

REFERENCES

- Shiryayev S.V., Dolgushin B.I., Khmelev A.V. Perspectives of clinical application PET/CT in oncology. *Meditcinskaya fizika*. 2005; 2: 77–83. (in Russian)
- Dolgushin B. I., Tyurin I. E., Luk'yanchenko A. B., Medvedeva B. M., Dronova E. L., Shima Vol'fgan, Ringl Gel'mut. Guidelines of CT and MRI in oncology using intravenous contrast enhancement. *Luhevaya diagnostika i terapiya*. 2010; 4: 88–100. (in Russian)
- WHO Handbook for Reporting results of Cancer Treatment*. Geneva: World Health Organization; 1979.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 205–16.
- Verweij J., Therasse P., Eisenhauer. Ed. Cancer clinical trial outcomes: any progress in tumour-size assessment? *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 225–7.
- Bogaerts J., Ford R., Sargent D. et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45(2): 248–60.
- James K., Eisenhauer E., Christian M. et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional vs bidimensional measurement. *J. Natl Cancer Inst*. 1999; 91(6): 523–8.
- Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med*. 2009; 50 (5, Suppl.).
- Benjamin R.S., Choi H., Macapinlac H.A. et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 1760–4.
- Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 1753–9.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 378–90.
- Vossen J.A., Buijs M., Kamel I.R. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech. Vasc. Interv. Radiol*. 2006; 9(3): 125–32.
- Llovet J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl Cancer Inst*. 2008; 100(10): 698–711.
- Forner A., Ayuso C., Varella M. et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009; 115: 616–23.
- Jochelson M., Mauch P., Balikian J., Rosenthal D., Canellos G. The significance of the residual mediastinal mass in the treated Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol*. 1985; 3: 637–40.
- Israel O., Mor M., Epelbaum R. et al. Clinical pretreatment risk factors and Ga-67 scintigraphy early during treatment for prediction of outcome of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002; 94: 873–8.
- MacManus M.P., Hicks R.J., Matthews J.P., Wirth A., Rischin D., Ball D.L. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer*. 2005; 49: 95–108.
- Duong C.P., Hicks R.J., Weih L. et al. FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag*. 2006; 33: 770–8.
- Young H., Baum R., Cremerius U. et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer*. 1999; 35: 1773–82.
- Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S., Mottaghy F.M., Dietlein M., Guermazi A. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25: 571–8.

Поступила 24.03.14
Received 24.03.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.38-006.325-092:612.6.05]:577.21.08

Шахпазян Н.К., Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б. Е., Мехеда Л.В., Давыдов М.И.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПСЕВДОМИКСОМЫ БРЮШИНЫ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

В статье проведен анализ современных молекулярно-генетических особенностей псевдомиксомы брюшины с целью поиска возможного источника и причины развития болезни, определения основных факторов опухолевого роста, а также выявления путей улучшения современных методов лечения.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; иммуногистохимическое исследование.

MOLECULAR GENETIC FEATURES OF PERITONEAL PSEUDOMYXOMA

Shahpazyan N.K., Abdullayev A.G., Polotskiy B. E., Mekheda L.V., Davydov M. I.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

The article analyzes the modern molecular genetic features pseudomyxoma of the peritoneum in order to find a possible source and causes of disease, identify the factors of tumor growth, as well as identification of ways to improve current treatments.

Key words: pseudomyxoma of the peritoneum; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; immunohistochemical study.

Псевдомиксому брюшины (*Pseudomyxoma peritonei*, далее — ПМБ) можно представить как своеобразный паранеопластический синдром, сопровождающий ряд муцинозных опухолей (см. рисунок). Следует заметить, что ПМБ — редкий синдром и часто исследователи ограничены небольшими выборками или вынуждены экстраполировать результаты изучения «ПМБ-опасных муцинозных опухолей» в контексте возможного генеза из них ПМБ. Собственно одной из целей молекулярной диагностики является выявление первичного очага ПМБ.

Выявление возможного источника псевдомиксомы брюшины

Существует мнение, что источником ПМБ могут быть муцинозные опухоли 15 локализаций [1—4], в том числе не только внутрибрюшной, но и внутригрудной, однако наиболее частыми причинами ПМБ называют опухоли аппендикса и яичников.

Можно сказать, что общепринятым методом определения источника происхождения опухоли является иммуногистохимия (ИГХ) или близкий по сути метод иммуноцитохимии. В панель ИГХ-маркеров, используемую многими исследователями для дифференциальной диагностики кишечного или овариального происхождения ПМБ, чаще всего входят тесты: на цитокератин 7 (СК7), цитокератин 20 (СК20), гомеобокс-протеин CDX2, раковый эмбриональный антиген (СЕА), набор муцинов MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, карбангидразу 125 и 19-9 (CA125, CA19-9), рецепторы к эстрогенам и прогестерону (ER и PR) (см. таблицу) [5—9].

Однако следует помнить, что абсолютно специфичных ИГХ-маркеров нет и ИГХ-профиль сам по себе не может являться однозначным доказательством происхождения опухоли. Как пример вариативности экспрессии ИГХ-маркеров можно привести работу J. Shin и соавт. [7], проанализировавших иммуногистотип 22 муцинозных опухолей яичников и 41 метастатическую колоректальную аденокарциному с вовлечением яичников. Авторы приводят следующие данные для своей панели маркеров: СК7 — в 82,9% колоректальных карцином негативны; СК20 — в 65,9% колоректальных карцином диффузно позитивны, CDX2 — положительный у 73,2% колоректальных аденокарцином; СЕА — лишь 41,5% карцином интестинального происхождения позитивны, MUC2 — экспрессируется в 51,2%, MUC5AC — отрицательный в 97,6% колоректальных опухолей, альфа-метилацил-СоА-рацемеза (АМАСР) — отрицательна в 41,5% интестинальных опухолей. Разные авторы приводят разные проценты позитивности/негативности ИГХ-маркеров.

Существует точка зрения, что ПМБ овариального происхождения не бывает в принципе и все случаи ПМБ делятся на ПМБ без явного вовлечения яичников в опухолевый процесс и ПМБ с вовлечением яичников [4, 5, 8].

Так, А. Guo и соавт. [5] исследовали случаи ПМБ у 35 женщин. На основании данных ИГХ-панели

(СК7, СК20, MUC1, MUC2, CA125, ER, PR) исследователи сделали вывод, что практически всегда ПМБ носит аппендикулярный характер с возможным вторичным поражением яичников. Аналогичный вывод делают другие исследователи [8] на основании похожей панели маркеров. Такое же предположение сделано С. Szych и соавт. [6], однако на основании данных о неспецифичных и встречающихся во многих видах опухолей мутациях гена *KRAS* и делециях хромосом 18q, 17p, 5q, и 6q.

С другой стороны, J. O'Connell и соавт. [9] подтверждают возможность происхождения ПМБ из яичников, аргументируя в том числе низкой экспрессией MUC2 в ряде ПМБ.

Вопрос о первичности овариальных опухолей при ПМБ в достаточной мере спорный. Помимо низкой специфичности ИГХ-маркеров, существует возможность вовлечения яичников в патологические процессы, сопровождающие ПМБ аппендикулярного происхождения. Так, P. Taflampas и соавт. [10] провели анализ 519 случаев ПМБ аппендикулярного происхождения с целью определить прогностическую роль сывороточных маркеров СА-125 и СА 19-9 у пациентов с проведенным циторедуктивным лечением, дополненным гипертермической внутривентриальной химиотерапией (НПЕС). Повышение уровня сывороточного СА-125, который традиционно ассоциируется с патологией яичников, так же как и «кишечный» СА 19-9, по данным исследователей, отражает характер течения ПМБ и негативно влияет на прогноз [10, 11].

Возникает вопрос, может ли профиль экспрессии белков меняться в муцинпродуцирующих клетках уже после их высева на брюшину и может ли отличаться от профиля исходной опухоли. С учетом того, что клетки попадают в необычную для себя среду, такое явление возможно.

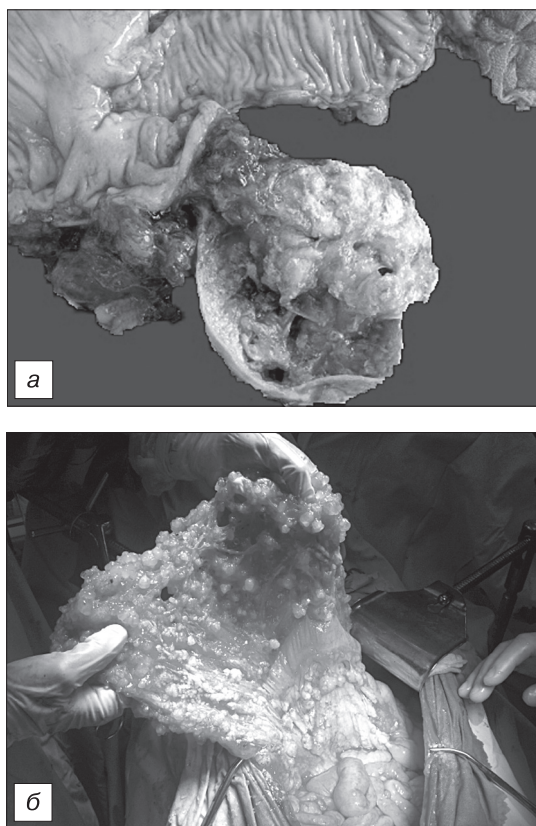
В дополнение к этой мысли существуют данные о том, что экспрессия ИГХ-маркеров меняется в зависимости от степени дифференцировки муцинозных опухолей аппендикса [12], что усложняет определение гистопринадлежности опухоли.

Применяемых в клинической практике специфичных молекулярно-генетических маркеров муци-

Типичный профиль экспрессии муцинозных опухолей интестинального и овариального происхождения

ИГХ-маркер	Интестинальные опухоли	Овариальные опухоли
СК7	-	+
СК20	+	-
CDX2	+	-
СЕА	+	-
MUC1	-	+
MUC2	+	-
MUC5AC	-	+
MUC6	+	-
CA125	-	+
CA19-9	+	-
ER	-	+
PR	-	+

Для корреспонденции: Абдуллаев Амир Гусейнович — канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния хирургического торакального НИИ клинической онкологии; 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, e-mail: agulsky@rambler.ru.



Муцинозная опухоль аппендикса (а) и псевдомиксома брюшины (б).

нозных опухолей яичников в настоящее время нет, однако есть данные, что муцинозные опухоли яичника как потенциально опасные в плане ПМБ могут нести мутацию гена *RNF43* [13]. Белковый продукт гена *RNF43* участвует в регуляции протеосомной деградации белков и мутация может привести к внутриклеточному накоплению муцина. Y. Zou и соавт. [13] обнаружили мутацию этого гена в 2 (13,3%) из 15 муцинозных опухолей, при этом мутации *RNF43* не найдены в 363 опухолях яичников других гистотипов, в том числе 102 неэпителиальных и 17 метастазах Крукенберга [13]. Вопрос, насколько данная мутация специфична именно для яичников и встречается ли в муцинозных опухолях других локализаций, остается открытым.

Как молекулярно-генетический маркер интестинального происхождения могут выступить GNAS-мутации. G. Nishikawa и соавт. [14] в своей работе показали, что GNAS-мутации встречаются в 50% (36 наблюдений) аппендикулярных муцинозных опухолей низкой градации, впрочем как и при внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолях поджелудочной железы (88%), но редки в муцинозных опухолях толстой кишки, яичника, легкого и молочной железы.

Возвращаясь к вопросу о возможности первичного происхождения ПМБ из опухолей яичников и вторичном вовлечении яичников в миксоматозный процесс, можно привести данные из исследования J. Sitzmann и соавт. [15]. Авторы статьи нашли связь наследственного рака яичников, сопровождаемого мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* с увеличением частоты ПМБ аппендикулярного происхождения.

Несмотря на то что мутации *BRCA1* и *BRCA2* традиционно ассоциируются с наследственными опухолями молочной железы и яичников, следует помнить, что механизмы репарации ДНК, которые ослабляются мутациями *BRCA*, универсальны для всех тканей и клеток и данные мутации повышают риск возникновения опухолей любой локализации.

Трудность определения первичного очага ПМБ наводит на мысль о возможности возникновения по крайней мере части псевдомиксом на фоне наследственных синдромов, сопровождающихся высоким риском канцерогенеза разных локализаций, но преимущественно толстого отдела кишечника, например синдрома Линча и семейного аденоматоза кишечника. Логично было бы исследовать в этом контексте мутации и модификации генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, и *PMS2*, *APC* и микросателлитную нестабильность ДНК [16]. Однако сообщается, что опухоли аппендикса вообще редки при наследственном раке толстого кишечника, а изменения указанных генов и микросателлитная нестабильность при карциномах аппендикса носит соматический (приобретенный), но не герминогенный (наследственный) характер [16]. Данных о наследственной псевдомиксоме в литературе не обнаружено.

Описан редкий случай аденокарциномы аппендикса у близнецов, у одного из которых развилась ПМБ [17]. Исследование мутационного статуса опухолей показало, что опухоли у близнецов различались по видам мутаций *KRAS* и статусом гена *APC* (в опухоли близнеца без ПМП была утрачена гетерозиготность *APC*). Данный случай является примером развития опухоли аппендикса по разному молекулярно-генетическому пути при одинаковом наследственном генетическом фоне организма близнецов.

В качестве примера казуистической связи ПМБ с опухолями различной локализации можно привести случай имитации псевдомиксомой муцинозной опухоли эндометрия [18]. Здесь иммунофенотипирование подтвердило интестинальное происхождение опухоли (СК7(-), СК20(+)).

Как редкая казуистика приводится случай ПМБ, в материале из которой найден вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) и которая происходила из опухоли шейки матки спустя 8 лет после гистерэктомии [19].

Еще случай казуистики — псевдомиксома, происходящая из врожденной дупликации тонкой кишки, т. е. все равно кишечного происхождения [20].

Маркеры прогноза течения заболевания

Муцинозные опухоли толстой кишки как наиболее вероятный и частый источник ПМБ вообще имеют более плохой прогноз по сравнению с опухолями без выраженного муцинозного компонента [10]. Можно разделить маркеры прогноза ПМБ на 2 группы — маркеры, отражающие интенсивность продукции муцина (слизеобразование) опухолью, и маркеры, отражающие уровень дифференцировки и пролиферативный потенциал.

Слизеобразование

Известно, что одними из самых частых мутаций опухолей желудочно-кишечного тракта являются мутации 12-го кодона гена *KRAS*. Проведенное

S. Shetty и соавт. [21] исследование показало, что мутации 12-го кодона гена *KRAS* при ПМБ ассоциированы с продукцией муцина, но не влияют на общую выживаемость (выборка 64 пациента) [21].

Также известно, что активирующие *GNAS*-мутации в высокодифференцированных аппендикулярных муцинозных опухолях встречаются в 50% (исследование материала 36 пациентов) и коррелируют со слизееобразованием (с экспрессией *MUC2* и *MUC5AC*), не влияя на уровень пролиферации [14].

F. Mohamed и соавт. [22] показали на небольшой выборке пациентов, что выживаемость пациентов не зависит от показателей экспрессии муцинов (ИЦХ на *MUC1* и *MUC2*). Они проанализировали случаи диссеминированного перитонеального аденомуциноза (ПМБ низкой градации, Low grade), разделив их на 11 случаев со злокачественным течением (медиана выживаемости 52,2 мес) и 22 случая без доказанного рецидива болезни.

Процесс слизееобразования может контролироваться белками и кодирующими их генами, регулирующими протеосомный распад белков, в частности мутация *RNF43*-гена характерна для слизееобразующих опухолей яичника [13].

Слизистый компонент ПМБ, являясь частью опухолевой стромы, также может быть объектом для исследования. Так, на образцах, полученных от 81 пациента, показана прогностическая роль экспрессии стромой псевдомиксомы протеина PINCH (particularly interesting new cysteine-histidine). Высокая экспрессия PINCH ассоциируется с плохим прогнозом [23].

Молекулярные маркеры пролиферации и степени дифференцировки опухоли («злокачественность»)

Интенсивность пролиферации клеток опухоли, как и степень дифференцировки, — известный прогностический фактор ПМБ [24].

Данные о том, что на экспрессию молекулярных маркеров влияет не только гистотип опухоли, но и степень дифференцировки, подтверждаются рядом исследований. Так, D. Varatti и соавт. [25] пришли к выводу, что экспрессия *CK20* выявляется чаще в более дифференцированной ПМБ (перитонеальный аденомуциноз).

Как маркер дифференцировки исследователями также предлагаются молекулы адгезии; например, высокая экспрессия E-кадгерина — показатель более благоприятного прогноза (более дифференцированная опухоль), хотя вывод сделан на выборке всего из 5 наблюдений [26].

M. Chang и соавт. [12] методом ИГХ исследовали экспрессию ряда маркеров дифференцировки и белков клеточной активации в 22 муцинозных аденомах, 20 муцинозных неоплазиях с неизвестным потенциалом малигнизации и 14 муцинозных аденокарциномах и пришли к выводу, что для более злокачественных типов опухоли характерен больший уровень экспрессии лептина, *MUC2*, *MUC5AC*, *mTOR* и *ERK*. Показано, что безрецидивная выживаемость у пациентов с высокой экспрессией *mTOR* значимо ниже (11,5 мес против 46,7 мес; $p = 0,028$).

Как уже упоминалось, есть данные, что высокая экспрессия *CA-125* и *CA 19-9* характерна худшей выживаемостью среди высокодифференцированных опухолей и риском рецидива даже при прове-

денном циторедуктивном лечении, дополненном гипертермической интерперитонеальной химиотерапией (HIPEC) [10].

Есть данные, что наследственные мутации *BRCA1* и *BRCA2* увеличивают частоту возникновения ПМБ из высокодифференцированных опухолей аппендикулярного происхождения, на основании чего J. Sitzmann и E. Wiebke [15] предлагают рассмотреть целесообразность превентивной аппендэктомии симультанно с овариэктомией, если к таковой есть показания.

Часто встречающийся генетический маркер многих опухолей — ген *TP53*, кодирующий белок p53. S. Shetty и соавт. [21] на основании исследования выборки из 194 пациентов с ПМБ сделали вывод, что гиперэкспрессия p53 коррелирует с женским полом, и с ПМБ из низкодифференцированных опухолей (муцинозный канцероматоз, high grade), а также плохим прогнозом.

Еще один частый генетический маркер — мутация гена *PIK3CK*, встречающаяся в том числе в муцинозных опухолях аппендикса [27]. Замечено, что активирующие мутации *PIK3CK* (9-й и 20-й экзоны) чаще из всех отделов желудочно-кишечного тракта встречаются именно при карциномах слепой кишки [13] которая, как понятно, является «зоной интереса» в плане потенциального развития ПМБ. Авторы данного исследования показали, что *PIK3CK*-мутации часто ассоциированы с мутацией гена *KRAS* (впрочем, мутации *KRAS* одни из самых частых среди опухолей толстой кишки), микросателлитной нестабильностью и инактивацией (метилированием) гена репарации ДНК — *MGMT*. Также сделан вывод, что мутация *PIK3CK* ассоциируется с более низкой общей выживаемостью пациентов.

С учетом приведенных данных литературы, и учитывая «пестроту» ПМБ в плане разнообразия биологических свойств и маркеров, возникает вопрос, что, возможно, злокачественность опухоли следует оценивать интегральными методами, такими как оценка уровня нестабильности генома (микросателлитная нестабильность, оценка инактивации генов репарации и апоптоза), оценка активации общих для многих опухолей внутриклеточных путей (таких как *MAPK*-путь, *PIK3CA*-*AK*-путь).

Частое свойство опухолей — генетическая нестабильность выявляется как высокая микросателлитная нестабильность (*MSI*). Микросателлитная нестабильность, выявляемая в том числе и при муцинозных опухолях аппендикса, — интегральный признак нарушения систем репарации ДНК и является косвенным признаком быстрой опухолевой прогрессии [28]. Тем не менее сообщается, что микросателлитная нестабильность довольно редка в опухолях аппендикса [16]. Закономерно ожидать, что потеря гетерозиготности по локусам, связанным с генами-онкосупрессорами, и уровень генетической нестабильности в общем ассоциируются с более злокачественными типами муцинозных карцином [29].

Факторы, влияющие на эффективность химиотерапии

С точки зрения клинической фармакологии равнозначимы как врожденные или приобретенные молекулярно-генетические особенности, регулирую-

ющие переносимость химиопрепарата пациентом, так и молекулярно-генетические особенности опухоли (а у каждого пациента она может иметь свой молекулярный профиль), регулирующие химиочувствительность или химиорезистентность. Таким образом, молекулярные фармакомаркеры можно поделить на маркеры фармакокинетики (в итоге они определяют переносимость пациента) и маркеры фармакодинамики (определяют чувствительность/резистентность опухоли). И если фармакокинетика, как правило, не зависит от вида опухоли, то каждый гистотип опухоли может иметь свой набор значимых фармакодинамических молекулярных маркеров.

Собственно псевдомиксома брюшины имеет свои особенности относительно как фармакокинетики, так и фармакодинамики. Особенности фармакокинетики состоят в возможности локально увеличить концентрацию химиопрепаратов в области опухолевых тканей и даже локально увеличить температуру тканей — на этом собственно основана методика HIPEC. По этой причине, например, такие генетические маркеры непереносимости 5-фторуоцила, как мутация *DPYD* (inv 14+1G>A) [30] или иринотекана (например, врожденная мутация промотора гена *UGT1A1* [31]), для ПМБ могут оцениваться отдельно, в контексте планируемой HIPEC.

Касаемо гипертермической интраперитонеальной химиотерапии можно вспомнить одно из развивающихся направлений в таргетной терапии опухолей — разработку ингибиторов белков теплового шока. Белки теплового шока, например HSP90, активируются при многих стрессовых для клеток ситуациях, в том числе при гипертермии и воздействии химиопрепаратов (т. е. HIPEC). Белки теплового шока играют протективную роль, обеспечивая выживаемость опухолевых клеток в стрессовых условиях. Есть обнадеживающие данные по применению ингибиторов HSP90 в терапии различных видов опухолей [32], однако сведений по применению данных препаратов для лечения псевдомиксомы найти не удалось.

Рассматривая муцинозные опухоли толстого отдела кишечника как близкие по общей биологии к ПМБ, S. Glasgow и соавт. [33] сравнили 21 муцинозную карциному толстой кишки и 30 немучинозных опухолей. Основу исследования составлял анализ экспрессии мРНК 12 генов, ассоциированных с чувствительностью к химиотерапии и отвечающих за фармакодинамику и фармакокинетику основных химиопрепаратов: оксалипалатина (*GSTP1*, *ERCC1* и *ERCC2*), 5-фторуоцила (*TYMS*, *DPYD*, *ECGF1*), иринотекана (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *UGT1A1*, *CES2*, *TOP1*). Для муцинозных опухолей оказалась характерной более высокая экспрессия *TYMS* (маркер резистентности к 5-фторуоцилу) и *GSTP1* (резистентность к препаратам платины). Авторы не приводят анализ групп с разным уровнем экспрессии указанных маркеров, показано лишь, что безрецидивная выживаемость пациентов со слизистыми опухолями, которым проводилась адьювантная терапия 5-фторуоцилом, значимо ниже, чем у пациентов с немучинозными аденокарциномами. Однако, по опубликованным в статье данным, очевидно, что опухоли, даже внутри одной гистологической группы могут различаться по уровню фармакомаркеров и, таким образом, па-

циенты могут реагировать на химиотерапию в соответствии с молекулярным статусом опухоли.

Следует отметить, что, видимо, оптимальным было бы определение разницы уровня маркеров резистентности к химиопрепаратам между опухолью и здоровыми тканями того же пациента, хотя данный подход достаточно сложен в технологическом плане.

Есть данные, что мутации *BRCA1* и *BRCA2*, возможно, могут влиять на чувствительность к химиотерапии [15], в частности к препаратам платины.

К вопросу о возможностях таргетной терапии для лечения ПМБ — исследование, проведенное M. Chang и соавт. [12], показало (на небольшой, правда, выборке), что муцинозные опухоли аппендикса не содержат амплификации Her2, амплификации EGFR и реарранжировок ALK, зато обладают высокой экспрессией mTOR, что делает этот молекулярный маркер потенциальной мишенью для таргетной терапии ингибиторами mTOR [12].

Учитывая склонность слизистых опухолей к мутациям гена *PIK3CA* [13, 27], возможно, что направленная на *PIK3CA* таргетная терапия, в том числе в комбинации с ингибиторами mTOR [34], также может быть эффективна при ПМБ.

Как еще одну мишень для терапии Z. Gatalica и соавт. [35] предлагают циклоксигеназу-2 (COX2), которая, по данным этих исследователей, экспрессируется опухолевыми клетками ПМБ и клетками опухолевой стромы, участвующими в воспалении. По мнению авторов, COX2 интересна в контексте применения ингибиторов циклоксигеназы.

Заключение

В заключение следует отметить, что молекулярно-генетические характеристики, которые индивидуальны для каждой опухоли, могут влиять на течение болезни. Именно с этой стороны интересен анализ редких муцинозных опухолей, которые инициируют развитие псевдомиксомы брюшины. В настоящее время формируется достаточно широкая панель молекулярно-генетических характеристик, способная охарактеризовать опухоль с позиции ее происхождения, степени дифференцировки, возможной лекарственной устойчивости. Таким образом, молекулярно-генетический профиль псевдомиксомы может быть важен для прогнозирования показателей выживаемости этих больных и применения персонализированного лечебно-диагностического подхода к пациенту в зависимости от индивидуальных молекулярных свойств опухоли.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chejfec G., Rieker W.J., Jablkow V.R. et al. Pseudomyxoma peritonei associated with colloid carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*. 1986; 90: 202–5.
2. Hawes D., Robinson R., Wira R. Pseudomyxoma peritonei from metastatic colloid carcinoma of the breast. *Gastrointest. Radiol.* 1991; 16: 80–2.
3. Kahn M.A., Demopoulos R.I. Mucinous ovarian tumors with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1992; 11: 15–23.
4. Ronnett B.M., Seidman J.D. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27: 650–7.

5. Guo A.T., Song X., Wei L.X., Zhao P. Histological origin of pseudomyxoma peritonei in Chinese women: clinicopathology and immunohistochemistry. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(30): 3531—7.
6. Szych C., Staebler A., Connolly D.C., Wu R., Cho K.R., Ronnett B.M. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of Pseudomyxoma peritonei in women. *Am. J. Pathol.* 1999; 154(6): 1849—55.
7. Shin J.H., Bae J.H., Lee A., Jung C.K., Yim H.W., Park J.S., Lee K.Y. CK7, CK20, CDX2 and MUC2 immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2010; 40(3): 208—13.
8. Ferreira C.R., Carvalho J.P., Soares F.A., Siqueira S.A., Carvalho F.M. Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosi type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008; 18(1): 59—65.
9. O'Connell J.T., Tomlinson J.S., Roberts A.A., McGonigle K., Barsky S.H. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 551—64.
10. Taflampas P., Dayal S., Chandrakumaran K., Mohamed F., Cecil T.D., Moran B.J. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014 Jan 12. pii: S0748-7983(14)00005-5.
11. Baratti D., Kusamura S., Nonaka D., Cabras A.D., Laterza B., Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg.* 2009; 249(2): 243—9.
12. Chang M.S., Byeon S.J., Yoon S.O., Kim B.H., Lee H.S., Kang G.H., Kim W.H., Park K.J. Leptin, MUC2 and mTOR in appendiceal mucinous neoplasms. *Pathobiology.* 2012; 79(1): 45—53.
13. Zou Y., Wang F., Liu F.Y., Huang M.Z., Li W., Yuan X.Q., Huang O.P., He M. RNF43 mutations are recurrent in Chinese patients with mucinous ovarian carcinoma but absent in other subtypes of ovarian cancer. *Gene.* 2013; 531(1): 112—6.
14. Nishikawa G., Sekine S., Ogawa R., Matsubara A., Mori T., Taniguchi H. et al. Frequent GNAS mutations in low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br. J. Cancer.* 2013; 108(4): 951—8.
15. Sitzmann J.V., Wiebke E.A. Risk-reducing appendectomy and the elimination of BRCA1-associated intraperitoneal cancer. *J.A.M.A. Surg.* 2013; 148(3): 285—91.
16. Taggart M.W., Galbincea J., Mansfield P.F., Fournier K.F., Royal R.E., Overman M.J., Rashid A., Abraham S.C. High-level microsatellite instability in appendiceal carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37(8): 1192—200.
17. Shih I.M., Yan H., Speyrer D., Shmookler B.M., Sugarbaker P.H., Ronnett B.M. Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25(8): 1095—9.
18. Tanaka H., Kobayashi T., Yoshida K., Asakura T., Taniguchi H., Mikami Y. Low-grade appendiceal mucinous neoplasm with disseminated peritoneal adenomucinosi involving the uterus, mimicking primary mucinous endometrial adenocarcinoma: a case report. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011; 37(11): 1726—30.
19. Gatalica Z., Foster J.M., Loggie B.W. Low grade peritoneal mucinous carcinomatosis associated with human papilloma virus infection: case report. *Croat Med. J.* 2008; 49(5): 669—73.
20. Lemahieu J., D'Hoore A., Deloose S., Sciot R., Moerman P. Pseudomyxoma peritonei originating from an intestinal duplication. *Case Rep. Pathol.* 2013; 2013: Article ID608016.
21. Shetty S., Thomas P., Ramanan B., Sharma P., Govindarajan V., Loggie B. Kras mutations and p53 overexpression in pseudomyxoma peritonei: association with phenotype and prognosis. *J. Surg. Res.* 2013; 180(1): 97—103.
22. Mohamed F., Gething S., Haiba M., Brun E.A., Sugarbaker P.H. Clinically aggressive pseudomyxoma peritonei: a variant of a histologically indolent process. *J. Surg. Oncol.* 2004; 86(1): 10—5.
23. Andréasson H., Wanders A., Sun X.F., Willén R., Graf W., Nygren P., Glimelius B., Zhang Z.Y., Mahteme H. Histopathological classification of pseudomyxoma peritonei and the prognostic importance of PINCH protein. *Anticancer Res.* 2012; 32(4): 1443—8.
24. van Ruth S., Acherman Y.I., van de Vijver M.J., Hart A.A., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Pseudomyxoma peritonei: a review of 62 cases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003; 29(8): 682—8. PubMed PMID: 14511618.
25. Baratti D., Kusamura S., Nonaka D., Langer M., Andreola S., Favaro M., Gavazzi C., Laterza B., Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15(2): 526—34.
26. Flatmark K., Davidson B., Kristian A., Stavnes H.T., Førsum M., Reed W. Exploring the peritoneal surface malignancy phenotype—a pilot immunohistochemical study of human pseudomyxoma peritonei and derived animal models. *Hum. Pathol.* 2010; 41(8): 1109—19.
27. Pulighe F., Paliogiannis P., Cossu A., Palmieri G., Colombino M., Scognamiglio F., Trignano M. Molecular analysis of appendiceal mucinous cystadenoma and rectal adenocarcinoma in a patient with urothelial carcinoma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2013; 7(1): 170.
28. Komm M., Kronawitter-Fesl M., Kremer M., Lutz L., Holinski-Feder E., Kopp R. Primary mucinous adenocarcinoma of the vermiform appendix with high grade microsatellite instability. *J. Cancer.* 2011; 2: 302—6.
29. Maheshwari V., Tsung A., Lin Y., Zeh H.J. 3rd, Finkelstein S.D., Bartlett D.L. Analysis of loss of heterozygosity for tumor-suppressor genes can accurately classify and predict the clinical behavior of mucinous tumors arising from the appendix. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13(12): 1610—6.
30. Amstutz U., Froehlich T.K., Largiadèr C.R. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(9): 1321—36.
31. Shulman K., Cohen I., Barnett-Griness O., Kuten A., Gruber S.B., Lejbkowitz F., Rennert G. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer.* 2011; 117(14): 3156—62.
32. Garcia-Carbonero R., Carnero A., Paz-Ares L. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic. *Lancet Oncol.* 2013; 14(9): e358—69.
33. Glasgow S.C., Yu J., Carvalho L.P., Shannon W.D., Fleshman J.W., McLeod H.L. Unfavourable expression of pharmacologic markers in mucinous colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2005; 92(2): 259—64.
34. Deming D.A., Leystra A.A., Farhoud M., Nettekoven L., Clipson L., Albrecht D. et al. mTOR inhibition elicits a dramatic response in PI3K-dependent colon cancers. *PLoS One.* 2013; 8(4): e67079.
35. Gatalica Z., Loggie B. COX-2 expression in pseudomyxoma peritonei. *Cancer Lett.* 2006; 244(1): 86—90.