreased synthesis of regulating proteins by the liver. *Shock.* 2001;15(4):261–71.
17. Amin C, Mackman N, Key NS. Microparticles and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3–4):177–83. doi: 10.1159/000175155.
18. Magnus N, D'Asti E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the coagulation system – forces

that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S1–9. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.

19. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Yoshikawa Y, Ogura H, Shimazu T, Hamasaki T, Fujimi S. Design and evaluation of New Unified Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22(2):153–60. doi: 10.1177/1076029615591169.
20. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care.* 2014;2(1):15. doi: 10.1186/2052-0492-2-15.

## Disseminated intravascular coagulation syndrome in surgical treatment of patients with liver malignancies

Somonova O.V.<sup>1</sup> • Elizarova A.L.<sup>1</sup> • Matveeva I.I.<sup>1</sup>

**Rationale:** Extended resections or extended lobectomies are the most common types of surgical interventions in patients with liver malignancies, and they are associated with serious post-operative complications. **Aim:** To characterize the role of hemostasis abnormalities in the pathophysiology of post-operative hepatic insufficiency, as well as that of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with liver malignancies. **Materials and methods:** One hundred and twenty patients with liver malignancies were recruited into the study (20 patients with primary hepatic tumors and 100 with colorectal cancer and liver metastases). Extended liver resections (right and left simple and extended lobectomies, both simple and extended) were performed in 100 (84%) of patients; multi-segmental liver resections, in 20 (16%). Assessment of hemostasis was done pre-operatively and at days 1 to 20 after surgery (hemostasis analyzer system STA-R Evolution and Chrono-log aggregometer). **Results:** After surgical intervention in the liver, subacute disseminated intravascular coagulation (DIC) was found in 34 patients. It was most common (65%) after the

right lobectomy and was associated with a decrease in fibrinogen levels to 121 mg/dL ( $p < 0.01$ ), prothrombin complex factors, to 45% ( $p < 0.05$ ), antithrombin III to 48% ( $p < 0.05$ ), with a significant increase in D dimer levels of up to 14.5 mcg/mL ( $p < 0.05$ ). Twelve patients with subacute DIC developed deep venous thrombosis of the lower extremities, and 9 patients had severe hepatic insufficiency. Patients with severe hepatic insufficiency had a statistically significant decrease in prothrombin activity to 45% ( $p < 0.05$ ), antithrombin III to 44%, plasminogen < 50%, with high D dimer ( $> 20$  mcl/mL) and von Willebrand factor levels. **Conclusion:** Surgical interventions in patients with liver malignancy may lead to the development of DIC. Early diagnosis and correction of hemostasis-related risk factors of hepatic insufficiency allows for improvement of the results of surgery in patients with secondary hepatic malignancies.

**Key words:** liver resection, hemostasis system, hepatic insufficiency

**Somonova Oksana V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>  
✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 28 90.  
E-mail: somonova@mail.ru

**Elizarova Anna L.** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

**Matveeva Irina I.** – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation



# Солитарная фиброзная опухоль орбиты у больной нейрофиброматозом I типа и раком тела матки

Гришина Е.Е.<sup>1</sup> • Казанцева И.А.<sup>1</sup> • Рябцева А.А.<sup>1</sup> • Степанова Е.А.<sup>1</sup>

**Гришина Елена Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. офтальмологического отделения<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (905) 703 18 63.  
 E-mail: eyelena@mail.ru

**Казанцева Ирина Александровна** – д-р мед. наук, руководитель патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Рябцева Алла Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель офтальмологического отделения<sup>1</sup>

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Представлено редкое сочетание солитарной фиброзной опухоли орбиты и рака тела матки у больной нейрофиброматозом I типа. У больной 77 лет в течение 2 лет развился левосторонний безболезненный экзофтальм и снизилась острота зрения левого глаза. В возрасте 20 лет ей был установлен диагноз нейрофиброматоза I типа. Полгода назад перенесла гистероовариоэктомию по поводу аденокарциномы матки. Острота зрения левого глаза снижена до 0,3, внутриглазное давление повышено до 30 мм рт. ст. Отмечался левосторонний экзофтальм в 13 мм со смещением глаза книзу и латерально на 40°. Резко затруднена репозиция левого глаза. Его подвижность была ограничена во всех направлениях. При офтальмоскопии выявлена деколорация диска зрительного нерва, «стусеванность» его внутренней границы. Больной была произведена трансконъюнктивальная орбитотомия, в ходе которой удалено три инкапсулированных узла опухоли. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях удаленного материала выявлена

солитарная фиброзная опухоль левой орбиты с неопределенным потенциалом злокачественности. В послеоперационном периоде острота зрения левого глаза 0,2. Экзофтальма нет, положение левого глаза правильное. Имелось незначительное ограничение подвижности левого глаза влево и вправо. Рентгеноконтрастная томография подтвердила радикальное удаление опухоли. **Заключение.** Солитарная фиброзная опухоль – редкая опухоль орбиты. Тем не менее она должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд веретенноклеточных опухолей орбиты. Необходимо стремиться удалять опухоль наименее травматичным орбитальным доступом. Рецидивирующий характер опухоли определяет целесообразность длительного динамического наблюдения за больными после удаления солитарной фиброзной опухоли орбиты.

**Ключевые слова:** солитарная фиброзная опухоль орбиты, гемангиоперицитомы орбиты

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-647-651

**В** одном организме возможно развитие нескольких опухолей различного гистогенеза. Если самостоятельно возникает несколько злокачественных опухолей и ни одна из них не является метастазом другой опухоли, то такое состояние определяют как первично-множественные злокачественные опухоли. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные органы (молочные железы, легкие и др.), а также мультицентрически один орган [1–4].

Нередко опухоли различного гистогенеза, в том числе доброкачественные, возникают на фоне системного поражения, например,

у больных нейрофиброматозом [5, 6]. Однако в орбите у больных нейрофиброматозом чаще развивается солитарный узел нейрофибромы [7].

При появлении у больных злокачественными опухолями образования в полости орбиты возникает подозрение на орбитальный метастаз. Орбитальные метастазы составляют около 15% от всех злокачественных опухолей орбиты [8, 9].

Учитывая редкость солитарной фиброзной опухоли орбиты, трудности ее клинической, морфологической диагностики, а также дифференциальной диагностики, приводим собственное наблюдение из практики. Особенность нашего клинического случая – в сочетании редкой

орбитальной опухоли – солитарной фиброзной опухоли – и рака тела матки у больной нейрофиброматозом I типа.

### Клиническое наблюдение

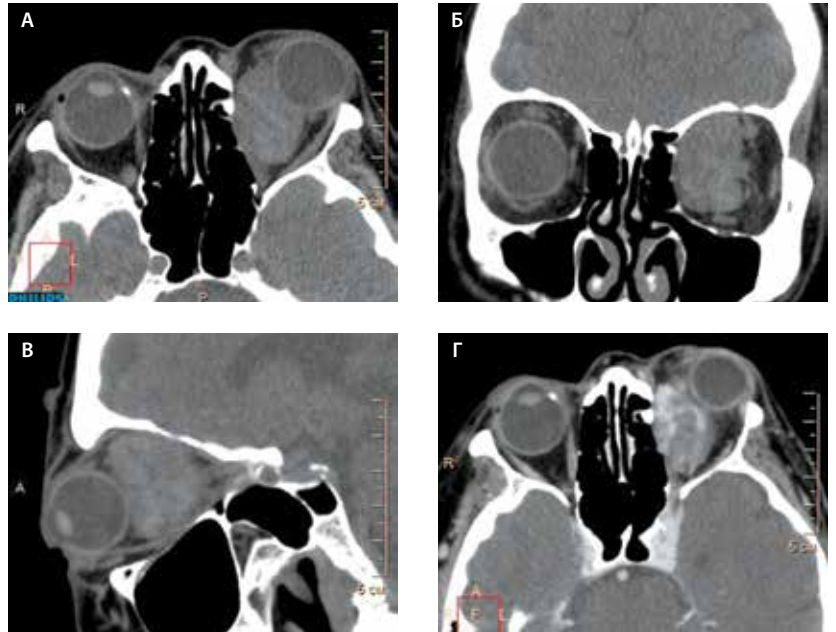
Больная Г. 77 лет обратилась с жалобами на снижение зрения левого глаза, левосторонний безболезненный экзофтальм. Со слов больной, левосторонний экзофтальм появился около 2 лет назад, в последние 3 месяца он резко увеличился, и снизилась острота зрения левого глаза.

С детства отмечает кожные и подкожные образования. В возрасте 20 лет ей был установлен диагноз нейрофиброматоза I типа. Полгода назад перенесла гистероовариоэктомию по поводу аденокарциномы матки. В настоящее время признаков продолженного роста опухоли или метастазирования нет.

При офтальмологическом обследовании острота зрения левого глаза с миопической коррекцией снижена до 0,3. Острота зрения правого глаза незначительно снижена за счет начальной возрастной катаракты. Внутриглазное давление левого глаза составляло 30 мм рт. ст. по Маклакову. Внутриглазное давление правого глаза в пределах нормы. Отмечался левосторонний экзофтальм в 13 мм со смещением глаза книзу и латерально на 40°. Резко затруднена репозиция левого глаза. Его подвижность была ограничена во всех направлениях. При офтальмоскопии выявлена деколорация диска зрительного нерва, «стушеванность» его внутренней границы. В верхневнутреннем отделе глазного дна видны косо идущие складки сетчатки и хориоидеи за счет деформации глаза опухолью.

Рентгеноконтрастная томография выполнена по стандартизованному протоколу. В левой орбите визуализировалось большое дополнительное образование, занимающее медиальные отделы орбиты внутри конуса, образованного мышцами, прилегающее к наружному контуру медиальной полуокружности глазного яблока, верхней и медиальной стенкам орбиты. Верхняя, нижняя и медиальная прямые мышцы орбиты смещены в сторону соответствующих стенок. Костной деструкции не выявлено. Контур глазного яблока и зрительного нерва – четкие и ровные. Зрительный нерв смещен латерально, прослеживался на всем протяжении (рис. 1А, Б, В). После внутривенного болюсного введения низкоосмолярного контрастного препарата определялось неравномерное контрастирование образования с наличием ярких «пятен» контрастного препарата в латеральных отделах (рис. 1Г). Размеры опухоли – 3,5 × 3,5 × 3,3 см.

Таким образом, во внутреннем хирургическом пространстве левой орбиты имелась гигантская опухоль с четкими контурами, неравномерно накапливающая контраст. Опухоль сдавливала глаз и зрительный нерв.



**Рис. 1.** Компьютерная томография орбит, мягкотканное окно. Выявляется большая опухоль левой орбиты, не достигающая орбитального конуса: **А** – аксиальный скан; **Б** – фронтальная; **В** – сагиттальная реконструкции бесконтрастного исследования; **Г** – после внутривенного контрастного усиления отмечается неравномерное накопление контрастного препарата



**Рис. 2.** Внешний вид удаленной опухоли

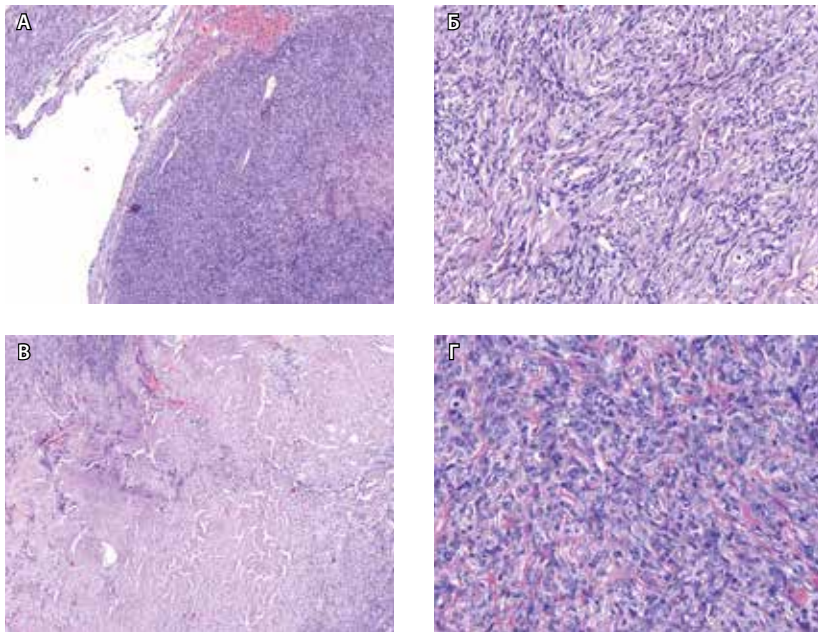
С целью сохранения остаточных зрительных функций и для уточнения характера опухоли было принято решение о трансконъюнктивальной орбитотомии и локальной эксцизии опухоли. Образование плотной консистенции бледно-розового цвета с наличием сосудов на поверхности было удалено тремя инкапсулированными узлами (рис. 2).

Гистологическому исследованию подвергнуты три инкапсулированных узла опухоли – «старый» узел и два более «молодых» (рис. 3А). При детальном исследовании выявлена типичная структура солитарной фиброзной опухоли, представленная гиалинизирующимися пучками веретенообразных клеток с перитцитарной компоновкой (рис. 3Б). В области «старого» узла определялся фиброз и гиалиноз опухоли с началом петрификации (рис. 3В). Более «молодые» узлы опухоли характеризовались высокой клеточностью, умеренным клеточным полиморфизмом, укрупнением ядер клеток (рис. 3Г). При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия CD 34.

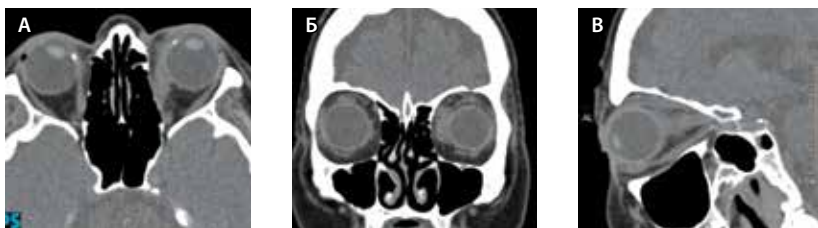
На основании данных клинического обследования, рентгенологической картины, результатов морфологического и иммуногистохимического исследований был установлен диагноз солитарной фиброзной опухоли орбиты.

Через 2 недели после операции острота зрения левого глаза с коррекцией составляла 0,2. Внутриглазное давление левого глаза – 19 мм рт. ст. Выстояние





**Рис. 3.** Гистологическая картина опухоли: **А** – четкая граница инкапсулированного узла опухоли (окраска гематоксилином и эозином;  $\times 40$ ); **Б** – типичная структура диагноза солитарной фиброзной опухоли, представленная гиалинизирующимися пучками веретенообразных клеток с перипицитарной компоновкой (окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$ ); **В** – фиброз и гиалиноз опухолевого узла с началом петрификации, более «старый» узел (окраска гематоксилином и эозином;  $\times 100$ ); **Г** – участок более «молодого» узла, видна высокая клеточность, умеренный клеточный полиморфизм, укрупнение ядер (окраска гематоксилином и эозином;  $\times 400$ )



**Рис. 4.** Компьютерная томография орбит после оперативного лечения, мягкотканное окно (**А** – аксиальный скан, **Б** – фронтальная, **В** – сагиттальная реконструкции контрольного бесконтрастного исследования после оперативного лечения): отмечается утолщение медиальной прямой мышцы левой орбиты, уплотнение орбитальной клетчатки в медиальных отделах. Образование не определяется, глазное яблоко занимает правильное положение в орбите, ход зрительного нерва не отклонен

глаз одинаковое, левостороннего экзофтальма нет. Репозиция левого глаза свободна, положение левого глаза в орбите правильное. Имелось незначительное ограничение подвижности левого глаза влево и вправо. На компьютерных томограммах, выполненных на 7-е сутки после операции, образование в левой орбите не определялось. Отмечалось утолщение медиальной прямой мышцы, уплотнение орбитальной клетчатки в медиальных отделах левой орбиты. Левое глазное яблоко занимало правильное положение в орбите, ход

зрительного нерва не отклонен (рис. 4А, Б, В). Срок наблюдения за больной составил 1 год. Признаков рецидива опухоли левой орбиты нет.

### Обсуждение

У больной раком тела матки можно было предположить орбитальный метастаз. Однако относительно медленные темпы роста опухоли, ее локализация в области мышечной воронки, ровные контуры образования при рентгеноконтрастной томографии не были характерными для метастатической опухоли орбиты. У больной нейрофиброматозом можно было ожидать развитие нейрофибромы орбиты. Тем не менее при гистологическом исследовании удаленного материала была выявлена другая редкая веретенноклеточная опухоль орбиты с гемангиоперицитарной дифференцировкой, которая определена как солитарная фиброзная опухоль.

Солитарная фиброзная опухоль (другое название – гемангиоперицитома) состоит из мезенхимальных клеток, дифференцирующихся в перипициту и фибробласты. Это редкое новообразование, встречающееся практически в любом месте организма, но чаще всего развивающееся в плевре, средостении и легких [10–13]. Впервые опухоль описана в плевре еще в 1870 г. [14]. Но первое упоминание о поражении орбиты относится лишь к 1994 г. [15]. С тех пор описаны не более 100 случаев солитарной фиброзной опухоли орбиты. Предположительно, солитарная фиброзная опухоль орбиты скрывалась под видом других веретенноклеточных опухолей. Ее диагностика стала возможна с широким внедрением в практику иммуногистохимических исследований [16]. Иммунофенотип солитарной фиброзной опухоли характеризуется выраженной экспрессией CD34, виментина, bcl-2, CD99, тогда как выявление других маркеров (S-100, десмин, гладкомышечный актин) встречается лишь в немногочисленных клетках в части наблюдений.

Существует мнение, что солитарная фиброзная опухоль встречается значительно чаще, чем сегодня диагностируется, и должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд опухолей орбиты [17].

Около 10% экстраплевральных солитарных фиброзных опухолей имеют черты атипии, дают локальные рецидивы. Из них в 5% случаев развиваются отдаленные метастазы. Плохим прогностическим признаком считаются размеры опухоли более 10 см, высокая клеточность, атипия, участки некроза и более 4 митозов на 10 репрезентативных полей зрения. Солитарные фиброзные опухоли орбиты редко озлокачиваются, но часто рецидивируют [17, 18].



В нашем наблюдении, наряду с преобладанием структур доброкачественной (фиброзирующей) солитарной фиброзной опухоли, имеются фокусы узловатой пролиферации с признаками атипии и высокой клеточностью. Целесообразно расценить ее как новообразование с неопределенным потенциалом злокачественности.

Учитывая рецидивирующий характер заболевания, опухоль необходимо удалить радикально. Ряд авторов предлагает транскраниальный доступ к орбитальной солитарной фиброзной опухоли [19]. Наш опыт подтверждает возможность удаления гигантской солитарной фиброзной опухоли орбиты трансконъюнктивальным путем.

## Заключение

Солитарная фиброзная опухоль должна быть включена в дифференциально-диагностический ряд опухолей орбиты. Для установления диагноза солитарной фиброзной опухоли необходимо проводить морфологическое и иммуногистохимическое исследования. Возможность удаления новообразования больших размеров орбитальным путем диктует необходимость крайне взвешенно относиться к транскраниальному доступу как травматичному и сопряженному с осложнениями. Рецидивирующий характер опухоли определяет целесообразность длительного динамического наблюдения за больными после ее удаления. ☺

## Литература

- Максимов СЯ. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы. Практическая онкология. 2009;10(2):117–23.
- Сидоренко ЮС, Шелякина ТВ, Титова ЕВ, Гагашева ЗМ. Проблемы первично-множественных процессов у больных раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2010;(1):18–22.
- Liu Z, Liu C, Guo W, Li S, Bai O. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors. PLoS One. 2015;10(5):e0125754. doi: 10.1371/journal.pone.0125754.
- Salem A, Abu-Hijliah R, Abdelrahman F, Turfa R, Amarin R, Farah N, Sughayer M, Almousa A, Khader J. Multiple primary malignancies: analysis of 23 patients with at least three tumors. J Gastrointest Cancer. 2012;43(3):437–43. doi: 10.1007/s12029-011-9296-7.
- Chen YY, Peng FS, Lin HH, Hsiao SM. Gastrointestinal stromal tumor mimicking ovarian malignancy in a woman with type I neurofibromatosis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(3):330–1. doi: 10.1016/j.tjog.2014.06.004.
- Giovannoni I, Callea F, Boldrini R, Inserra A, Cozza R, Francalanci P. Malignant pheochromocytoma in a 16-year-old patient with neurofibromatosis type 1. Pediatr Dev Pathol. 2014;17(2):126–9. doi: 10.2350/13-10-1397-CR.1.
- Бровкина АФ. Болезни орбиты. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. 256 с.
- Гришина ЕЕ. Метастатическое поражение органа зрения. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2001;(1):15–7.
- Гришина ЕЕ. Метастазы солидных опухолей в орбиту. Трудности диагностики (разбор клинических случаев). Альманах клинической медицины. 2015;41:103–9. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109.
- Леенман ЕЕ, Попов СД, Двораковская ИВ, Арсеньев АИ, Пожарисский КМ. Солитарная фиброзная опухоль: морфологический и иммуногистохимический анализ. Вопросы онкологии. 2006;52(6):624–32.
- Павлов КА, Дубова ЕА, Щеголев АИ, Кармазановский ГГ. Солитарная фиброзная опухоль плевры. Диагностическая интервенционная радиология. 2008;2(4):103–11.
- Granville L, Laga AC, Allen TC, Dishop M, Roggli VL, Churg A, Zander DS, Cagle PT. Review and update of uncommon primary pleural tumors: a practical approach to diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2005;129(11):1428–43. doi: 10.1043/1543-2165(2005)129[1428:RAUOUP]2.0.CO;2.
- Robinson LA. Solitary fibrous tumor of the pleura. Cancer Control. 2006;13(4):264–9.
- Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulirte Tuberkel). Arch Heilk (Leipzig). 1870;11:497.
- Westra WH, Gerald WL, Rosai J. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. Am J Surg Pathol. 1994;18(10):992–8.
- Tenekeci G, Sari A, Vayisoglu Y, Serin O. Giant Solitary Fibrous Tumor of Orbit. J Craniofac Surg. 2015;26(5):e390–2. doi: 10.1097/SCS.0000000000001868.
- Bernardini FP, de Conciliis C, Schneider S, Kersten RC, Kulwin DR. Solitary fibrous tumor of the orbit: is it rare? Report of a case series and review of the literature. Ophthalmology. 2003;110(7):1442–8. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00459-7.
- Furusato E, Valenzuela IA, Fanburg-Smith JC, Auerbach A, Furusato B, Cameron JD, Rushing EJ. Orbital solitary fibrous tumor: encompassing terminology for hemangiopericytoma, giant cell angiofibroma, and fibrous histiocytoma of the orbit: reappraisal of 41 cases. Hum Pathol. 2011;42(1):120–8. doi: 10.1016/j.humpath.2010.05.021.
- Ha JK, Park BJ, Kim YH, Lim YJ. Orbital solitary fibrous tumor: a case report and diagnostic clues. J Korean Neurosurg Soc. 2009;46(1):77–80. doi: 10.3340/jkns.2009.46.1.77.
- Maksimov SYa. Pervichno-mnozhestvennyye opukholi organov reproduktivnoy sistemy [Primary multiple tumors of the reproductive system]. Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology]. 2009;10(2):117–23 (in Russian).
- Sidorenko YuS, Shelyakina TV, Titova EV, Gagasheva ZM. Problemy pervichno-mnozhestvennykh protsessov u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy [Problems related to primary-multiple tumors in breast cancer patients]. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal [Siberian Journal of Oncology]. 2010;(1):18–22 (in Russian).
- Liu Z, Liu C, Guo W, Li S, Bai O. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors. PLoS One. 2015;10(5):e0125754. doi: 10.1371/journal.pone.0125754.
- Salem A, Abu-Hijliah R, Abdelrahman F, Turfa R, Amarin R, Farah N, Sughayer M, Almousa A, Khader J. Multiple primary malignancies: analysis of 23 patients with at least three tumors. J Gastrointest Cancer. 2012;43(3):437–43. doi: 10.1007/s12029-011-9296-7.
- Chen YY, Peng FS, Lin HH, Hsiao SM. Gastrointestinal stromal tumor mimicking ovarian malignancy in a woman with type I neurofibromatosis.



- sis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(3):330–1. doi: 10.1016/j.tjog.2014.06.004.
6. Giovannoni I, Callea F, Boldrini R, Inserra A, Cozza R, Francalanci P. Malignant pheochromocytoma in a 16-year-old patient with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(2):126–9. doi: 10.2350/13-10-1397-CR.1.
  7. Brovkina AF. Bolezni orbity [Orbital disorders]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. 256 p. (in Russian).
  8. Grishina EE. Metastaticheskoe porazhenie organa zreniya [Metastatic involvement of the eye]. *RMZh «Klinicheskaya oftalmologiya» [RMJ Clinical Ophthalmology].* 2001;(1):15–7 (in Russian).
  9. Grishina EE. Metastazy solidnykh opukholey v orbitu. Trudnosti diagnostiki (razbor klinicheskikh sluchaev) [Orbital metastases of solid tumors. Diagnostic problems]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2015;41:103–9 (in Russian). doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-103-109.
  10. Leenman EE, Popov SD, Dvorakovskaya IV, Arsen'ev AI, Pozharisskiy KM. Solitarnaya fibroznaya opukhol': morfologicheskii i immunogistokhimicheskiy analiz [Solitary fibrous tumor: a clinico-morphological and immuno-histochemical study]. *Voprosy onkologii [Problems in Oncology].* 2006;52(6):624–32 (in Russian).
  11. Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI, Karmazanovskiy GG. Solitarnaya fibroznaya opukhol' plevry [Solitary fibrous pleural tumor]. *Diagnosticheskaya intervensionnaya radiologiya [Diagnostic and Interventional Radiology].* 2008;2(4):103–11 (in Russian).
  12. Granville L, Laga AC, Allen TC, Dishop M, Roggli VL, Churg A, Zander DS, Cagle PT. Review and update of uncommon primary pleural tumors: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(11):1428–43. doi: 10.1043/1543-2165(2005)129[1428:RAUOUP]2.0.CO;2.
  13. Robinson LA. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Cancer Control.* 2006;13(4):264–9.
  14. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulirte Tuberkel). *Arch Heilk (Leipzig).* 1870;11:497.
  15. Westra WH, Gerald WL, Rosai J. Solitary fibrous tumor. Consistent CD34 immunoreactivity and occurrence in the orbit. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(10):992–8.
  16. Tenekeci G, Sari A, Vayisoglu Y, Serin O. Giant Solitary Fibrous Tumor of Orbit. *J Craniofac Surg.* 2015;26(5):e390–2. doi: 10.1097/SCS.0000000000001868.
  17. Bernardini FP, de Conciliis C, Schneider S, Kersten RC, Kulwin DR. Solitary fibrous tumor of the orbit: is it rare? Report of a case series and review of the literature. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1442–8. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00459-7.
  18. Furusato E, Valenzuela IA, Fanburg-Smith JC, Auerbach A, Furusato B, Cameron JD, Rushing EJ. Orbital solitary fibrous tumor: encompassing terminology for hemangiopericytoma, giant cell angiofibroma, and fibrous histiocytoma of the orbit: reappraisal of 41 cases. *Hum Pathol.* 2011;42(1):120–8. doi: 10.1016/j.humpath.2010.05.021.
  19. Ha JK, Park BJ, Kim YH, Lim YJ. Orbital solitary fibrous tumor: a case report and diagnostic clues. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46(1):77–80. doi: 10.3340/jkns.2009.46.1.77.

## A solitary fibrous orbital tumor in a patient with neurofibromatosis and an uterine carcinoma

Grishina E.E.<sup>1</sup> • Kazantseva I.A.<sup>1</sup> • Ryabtseva A.A.<sup>1</sup> • Stepanova E.A.<sup>1</sup>

We present a rare combination of a solitary fibrous orbital tumor and uterine cancer in a female patient with type I neurofibromatosis. This 77-year old patient developed a left painless exophthalmos within 2 years and decreased visual acuity of the left eye. At the age of 20 she was diagnosed with type I neurofibromatosis. Half a year ago she underwent hysterectomy due to uterine adenocarcinoma. The visual acuity of her left eye was decreased to 0.3, with an increase of intraocular pressure to 30 mm Hg. She had a 13-mm left-sided exophthalmos with misplacement of the eye downwards and laterally at 40°. Reposition of the left eye was severely impaired, with limitation of the eye movements to all directions. Ophthalmoscopy showed optic disc discoloration and blunting of its inner border. The patient underwent trans-conjunctival orbitotomy, with removal of three encapsulated tumor nodules. Histological and immunochemical studies of the

removed tissue identified solitary fibrous tumor of the left orbit with an undetermined malignant potential. In the post-operative period, visual acuity of the left eye was 0.2, with no exophthalmos and right position of the eye. There was a non-significant limitation of the left eye movement to the left and to the right. X-ray computed tomography confirmed radical tumor excision. **Conclusion:** Solitary fibrous tumor is a rare orbital neoplasm. Nevertheless, it should be included into the differential diagnosis list of spin-cell orbital tumors. It is necessary to aim at tumor removal through the least traumatic orbital access. Relapsing course of the tumor is the rationale for a long-term follow-up of patients after removal of solitary fibrous orbital tumor.

**Key words:** solitary fibrous orbital tumor, orbital haemangiopericytoma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-647-651

**Grishina Elena E.** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Ophthalmology<sup>1</sup>  
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63.  
E-mail: eyelena@mail.ru

**Kazantseva Irina A.** – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Ryabtseva Alla A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ophthalmology<sup>1</sup>

**Stepanova Elena A.** – MD, PhD, Roentgenologist, Department of X-ray Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Журнал  
«Альманах клинической медицины»  
теперь доступен на сайте:

[almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)

#### Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

#### Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете