

ISSN: 2313-805X (Print)
ISSN: 2413-3787 (Online)

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ



*Профилактика злокачественных
новообразований*

*Рак как следствие
генетического мозаицизма*

*Скаффолд-белки семейства IQGAP
и опухолевая трансформация*

*Нэйроэндокринные опухоли
легкого*

ТОМ 4 № 2
2017



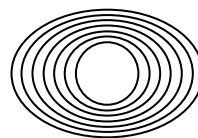
Журнал «Успехи молекулярной онкологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2014 г. журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ



Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Российский онкологический
научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Красильников Михаил Александрович, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зборовская Ирина Борисовна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Якубовская Марианна Геннадиевна, д.м.н., заведующая отделом химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гудкова Маргарита Владимировна, к.б.н., ученый секретарь НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

2 ^{ТОМ 4}
'17

Учредители:

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»,
Минздрава России;
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:

adv.mol.onc@ronc.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова

Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения

И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта

Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(ПИ № ФС77-57560 от 08.04.2014 г.)

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Успехи молекулярной
онкологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 2313-805X (Print)
ISSN: 2413-3787 (Online)

Успехи молекулярной онкологии.
2017. Том 4. № 2. 1–58

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93562

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 1000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Белицкий Геннадий Альтерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории методов скрининга канцерогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Берштейн Лев Михайлович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Боженко Владимир Константинович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории биохимии отдела патоморфологии и лабораторной диагностики ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

Глушанкова Наталья Александровна, д.б.н., заведующая лабораторией механизмов канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гуревич Владимир Эдуардович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолевого роста ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казанский Дмитрий Борисович, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией механизмов регуляции иммунитета НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карпунин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Кжышковска Юлия Георгиевна, д.б.н., профессор, руководитель отдела врожденного иммунитета и толерантности Института трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета Мангейм университета Гейдельберга (Гейдельберг, Германия)

Кубасова Ирина Юрьевна, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующая отделением научного планирования и подготовки кадров ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Лазаревич Наталья Леонидовна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией механизмов прогрессии эпителиальных опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Лихтенштейн Анатолий Владимирович, д.б.н., заведующий лабораторией биохимии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мазуренко Наталья Николаевна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Миркин Сергей Моисеевич, именной профессор биологии Университета Тафтса (Медфорд, Орегон, США)

Сергеева Наталья Сергеевна, д.б.н., профессор, руководитель отделения прогноза Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Минздрава России – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Степанова Евгения Владиславовна, д.м.н., заместитель начальника Управления по взаимодействию с РАН, ответственный секретарь Научно-координационного совета Федерального агентства научных организаций России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Чевкина Елена Максимовна, д.б.н., заведующая лабораторией регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Чердынцева Надежда Викторовна, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Васильев Юрий Маркович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Общества клеточной биологии РАН (Москва, Россия)

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, старший вице-президент по фундаментальной науке и заведующий отделом биологии клеточного стресса Института онкологии им. Розвелла Парка (Баффало, Нью-Йорк, США)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, член президиума РАН, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный онколог Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Заридзе Давид Георгиевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Копнин Борис Павлович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

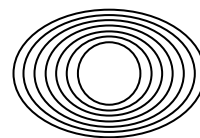
The journal "Advances in Molecular Oncology" is put on the Higher Attestation Commission list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

Since 2014, the journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

RESEARCH INSTITUTE OF CARCINOGENESIS, N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER, MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

ADVANCES in MOLECULAR ONCOLOGY



**N. N. Blokhin Russian
Cancer Research Center,
Ministry of Health of Russia**

Online version of the journal
is available at:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasil'nikov Mikhail A., *PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Research Work of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Director of the Research Institute of Carcinogenesis, Head of the Laboratory of Molecular Endocrinology (Moscow, Russia)*

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Zhorovskaya Irina B., *PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Regulation of Cell and Viral Oncogenes of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Yakubovskaya Marianna G., *PhD, DSc, Head of the Department of Chemical Carcinogenesis of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE EDITOR

Gudkova Margarita V., *PhD, Scientific Secretary of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

FOUNDED IN 2014

2 Vol. 4
'17

Founders:

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; PH "ABV-press"

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Build. 15
Kashirskoe Shosse, Moscow
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to e-mail:
adv.mol.onc@ronc.ru

*Managing editor N.V. Zhukova
Proofreader V.A. Naumkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru*

*Project Manager R.A. Kuznetsov,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru*

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media
(III No. ФС77-57560
dated 08 April 2014).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the journal "Uspekhi
molekulyarnoy onkologii".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors, point of view given
in the articles may not coincide with
the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2313-805X (Print)
ISSN: 2413-3787 (Online)

Uspekhi molekulyarnoy
onkologii. 2017. Vol. 4
No. 2. 1—58

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
93562

Printed at Mediicolor LLC

1,000 copies

EDITORIAL BOARD

Belitsky Gennady A., PhD, DSc, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Chemical Carcinogenesis Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Berstein Lev M., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Oncoendocrinology of the N.N. Petrov Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Bozhenko Vladimir K., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Biochemistry of the Department of Pathomorphology and the Laboratory Diagnostics of the Russian Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Gloushankova Natalia A., PhD, DSc, Head of the Laboratory of Carcinogenesis Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gurtsevitch Vladimir E., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Viral Carcinogenesis of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Imyanitov Eugeny N., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Tumor Growth of the N.N. Petrov Cancer Research Institute of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Kazansky Dmitry B., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Immune Regulation Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karpukhin Aleksander V., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases of the Medical Genetic Research Center (Moscow, Russia)

Kzhyshkovska Juliya G., PhD, DSc, Professor, Head of Department of Innate Immunity and Tolerance, Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University (Heidelberg, Germany)

Kubasova Irina Yu., PhD, Scientific Secretary of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Scientific Planning and Training of Personnel of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskii Nikolay E., PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAS, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry of the Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lazarevich Natalia L., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Epithelial Tumors Progress Mechanisms of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lichtenstein Anatoly V., PhD, DSc, Head of the Laboratory of Tumors Biochemistry of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mazurenko Natalia N., PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Oncogenomics of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mirkin Sergey M., Professor, White Family Department of Biology, Chair in Biology Tufts University (Medford, Oregon, USA)

Sergeeva Natalia S., PhD, DSc, Professor, Head of the Prognostics Department of the P.A. Herzen Moscow Scientific and Research Cancer Institute of the Ministry of Health of Russia – a branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Stepanova Evgenia V., MD, DSc, Deputy Head of the Department for Interaction with the RAS, Secretary in Charge of the Scientific Coordination Council of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia, (Moscow, Russia)

Tjulandin Sergey A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Deputy Director for Research Work of the Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tchevkina Elena M., PhD, DSc, Head of the Laboratory of the Regulation of Cell and Viral Oncogenes of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tcherdyntseva Nadezhda V., PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Research Work, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Vasiliev Yury M., PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAS, Chief Researcher of Research Institute of Carcinogenesis of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Vice President of the Cell Biology Society of the RAS (Moscow, Russia)

Gudkov Andrey V., PhD, DSc, Professor, Sr. Vice-President for Basic Science and Chair of the Department of Cell Stress Biology of the Roswell Park Cancer Institute (Buffalo, New York, USA)

Davydov Mikhail I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS, Member of the Presidium of the RAS, Director of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Chief Oncologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Zaridze David G., PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAS, Head of the Department of Epidemiology and Prevention of Tumors of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kopin Boris P., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Research Assistant of the Research Institute of Carcinogenesis of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ*Д. Г. Заридзе, Д. М. Максимович***Профилактика злокачественных новообразований 8***А. В. Лихтенштейн***Рак как следствие генетического мозаицизма. 26***П. А. Сквородникова, М. С. Чесноков, А. А. Будко, И. Ф. Кустова, Н. Л. Лазаревич***Скаффолд-белки семейства IQGAP – мультифункциональные регуляторы
внутриклеточной сигнализации и опухолевой трансформации 36***В. В. Делекторская***Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация
и алгоритм морфологической диагностики 46**

REVIEWS

D.G. Zaridze, D.M. Maksimovich

Prevention of malignant neoplasms 8

A.V. Likhtensteyn

Cancer as a result of genetic mosaicism 26

P.A. Skovorodnikova, M.S. Chesnokov, A.A. Budko, I.F. Kustova, N.L. Lazarevich

IQGAP scaffold proteins are the multifunctional regulators of cellular signaling and malignant transformation 36

V.V. Delektorskaya

Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm 46

Профилактика злокачественных новообразований

Д. Г. Заридзе, Д. М. Максимович

Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Давид Георгиевич Заридзе dgzaridze@crc.utos.ru

Изучение этиологии злокачественных новообразований занимает важное место в онкологической науке. Знания об этиологических факторах (факторах риска) опухолей человека — необходимая предпосылка для их профилактики. Эффективная профилактика может быть осуществлена лишь на основании научно обоснованных данных.

В результате многочисленных эпидемиологических и лабораторных исследований получены убедительные данные об этиологических факторах опухолей человека. К ним относятся: курение и другие формы потребления табака, чрезмерная масса тела, низкая физическая активность, питание, богатое обработанными мясными продуктами и мясом и бедное овощами и фруктами, употребление алкогольных напитков, некоторые виды вирусной и бактериальной инфекций, чрезмерное воздействие солнечных лучей, канцерогенные вещества на рабочем месте и в атмосферном воздухе, ионизирующая радиация, экзогенные гормоны.

Смертность от злокачественных новообразований в большинстве развитых стран мира снижается, в основном за счет уменьшения заболеваемости. Снижение заболеваемости раком легкого и другими формами рака, причиной которых является курение, можно объяснить уменьшением распространенности курения, а также сокращением в табачном дыме содержания смолы и канцерогенных веществ.

*В России на снижение смертности от злокачественных новообразований значительное влияние оказывает также уменьшение заболеваемости и смертности от рака желудка. Это обусловлено снижением распространенности инфекции *Helicobacter pylori* и улучшением структуры питания, увеличением потребления овощей и фруктов в связи с их круглогодичной доступностью. Таким образом, регистрируемое в большинстве развитых стран, в том числе и в России, снижение смертности от рака является в значительной степени результатом первичной профилактики. Научно обоснованная профилактика — наиболее эффективное направление противораковой борьбы.*

Ключевые слова: злокачественное новообразование, профилактика, эпидемиология, фактор риска, этиология, заболеваемость, смертность

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25

Prevention of malignant neoplasms

D.G. Zaridze, D.M. Maksimovich

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Research in causation of cancer is an important part of cancer research in general and is an essential prerequisite for cancer prevention. The effective primary prevention is not visible without evidence based knowledge in the causation of cancer in humans.

There is sufficient evidence that certain life style and environment factors cause cancer in humans. These factors include: smoking and other types of tobacco consumption, overweight and obesity, lack of physical activity, diet rich in processed meat and poor in vegetables and fruits, certain types of viral and bacterial infection, ultraviolet radiation, ionizing radiation, ambient air pollution, carcinogens at workplace, exogenous hormones.

Cancer mortality is decreasing in majority of developed countries, including Russia. This mortality trend is mostly due to decrease in incidence and death rates of lung and other smoking related cancers and is caused by decline in smoking prevalence and change in tar content of cigarette smoke.

*In Russia trend in mortality from all cancers is as well determined by decrease in incidence and mortality from gastric cancer, which is due to decline in prevalence of *Helicobacter pylori* infection and improvement of diet, increase in consumption of fruits and vegetables. Thus the decline in cancer mortality is mostly the result of primary prevention which is the most effective avenue of cancer control.*

Key words: cancer, primary prevention, epidemiology, risk factor, etiology, incidence of disease, mortality

Введение

С развитием эпидемиологии неинфекционных заболеваний и в связи с ростом числа исследований в этой области возникла необходимость разработки критериев для оценки и подтверждения причинно-следственной связи между фактором риска и бо-

лезную, в частности между гипотетическим канцерогенным фактором и той или иной формой рака. В 1965 г. британским ученым Бредфордом Хиллом [1] были предложены критерии причинности, которые включают следующий перечень «контрольных» пунктов (вопросов).

- **Сила ассоциации (strength of association).** Является ли ассоциация (связь) между фактором и болезнью выраженной, сильной? В эпидемиологических исследованиях сила связи выражается в величине относительного риска и его статистической достоверности.
- **Дозозависимая связь (dose dependent relationship).** Имеется ли связь между дозой экспозиции к веществу или фактору и болезнью? Зависит ли величина относительного риска от дозы экспозиции к гипотетическому этиологическому фактору? Является ли тренд роста относительного риска в зависимости от дозы статистически достоверным?
- **Непротиворечивость результата (coherence, plausibility).** Результат не должен противоречить известным и доказанным научным фактам и должен иметь биологическое объяснение.
- **Воспроизводимость результата (consistency).** Результаты должны быть повторены (воспроизведены) в разных популяциях и странах с различным уровнем экспозиции к гипотетическому причинному фактору с использованием многих методов исследования.
- **Временная последовательность (temporality).** Причина должна предшествовать следствию (болезни). Предложенные Бредфордом Хиллом критерии направлены на то, чтобы отличать случайные находки от истинных причинных связей. Они широко используются эпидемиологами во всем мире, а также национальными и международными агентствами и комитетами, в том числе Агентством по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency) и Международным агентством по изучению рака (МАИР) для оценки канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни человека. Эти критерии применяются также в отчетах Главного санитарного врача США.

Оценка канцерогенности факторов окружающей среды и образа жизни для человека, проводимая рабочими группами МАИР, основана на аналитическом обзоре опубликованных научных работ по изучению канцерогенности оцениваемого фактора, включая исследования *in vitro* и *in vivo*, а также эпидемиологические исследования. Критерии оценки канцерогенности изучаемого фактора, которые неоднократно пересматривались и усовершенствовались, описаны во введении (Preamble) и представлены в каждом томе монографий МАИР по оценке канцерогенного риска для человека [2]. В зависимости от результатов анализа данных факторы (вещество, физический фактор, фактор образа жизни и окружающей среды) классифицируются следующим образом.

Группа 1. Агент (смесь) является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется при наличии достаточных доказательств канцерогенности для человека, основанных на эпидемиологических исследованиях. В исключительных случаях при не-

достаточных доказательствах канцерогенности для человека агент (смесь) может быть включен в эту категорию, если существуют достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных и есть достаточные основания считать, что механизм канцерогенного действия агента (смеси) на человека соответствует механизму действия на экспериментальных животных.

Группа 2А. Агент (смесь) вероятно является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда имеются ограниченные доказательства канцерогенности агента (смеси) для человека, но существуют достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В некоторых случаях допускается включение в эту категорию агента (смеси) при наличии недостаточных доказательств канцерогенности для человека, но достаточных доказательств для экспериментальных животных в случае, если механизм канцерогенеза в результате воздействия этого агента (смеси) аналогичен механизму действия на человека. В исключительных случаях в эту категорию может быть включен агент (смесь), если имеются только ограниченные доказательства канцерогенности для человека.

Группа 2Б. Агент (смесь) возможно является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда имеются ограниченные доказательства канцерогенности агента (смеси) для человека и менее чем достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В эту категорию могут быть включены агенты (смеси), для которых существуют недостаточные доказательства канцерогенности для человека, но достаточные доказательства для экспериментальных животных. В некоторых случаях в эту категорию может быть включен агент (смесь), если имеются только ограниченные доказательства канцерогенности для человека и ограниченные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных, но существуют дополнительные адекватные поддерживающие данные.

Группа 3. Данных для оценки канцерогенности агента (смеси) для человека недостаточно. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда существуют недостаточные доказательства канцерогенности агента (смеси) для человека и менее чем достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных. В исключительных случаях в категорию включают агенты (смеси), для которых имеются недостаточные доказательства канцерогенности для человека, но достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных, если механизм канцерогенного действия агента (смеси) на экспериментальных животных неадекватен для человека.

Группа 4. Агент (смесь) вероятно не является канцерогенным для человека. Эта категория классификации используется в тех случаях, когда нет доказательств канцерогенности агента (смеси) как для человека, так

и для экспериментальных животных. В эту категорию в некоторых случаях допускается включение агента (смеси), для которого имеются недостаточные доказательства канцерогенности для человека и доказательства отсутствия канцерогенности для экспериментальных животных.

Факторы риска злокачественных новообразований

Злокачественные новообразования (ЗНО) человека имеют многофакторную этиологию. Так, например, факторами риска рака желудка являются инфекция *Helicobacter pylori*, некоторые особенности питания, включая избыток потребления соли, недостаток в рационе свежих овощей и фруктов, употребление обработанных мясных продуктов, крепких спиртных напитков и курение [3].

Эффект двух или более факторов на риск может иметь как аддитивный, так и мультипликативный характер, т. е. риск соответствует сумме рисков 2 факторов или произведению рисков. Так, например, риск рака полости рта и гортани повышен как у курящих, так и у пьющих людей. Риск возникновения рака глотки зависит не только от курения и употребления алкоголя, но и от инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ). Причем, в результате воздействия 2 факторов (курения и алкоголя) риск, как минимум, на порядок выше, чем в результате воздействия этих факторов в отдельности, и равен произведению рисков [3].

Риск большинства спонтанных опухолей зависит от генетического полиморфизма, который модифицирует эффект канцерогенного фактора, усиливает или ослабляет его. В отсутствие экспозиции к канцерогенному фактору окружающей среды генетический полиморфизм не так значительно влияет на риск развития ЗНО. В то же время при наличии экспозиции к канцерогенному фактору генетическая предрасположенность может реализовываться и усиливать риск рака, модифицировать его [4].

В результате многочисленных эпидемиологических и лабораторных исследований получены убедительные данные об этиологических факторах опухолей у человека. К ним относятся факторы окружающей среды и образа жизни человека: курение и другие формы потребления табака (группа 1), чрезмерная масса тела и низкая физическая активность, питание, богатое обработанными мясными продуктами (группа 1) и мясом (группа 2А) и бедное овощами и фруктами, употребление алкогольных напитков (группа 1); некоторые типы вирусной (группа 1) и бактериальной (группа 1) инфекций, чрезмерное воздействие солнечных лучей (группа 1); гормонозаместительная терапия (ГЗТ) в менопаузе (группа 1); использование комбинированных противозачаточных средств (группа 1); канцерогенные вещества на рабочем месте (группа 1) и в атмосферном воздухе (группа 1); ионизирующая радиация (группа 1) [3].

Курение. Первые эпидемиологические исследования, указывающие на роль курения в развитии рака легкого, опубликованы в начале 50-х годов XX века [5]. Последующие исследования подтвердили полученные результаты, а также выявили этиологическую связь курения и других форм употребления табака с широким спектром ЗНО. Относительный риск, связанный с курением, отличается для опухолей различных локализаций и зависит от возраста начала курения, длительности курения и количества сигарет, выкуриваемых в день. Курение трубки и сигар – также причина развития ЗНО. Причем, выраженность канцерогенного эффекта аналогична эффекту сигарет [6].

На основании обобщения результатов научных исследований эксперты МАИР пришли к заключению, что курение сигарет, сигар и трубки является канцерогенным для человека (группа 1). Оно приводит к развитию рака легкого, губы, языка и других отделов полости рта, глотки, пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, гортани, мочевого пузыря, почки, шейки матки, толстой кишки и миелоидного лейкоза. Курение – непосредственная причина возникновения более 90 % случаев рака легкого и 30–35 % всех ЗНО [2, 7, 8].

По результатам эпидемиологических исследований, которые выявили повышенный риск рака легкого у жен курящих мужей, у мужей курящих жен и у лиц, подверженных влиянию табачного дыма на рабочем месте, например барменов, пассивное или непроизвольное курение также признано канцерогенным для человека (группа 1) [7, 8].

Канцерогенным для человека признан и так называемый бездымный табак. Он включает ряд табакосодержащих продуктов орального и назального потребления, которые имеют широкое распространение в странах Азии и Южной Америки. В США и Канаде бездымный табак довольно популярен. В целом в Европе эта привычка встречается довольно редко. Исключением считаются скандинавские страны, где доля мужчин, употребляющих некурительные табаки местного производства, довольно высока. В Европейском союзе и России продажа некурительных табаков запрещена [3].

В результате анализа имеющихся научных данных рабочая группа МАИР пришла к заключению, что оральные формы бездымных табачных изделий являются канцерогенными для человека (группа 1) и их употребление – причина развития рака полости рта, глотки и поджелудочной железы. Научных данных для доказательства канцерогенности табаков, вдыхаемых через нос, недостаточно [9].

Избыточная масса тела и ожирение – одна из важных причин ЗНО и по значимости занимает 2-е место (после курения) в развитых странах. По оценкам экспертов МАИР, в мире в год диагностируется 481 тыс. новых случаев рака. Доля ЗНО, причиной которых является избыточная масса тела, выше среди женщин

(5,4 %), чем среди мужчин (1,9 %). Избыточная масса тела определяется величиной индекса массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела, $>30 \text{ кг/м}^2$ – ожирение). Избыточная масса тела повышает риск аденокарциномы пищевода, рака ободочной и прямой кишки, почки, поджелудочной железы, желчного пузыря (у женщин), рака яичника, рака эндометрия и рака молочной железы у женщин в менопаузе. Однако для рака молочной железы наиболее объективным показателем риска считается наличие так называемого центрального ожирения, которое оценивается на основании измерения соотношения окружности талии к окружности бедер (waist-to-hip-ratio). Риск рака молочной железы повышен у женщин с центральным ожирением независимо от их менопаузального статуса [10].

К списку ЗНО, причиной развития которых является избыточная масса тела, недавно добавился и рак предстательной железы (РПЖ). У мужчин с избыточной массой тела, у которых в возрасте 20 лет был нормальный или повышенный индекс массы тела, риск возникновения РПЖ повышен в 2 и 3 раза соответственно [11].

Популяционная атрибутивная доля ЗНО, этиологически связанных с избыточной массой тела, для рака прямой кишки составляет 4 %, для рака молочной железы – 9 %, для рака ободочной кишки – 11 %, для рака желчного пузыря – 24 %, для аденокарциномы пищевода – 34 % и для рака тела матки – 34 % [12].

Повышенная физическая активность, как профессиональная, так и спортивная, снижает риск развития рака ободочной кишки, молочной железы, эндометрия и РПЖ. Чем выше физическая активность, тем ниже риск. Анализ результатов эпидемиологических исследований показал, что повышенная физическая активность на 60 % снижает риск рака [13].

Особенности питания. Связь особенностей питания с заболеваемостью ЗНО была впервые обнаружена в корреляционных исследованиях: потребление мяса, животных жиров и увеличенное количество калорий на душу населения положительно коррелировало с заболеваемостью раком толстой кишки, молочной железы, матки и РПЖ [14].

В большинстве эпидемиологических исследований рака толстой кишки была обнаружена связь потребления обработанных мясных продуктов (колбасы, ветчины и т. д.) и мяса с риском развития данной патологии. Например, в когортном исследовании американских медсестер было выявлено статистически достоверное повышение риска рака ободочной кишки у женщин, которые употребляли большое количество колбасных изделий, говядины, свинины, баранины и масла. В эпидемиологическом когортном исследовании с участием американских медицинских работников показано, что риск рака ободочной кишки зависит от соотношения употребления мяса к употреблению птицы и рыбы, т. е. чем выше доля мяса по сравнению

с птицей и рыбой, тем выше риск рака этого органа [15, 16]. Эти результаты подтверждены и в европейском эпидемиологическом исследовании [17, 18].

На основании эпидемиологических исследований эксперты МАИР классифицировали обработанные мясные продукты (колбасу, ветчину и т. д.) как канцерогенные для человека (группа 1), а мясо – как вероятно канцерогенное (группа 2А) [19].

Защитное влияние употребления овощей и фруктов показано в эпидемиологических исследованиях рака ободочной и прямой кишки, а также рака полости рта и глотки, пищевода, желудка, легкого [20, 21]. Овощи и фрукты содержат клетчатку, а также активные вещества, которые в эксперименте на лабораторных животных ингибируют развитие опухолей. К ним в первую очередь относятся витамины С, Е, бета-каротин, селен, обладающие антиоксидантными свойствами, витамин А, фолиевая кислота, а также фитоэстрогены (изофлавонолы), флавоноиды, такие как кверцетин, индолы и т. д. Выраженный защитный эффект против рака желудка имеют лук и чеснок. Антиканцерогенный эффект чеснока можно объяснить его бактерицидными свойствами, в частности против *H. pylori*, инфицированность которой является известным фактором риска рака желудка [3], а также содержанием генистеина изофлавонов, обладающих антиангиогенным эффектом.

Гипотеза о защитной роли клетчатки была сформулирована английским врачом Беркиттом на основании наблюдений за жителями Африки, где заболеваемость раком толстой кишки низка, а употребление продуктов питания с высоким содержанием клетчатки высоко. Однако не все эпидемиологические исследования подтвердили гипотезу о протективном действии клетчатки. В большинстве из них было показано, что протективным эффектом против рака толстой кишки обладает только клетчатка овощей и фруктов [22].

Инфекционные агенты. Доля опухолей человека инфекционного происхождения значительно варьирует. Она высока (20–25 %) в ряде развивающихся стран Юго-Восточной Азии и Африки и низка (5 %) в развитых странах. К биологическим агентам, инфицирование которыми приводит к возникновению злокачественных опухолей, относятся *H. pylori*, вирус гепатита В (ВГ-В), вирус гепатита С (ВГ-С), ВПЧ, вирус Т-клеточного лейкоза человека и вирус Эпштейна–Барр. Этиологическая связь этих биологических агентов с развитием опухолей у человека доказана, и все они классифицированы экспертами МАИР как канцерогенные для человека (группа 1) [23].

***H. pylori*.** Инфицированность *H. pylori* выше среди бедных слоев населения, живущих в неадекватных коммунальных условиях, скученно. Доля *H. pylori*-положительных людей значительно ниже среди населения развитых стран и продолжает снижаться. У большинства носителей *H. pylori* не вызывает никаких

клинических проявлений, однако хроническая инфицированность может приводить к развитию гастрита и язвы желудка. Кроме того, у небольшой части *H. pylori*-инфицированных развивается аденокарцинома или В-клеточная лимфома желудка. Ассоциация наиболее выражена для рака дистального отдела желудка, при котором риск, связанный с *H. pylori*, повышен в 6 раз. В Европе причиной возникновения более 60 % случаев рака желудка является инфекция *H. pylori* [24].

H. pylori вызывает воспаление слизистой оболочки желудка, что влечет за собой увеличение синтеза простагландинов и гиперпролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Наиболее сильное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка оказывают цитокинсодержащие линии *H. pylori* (CaA+) [24].

ВГ-В. Частота хронической инфицированности ВГ-В колеблется от высокой (8 %) в странах Юго-Восточной Азии и Центральной Африки до низкой (2 %) в Европе и Северной Америке. В странах с высокой инфицированностью ВГ-В заболеваемость и смертность от гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) очень высока и в некоторых из них занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО. Результаты нескольких десятков эпидемиологических исследований показали, что хроническая инфицированность ВГ-В в 100 и более раз повышает риск ГЦР [25].

В эндемичных регионах ВГ-В передается перинатально от матери к ребенку, а также от ребенка к ребенку. В 70–90 % этих случаев инфицированность не проявляется клинически, но может приобрести хронический характер. В развитых странах инфекция в основном распространяется среди взрослых парентерально и половым путем, что приводит к развитию гепатита, и только в 5–10 % случаев заболевание приобретает хронический характер [25].

ВГ-С. Частота носительства ВГ-С в различных регионах колеблется с <1 % в Европе до 1–3 % в странах Ближнего Востока и Азии. ВГ-С чаще всего передается парентеральным путем. К группе риска в первую очередь относятся наркоманы, больные, которым проводятся гемодиализ и частые переливания крови, а также медицинские работники. Передача половым путем или перинатально происходит реже. Инфекция ВГ-С обычно приобретает хронический характер и вызывает тяжелый хронический гепатит, а в дальнейшем — цирроз печени. Тестом инфицированности ВГ-С является выявление в сыворотке крови антител к ВГ-С или непосредственно РНК вируса. Результаты эпидемиологических исследований показали, что наличие антител к ВГ-С, т. е. инфицированность ВГ-С является маркером повышенного риска ГЦР [23].

ВПЧ чаще всего передается половым путем. Возможны также перинатальный и оральный пути передачи инфекции. Доля носительства ВПЧ наиболее высока среди сексуально активных молодых людей. Частота инфицированности одинаково высока среди обоих полов. Заражение в подавляющем большинстве

случаев не приводит к заболеванию и не дает никаких симптомов. Однако у определенного числа инфицированных возникают кондиломы и папилломы дыхательных и половых органов, а также папилломы и бородавки на коже. И только у очень небольшого процента ВПЧ-инфицированных женщин развиваются предрак и рак шейки матки [26].

На основании лабораторных и эпидемиологических исследований доказана канцерогенность 12 типов ВПЧ. К ним относятся: ВПЧ 16, 18, 31, 33, 34, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59-го типов (группа 1) [23, 25]. ВПЧ высокого риска (16-го и 18-го типов) — причина большинства случаев возникновения рака шейки матки: в популяции 91 % ЗНО шейки матки вызваны ВПЧ. Кроме рака шейки матки ВПЧ приводит к развитию рака ануса, влажной и вульвы, полового члена, ротоглотки. Однако доля опухолей, непосредственной причиной которых является инфицированность ВПЧ, для этих форм рака ниже: 69 % — для рака вульвы, 75 % — для рака влажной, 63 % — для рака полового члена, 89 % — для рака ануса у мужчин и 93 % у женщин, 72 % — для рака ротоглотки у мужчин и 63 % у женщин [26]. В США в год формами рака, ассоциированными с ВПЧ, заболевают 30 800 человек (19 200 женщин и 11 600 мужчин) [23].

Алкоголь представляет собой одну из основных причин заболеваемости и смертности от многих болезней и состояний [27]. Употребление алкоголя повышает риск ЗНО полости рта, глотки, гортани, пищевода, печени, толстой кишки и молочной железы. Отмечается синергизм между канцерогенным эффектом курения и употребления алкоголя.

Рабочая группа МАИР подтвердила канцерогенность алкоголя для человека (группа 1) [28, 29]. На основании анализа результатов эпидемиологических исследований и распространенности употребления алкоголя эксперты пришли к заключению, что алкоголь — непосредственная причина развития 17 % всех ЗНО в Европе.

Механизм канцерогенного действия алкоголя до сих пор до конца не ясен. Однако установлено, что ацетальдегид, метаболит алкоголя, является канцерогенным веществом (группа 1), и риск развития рака напрямую зависит от способности отдельного индивида метаболизировать алкоголь, в частности от длительности персистенции ацетальдегида в организме и, соответственно, от продолжительности его воздействия на организм человека [4, 30].

В ходе эпидемиологического исследования причин высокой смертности в России были опрошены члены семей 50 тыс. умерших. Результаты показали, что риск смерти от рака верхних дыхательных и пищеварительных органов (полости рта, глотки, гортани, пищевода) и рака печени повышен у мужчин и женщин, употребляющих в неделю более 0,5 л (1 бутылки) водки. Риск развития перечисленных выше форм рака был увеличен в 3 раза и более у лиц, пьющих в неделю 1,5 л водки

[31]. Таким образом, ограничение употребления алкогольных напитков — важное направление профилактики рака.

Загрязнение воздуха. Высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха городов и близость места проживания людей к некоторым промышленным предприятиям могут быть связаны с повышенным риском рака легкого. К канцерогенным веществам, загрязняющим воздух, относятся полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), хром, бензол, формальдегид, асбест и т. д. В качестве индикатора загрязнения воздуха ПАУ принят бенз(а)пирен. Основные источники загрязнения атмосферного воздуха — предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей и алюминиевой промышленности, а также теплоэлектроцентрали и автомобильный транспорт. Уровень ПАУ в атмосферном воздухе значительно превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) $1 \text{ нг}/1 \text{ м}^3$. Например, металлургический и коксохимический заводы выбрасывают в сутки $>2 \text{ кг}$ бенз(а)пирена, а нефтеперерабатывающие заводы — $>3 \text{ кг}$. Концентрации бенз(а)пирена в выбросах этих производств чрезвычайно высоки как для рабочей зоны, так и для окружающих населенных пунктов. Рассеивание выбросов за границу санитарно-защитной зоны создает превышение ПДК для коксохимического производства в 50 раз, для нефтеперерабатывающих заводов — в 20 раз. Превышение ПДК распространяется вплоть до расстояния 10 км от предприятий [3].

В 2015 г. эксперты МАИР признали загрязнение атмосферного воздуха канцерогенным для человека и причиной развития 10 % случаев рака легкого [32]. В 2010 г. от рака легкого умерли 1,6 млн человек, из которых в 220 тыс. случаев причиной возникновения опухоли было признано загрязнение воздуха [33].

Канцерогенные факторы на рабочем месте. Результаты эпидемиологических исследований показали, что несколько десятков химических веществ, сложных смесей и факторов, которые чаще всего встречаются на рабочем месте, повышают риск ЗНО и являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1) [34]. Некоторые из них широко распространены как в индустриальных странах, так и в странах со сравнительно невысоким уровнем промышленного развития. В случаях, когда на основании имеющихся научных данных невозможно выделить конкретное вещество, обладающее канцерогенным воздействием, принято классифицировать как канцерогенный сам производственный процесс, занятость в котором приводит к повышению риска ЗНО. Так, в группу 1 включены около 20 производственных процессов, которые увеличивают риск ЗНО [34].

К канцерогенным для человека производствам и профессиям (группа 1) относятся газификация и коксование угля, литейное производство, покрытие дорог асфальтом и крыш гудроном (смолой, дегтем), добыча гематита, производство аурамина, изопропилового

спирта, красной фуксиновой краски (магенты) и обуви, мебельное производство, резиновая и деревообрабатывающая промышленность, сварка, малярные и лакокрасочные работы и профессия художника.

Производства и профессии, при которых имеет место контакт с канцерогенными веществами и факторами группы 1, также признаны канцерогенными для человека. К этим веществам и факторам относятся 4-аминобифенил, бензол, 2-нафтиламин, асбест, бериллий, N, N-бис-(2-хлорэтил)-нафтиламин, винилхлорид, кадмий и его производные, минеральные масла, никель и его производные, сажа, сланцевая нефть, 6-валентный хром и его производные, формальдегид, выхлопы двигателей внутреннего сгорания, кремниевая пыль [34].

У рабочих, занятых в производственном процессе коксования и газификации угля, очистки каменноугольной смолы, укладки асфальта или гудрона, в алюминиевой промышленности и литейных цехах, повышен риск рака легкого, мочевого пузыря и кожи. На этих производствах канцерогенное воздействие на человека оказывают ПАУ. Литейщики также подвержены воздействию паров хрома, никеля, формальдегида, а также кремниевой пыли и химических веществ, канцерогенных для человека (группа 1). У рабочих, занятых добычей и выплавкой мышьяка, увеличен риск рака легкого, кожи и ангиосаркомы печени. Подземная добыча гематита повышает риск рака легкого. Производственный контакт с асбестом, бериллием, кадмием и его соединениями, 6-валентным хромом и его соединениями, никелем и его соединениями, т. е. с веществами, канцерогенными для человека (группа 1), также связан с повышенным риском развития рака легкого [34].

Ультрафиолетовое (УФ) излучение. В этиологии рака кожи и меланомы наряду с солнечной радиацией очень важную роль играют искусственные источники УФ-облучения, применяемые для получения загара, которые получили широкое распространение в современном мире. Рабочая группа МАИР признала УФ-излучение канцерогенным фактором для человека [35].

ЗНО кожи преобладают у лиц европеоидной расы особенно среди блондинов и рыжеволосых с голубыми и серыми глазами. Кожа этих людей легче обгорает на солнце, они имеют склонность к появлению веснушек. Чаще опухоли кожи располагаются на открытых частях тела. Плоскоклеточным раком кожи чаще болеют лица, работающие на открытом воздухе и подвергающиеся длительному воздействию солнечных лучей, в то время как меланома кожи чаще встречается среди тех, кто работает в помещении и имеет привычку загорать и обгорать. Риск рака кожи повышен у лиц с поражениями кожи, вызванными солнечными лучами, например с кератозом и эластозом, а также у лиц с такими генетическими синдромами, как альбинизм, ксеродерма пигментозум [36].

Известно, что УФ-лучи способствуют образованию витамина D и кальция, микроэлементов, необходимых для нормального развития и функционирования организма, что особенно актуально для населения с неполноценным питанием, а также проживающим в географических зонах с длинной зимой и коротким летом. Недооценка канцерогенного влияния УФ-излучения на человека привела в первой половине прошлого столетия к широкому применению так называемых УФ-ламп для профилактики и лечения многих детских болезней, что способствовало росту заболеваемости ЗНО кожи, включая меланому [37].

Ионизирующее излучение. Канцерогенность ионизирующей радиации неоднократно показана в эпидемиологических исследованиях, проведенных среди различных групп населения, подвергавшихся облучению по медицинским показаниям, на рабочем месте, включая ядерные производства, при испытании атомного оружия, в результате аварии на атомных электростанциях и других ядерных установках и, наконец, при атомной бомбардировке Хиросимы и Нагасаки. Эти исследования показали, что ионизирующая радиация вызывает практически все формы ЗНО [38].

В данном разделе мы остановимся на тех источниках ионизирующей радиации, которые в большей степени влияют на риск ЗНО в современном мире и отрицательный эффект которых можно предотвратить, а именно — на облучении по медицинским показателям.

Первые данные о канцерогенности ионизирующей радиации при ее применении по медицинским показаниям получены в результате наблюдения за когортой женщин, больных туберкулезом. Это исследование показало, что частое флюорографическое обследование, используемое для контроля над пневмотораксом — одним из методов лечения туберкулеза — приводило к повышению риска развития рака молочной железы через 10–15 лет после начала лечения [3].

Эпидемиологические исследования канцерогенного риска, связанного с проведением маммографии показали, что маммографический скрининг 100 тыс. женщин в возрасте 50–69 лет в результате облучения (поглощенная доза обычно равна 3 мГр) может привести к смерти от рака молочной железы 1–5 женщин. В то же время в результате скрининга смертность от рака молочной железы снизилась на 25 %, т. е. в результате скрининга были сохранены жизни 560 женщин [39].

Скрининг рака легкого с использованием низкодозовой спиральной компьютерной томографии (эффективная доза — 0,2–1,0 мЗв) может привести к развитию 1,1 дополнительного случая смерти от рака легкого на 10 тыс. обследуемых. В то же время скрининг сохраняет жизнь 5 мужчин и 100 женщин на 10 тыс. человек, прошедших его [40].

Мы изучили риск развития рака легкого в связи с флюорографией грудной клетки, ежегодное проведение которой, как известно, было обязательным в СССР,

особенно у работающего населения. Большинство обследованных нами больных раком легкого со стажем работы 30–40 лет ежегодно выполняли флюорографию. У лиц, которым в течение жизни флюорография была проведена >20 раз, риск рака легкого был повышен на 50 %, при ее выполнении >40 раз — увеличен в 2,5 раза [41, 42].

Представленные данные указывают на то, что принятие решения о каждой дополнительной лучевой диагностической процедуре должно быть обдуманным и обоснованным.

Экзогенные гормоны. Гормональный статус является фактором, определяющим риск возникновения многих ЗНО и прежде всего рака тела матки, яичников, молочной железы, яичка и РПЖ. С точки зрения возможного канцерогенного риска наибольший интерес представляют фармакологические гормональные препараты, получившие значительное распространение в мире, а именно оральные контрацептивы (ОК) и препараты, применяемые в качестве ГЗТ.

Исследованию канцерогенного потенциала гормональных противозачаточных средств посвящено огромное количество работ. При их оценке необходимо помнить, что предметом изучения этих работ были различные типы гормональных противозачаточных средств, состав которых менялся в течение всей истории их применения. Так называемые последовательные противозачаточные препараты, поставляющие в организм высокие дозы эстрогенов и прогестеронов, были изъяты из продажи в конце 70-х годов прошлого века, так как было показано, что они повышают риск развития ряда форм ЗНО, в частности рака эндометрия, шейки матки и молочной железы. Разработанные в последующие годы комбинированные ОК, которые содержат относительно низкие дозы эстрогенов и прогестеронов, оказались менее опасными. Результаты эпидемиологических исследований показали, что применение ОК не влияет на риск рака молочной железы, но повышает риск развития рака шейки матки у ВПЧ-положительных женщин и риск ГЦР. В то же время использование ОК статистически достоверно снижает риск рака толстой кишки, тела матки и яичников. На основании последних данных комбинированные ОК, содержащие эстроген и прогестерон, в 1999 г. классифицированы рабочей группой МАИР как канцерогенные для человека (группа 1) [43, 44].

ГЗТ повышает риск рака молочной железы и яичников. Однако через 5 лет после завершения приема этих препаратов риск снижается. Результаты эпидемиологического исследования, в котором наблюдались 46 355 женщин в течении 10,2 года, показали, что у женщин, использовавших комбинированные препараты (эстроген + прогестерон), риск возникновения рака молочной железы был повышен на 40 % по сравнению с женщинами, которые не применяли ГЗТ [44, 45].

После публикации этих данных использование ГЗТ снизилось в США, а затем и в Европе. В результате

в США началось снижение заболеваемости раком молочной железы у женщин 50 лет и старше. До 2003 г. заболеваемость раком этой локализации росла. Снижение произошло в основном за счет ER-позитивного рака, что является подтверждением причиной связи между ГЗТ и риском рака молочной железы [46, 47]. На наш взгляд, это наблюдение – более чем наглядный пример эффективности научно обоснованной профилактики.

Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований

Регистрируемое в развитых странах снижение заболеваемости и смертности от ЗНО в значительной степени является результатом как целенаправленной профилактики, основанной на научных данных, так и «спонтанной» в результате улучшения социально-экономического статуса населения, технологического прогресса и связанного с ними образа жизни населения.

В связи с этим 2-ю часть своей статьи мы решили посвятить динамике заболеваемости ЗНО и смертности от них в России и некоторых других развитых странах и попытаться объяснить причину снижения или роста этих показателей.

Смертность от **рака легкого** и других ЗНО, основной причиной которых является курение, среди мужчин снижается во всех развитых странах (рис. 1). В России смертность от этой нозологии начала снижаться с первой половины 90-х годов прошлого века и уменьшилась более чем в 1,5 раза (с 75 до 45 случаев на 100 тыс. населения). Заболеваемость мужчин раком легкого в тот же период также снизилась, причем кривые динамики заболеваемости и смертности практически идентичны. На рис. 2. представлена динамика заболеваемости наиболее часто встречающимися формами рака в России.

Заболеваемость и смертность от рака легкого российских женщин, не достигнув высоких показателей, характерных для большинства западных стран, с первой половины 90-х годов прошлого века начали снижаться, а затем стабилизировались (см. рис. 1, рис. 3). В то же время в ряде стран смертность от этой нозологии у женщин растет (см. рис. 1).

Снижение заболеваемости и смертности от рака легкого у мужчин в некоторых западных странах началось значительно раньше, чем в России: в Великобритании – в 1970-е годы, в США – в 1980-е годы. Особого внимания заслуживает пример Великобритании. Именно английский профессор Ричард Долл впервые доказал связь между курением и раком легкого [5]. В этой стране впервые были приняты меры по контролю курения, которые привели к значительному уменьшению распространенности этой привычки у мужчин уже в 60-е годы прошлого века, а практически через 2 десятилетия – у женщин. В результате снизилась заболеваемость и, соответственно, смертность от рака легкого в первую очередь среди мужского населения. В США, Франции и других западных странах снижение заболеваемости и смертности от рака легкого также произошло в результате снижения распространенности курения среди мужчин.

Число курящих людей в России несколько сократилось, но остается все еще очень высоким. Снижение распространенности курения началось лишь недавно, 2–3 года назад. При этом заболеваемость и смертность от рака легкого в России снижаются с первой половины 90-х годов прошлого столетия. Это произошло в результате изменения химического состава табачного дыма в сигаретах, потребляемых в России, а именно: уменьшения концентрации смолы. На основании рекомендаций Международной конференции «Табак: основная международная угроза здоровью населения» (Tobacco. A major International Health Hazard) [48],

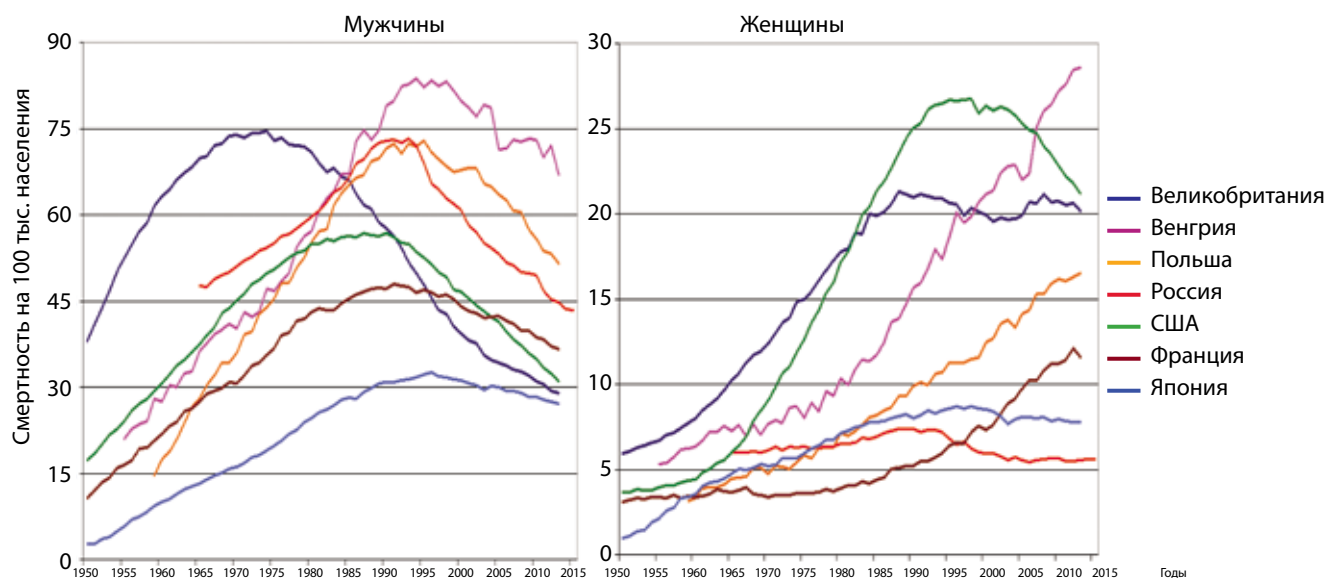


Рис. 1. Динамика смертности от рака легкого

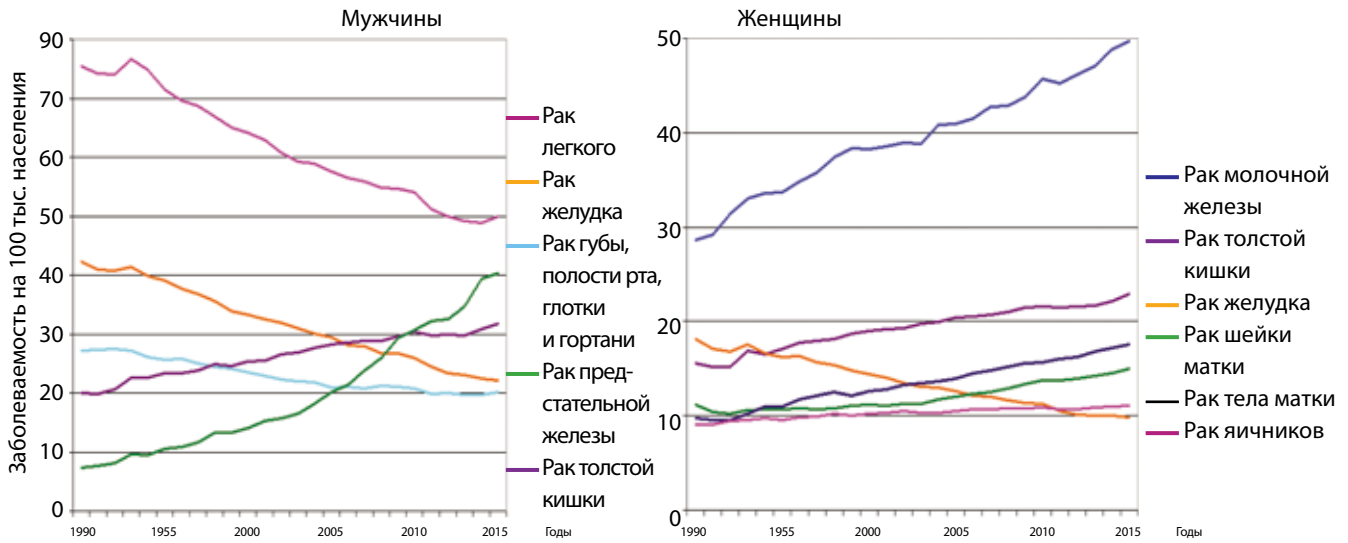


Рис. 2. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в России

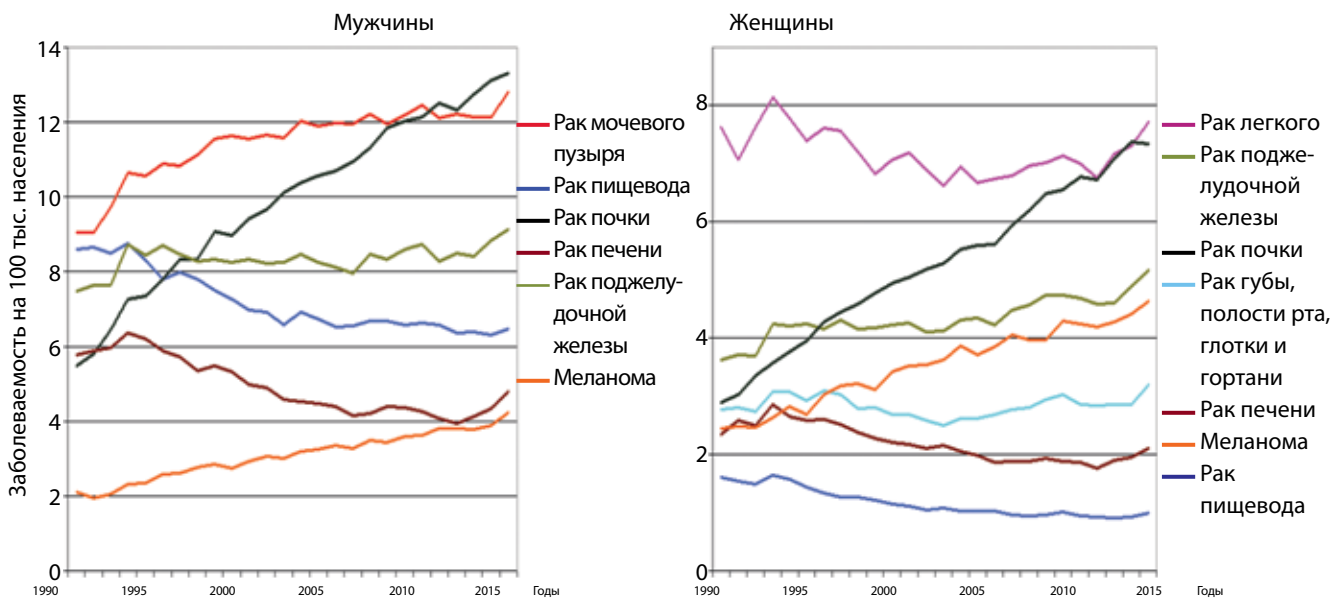


Рис. 3. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в России

которая прошла в Москве в 1986 г., Минздравом СССР был принят регламент о ПДК смолы в сигаретах и папиросах, производимых в нашей стране и импортируемых в нее. В результате было достигнуто уменьшение очень высоких (>30 мг на сигарету) концентраций смолы до умеренных (15 мг на сигарету), а затем — до относительно низких (12 мг на сигарету).

Снижение заболеваемости и смертности только от рака легкого спасло жизнь, как минимум, 200 тыс. россиян, а также многим десяткам тысяч граждан других стран бывшего СССР, в которых также снизилась смертность от этого заболевания (рис. 4).

Вклад улучшения эффективности лечения в снижение смертности от рака легкого ничтожно мал, если он вообще имеет место быть. Популяционная относительная 5-летняя выживаемость больных раком легкого составляет, в лучшем случае, 18 %. По данным США,

этот показатель с 1973 г., когда он был равен 12 %, изменился незначительно [49]. В результате снижения частоты плоскоклеточного рака и роста аденокарциномы изменилось соотношение между этими гистологическими формами. К сожалению, мы не можем это документировать на основании российской статистики, но в пользу этого говорят клинический материал онкологических клиник России, а также зарубежные данные [50]. Эту тенденцию объясняют изменением в химическом составе табачного дыма. Снижение уровня смол в сигаретном дыме привело к уменьшению концентрации бенз(а)пирена и других ПАУ. В то же время в дыме современных сигарет больше табакоспецифических N-нитросоединений, таких как 4-метилнитрозоамино-1-(3-пиридил-1-бутанон (ННК). Высказывается предположение, согласно которому снижение в сигаретах концентрации ПАУ и повышение

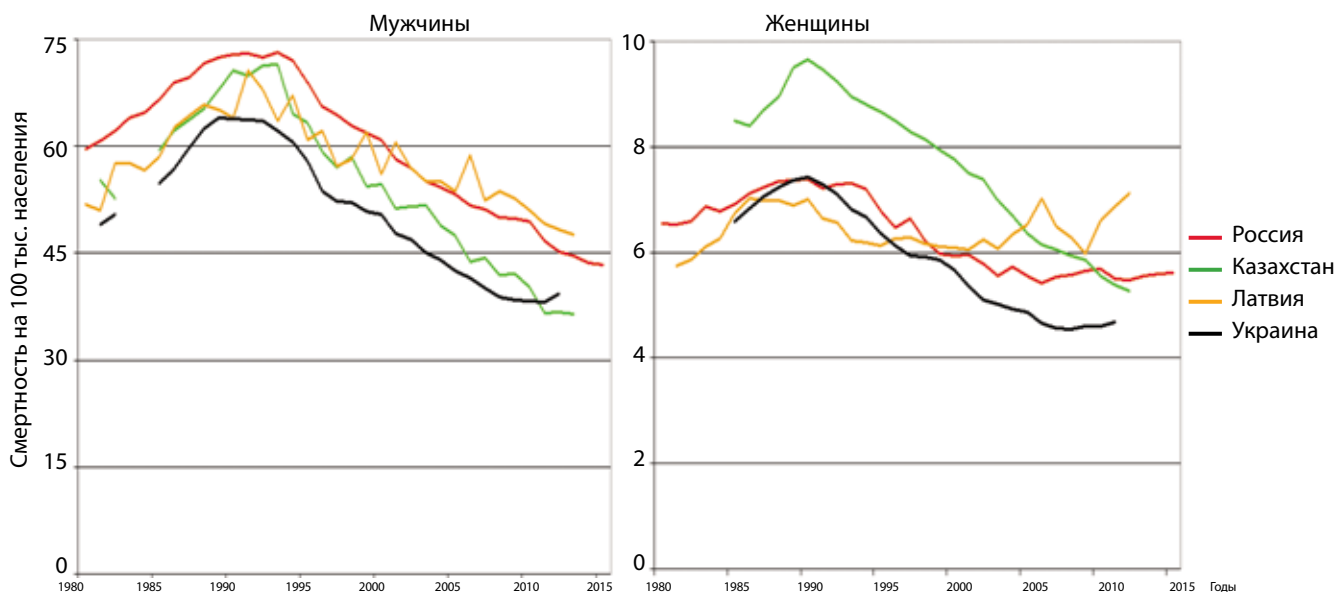


Рис. 4. Динамика смертности от рака легкого в странах бывшего СССР

уровня табакоспецифических N-нитросоединений привели к тому, что доминирующей формой рака легкого стала аденокарцинома [51].

Снижение концентрации смолы в сигаретах, потребляемых в России, и, соответственно, уровня канцерогенных веществ, входящих в ее состав, скорее всего, стало причиной снижения заболеваемости мужчин раком губы, полости рта, глотки, гортани (см. рис. 2) и пищевода (см. рис. 3). Фактором риска развития рака полости рта, глотки и пищевода помимо курения является употребление крепких спиртных напитков, а рака глотки — также инфицированность ВПЧ. С начала 90-х годов прошлого века в России увеличилось употребление спиртных напитков и частота инфицированности ВПЧ, что, скорее всего, стало препятствием для более выраженного снижения заболеваемости и, соответственно, смертности от ЗНО этих локализаций.

В западных странах снижение заболеваемости плоскоклеточным раком пищевода сопровождается увеличением частоты встречаемости аденокарциномы. Эта тенденция объясняется ростом распространенности как в западных странах, так и в восточных ожирения. Чрезмерная масса тела и недостаточность физической активности — доминирующие факторы риска аденокарциномы легкого [52].

Снижение смертности от **рака желудка** во многих странах началось с середины прошлого столетия (рис. 5). Однако, скорее всего, оно началось еще раньше вследствие снижения заболеваемости (см. рис. 2). Эта положительная динамика не является результатом ни улучшения эффективности методов лечения, ни планомерной профилактики, основанной на данных научных исследований. За последние 3 десятилетия 5-летняя относительная выживаемость больных раком желудка в США увеличилась с 15 % в 1973 г. до 30 %

в 2013 г. [49]. Однако улучшением показателей выживаемости можно лишь частично объяснить снижение смертности от этой онкопатологии, тем более что оно началось более 60 лет назад. Это «спонтанный» процесс, который считается результатом улучшения социального и экономического положения населения, технологического прогресса в пищевой промышленности, доступности и разнообразия продуктов питания. Частота заболеваемости раком желудка уменьшилась в результате улучшения коммунальных и гигиенических условий, а именно снижения скученности проживания. Это привело к уменьшению распространенности инфицирования *H. pylori*. Использование в пищевой промышленности низких температур для хранения продуктов питания и широкое распространение домашних холодильников привели к снижению применения соли для консервации пищи и, соответственно, ее потребления. Наконец, изменение рациона питания в сторону увеличения употребления овощей и фруктов в результате их круглогодичной доступности также повлияло на положительную динамику заболеваемости раком желудка [3].

Кривые смертности от рака желудка японских и российских мужчин и женщин идут параллельно (см. рис. 5). Это косвенно указывает на схожесть причин, определяющих ее снижение в этих странах. Однако известно, что в Японии широкое распространение получил скрининг рака желудка, который, по мнению японских авторов, является основной причиной снижения смертности от этого заболевания. В России скрининг рака желудка никогда не проводился. Тем не менее, динамика смертности от рака этой локализации в 2 странах практически одинакова. Эффективность скрининга рака желудка, проводимого в Японии, давно вызывала сомнения у западных ученых, так как она не была доказана в клинических исследованиях.

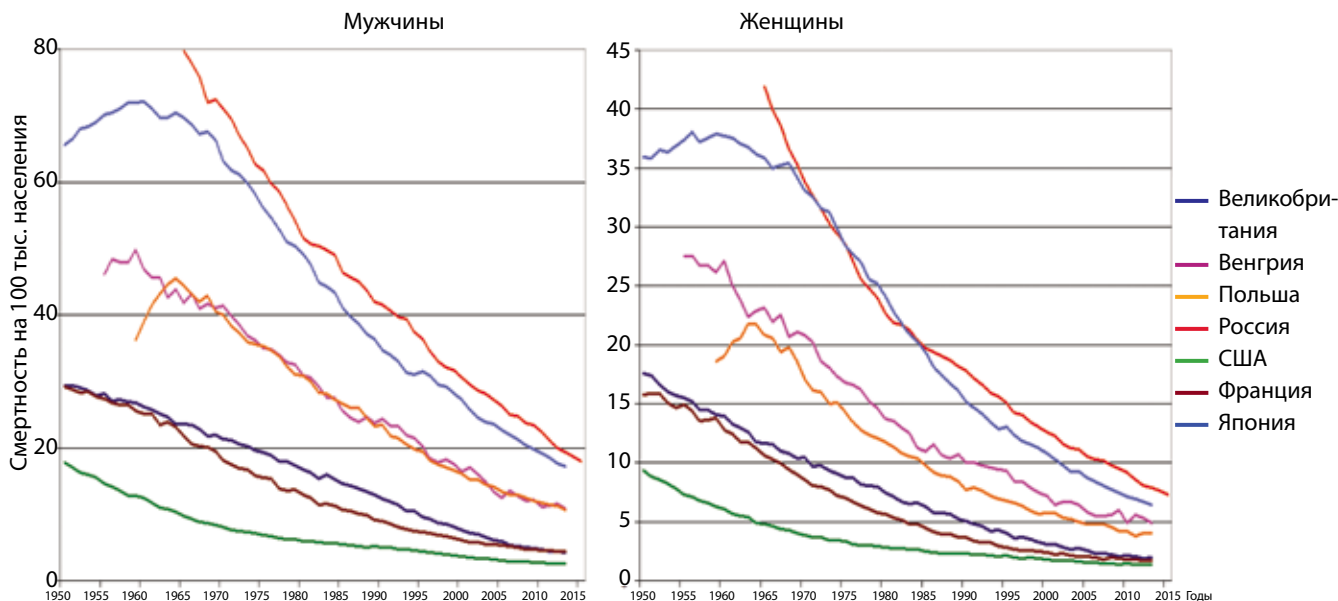


Рис. 5. Динамика смертности от рака желудка

Наше наблюдение еще раз подтверждает несостоятельность заявлений о том, что скрининг снижает смертность от рака желудка.

Смертность от **рака толстой (ободочной и прямой) кишки** снижается практически во всех странах, представленных на рис. 6. Эту тенденцию для большинства развитых стран (США, Великобритания, Франция, Япония) можно объяснить вторичной профилактикой, т. е. проведением организованного скрининга (тестирования на скрытую кровь, сигмоидоскопии и колоноскопии), в результате которого выявляются ранние формы рака или предраковые неоплазии (аденоматозные полипы). Во многих развитых странах снижение заболеваемости этой онкопатологией можно объяснить и изменением рациона питания в сторону увеличения употребления овощей и фруктов, уменьшения употребления обработанных мясных продуктов и мяса. Улучшился и показатель 5-летней выживаемости больных раком этого органа с 49 % в 1973 г. до 66 % в 2013 г. [49].

В России заболеваемость (см. рис. 2) раком толстой кишки и смертность (см. рис. 6) от этого заболевания стабилизировались, а с 2010 г. наметилось снижение смертности. Скорее всего, эта тенденция — результат улучшения диагностики (не скрининга) и совершенствования методов лечения.

В США и некоторых развитых странах уменьшается заболеваемость раком дистальных отделов ободочной (нисходящей и сигмовидной) кишки, скорее всего, в результате изменения (улучшения) рациона питания и увеличивается заболеваемость раком восходящей кишки — как следствие роста распространенности ожирения [53].

В большинстве развитых стран, в том числе и в России отмечены увеличение заболеваемости (см. рис. 2) и стабилизация или снижение смертности от **рака молочной железы** (рис. 7). Рост заболеваемости данной

патологией в развитых странах можно объяснить в первую очередь массовым проведением маммографического скрининга, в результате которого выявляются клинически незначимые образования. Важная причина увеличения заболеваемости раком молочной железы — рост распространенности таких факторов риска, как избыточная масса тела, ожирение, высококалорийное питание, богатое животными жирами, а также репродуктивных факторов (поздние первые роды, раннее менархе, поздняя менопауза, применение ГЗТ).

Смертность от рака молочной железы в Великобритании, США и Франции начала снижаться с середины 80-х, в Венгрии и Польше — с 90-х годов прошлого столетия. В Японии смертность от этой патологии продолжает расти. В России она стабилизировалась и только с 2010 г. начала снижаться (см. рис. 7). Это в первую очередь является результатом совершенствования методов лечения, в частности применения гормонотерапии и современных методов лекарственного лечения, включая избирательную терапию. Кроме того, на снижение смертности от рака молочной железы, несомненно, повлияло увеличение доли ранних и интраэпителиальных форм рака, которые выявляются в процессе организованного маммографического скрининга. Пятилетняя выживаемость больных раком молочной железы растет. Наилучший показатель регистрируется в США: с 1973 по 2013 г. он вырос с 74 до 90 % [49]. Однако очевидно, что этот неоправданно положительный показатель значительно завышен за счет обнаруженных при маммографическом скрининге образований, которые фактически не являются злокачественной опухолью [54]. К сожалению, в настоящее время не существует методов, позволяющих прогнозировать течение так называемых клинически незначимых ЗНО. Однако об этой проблеме должны

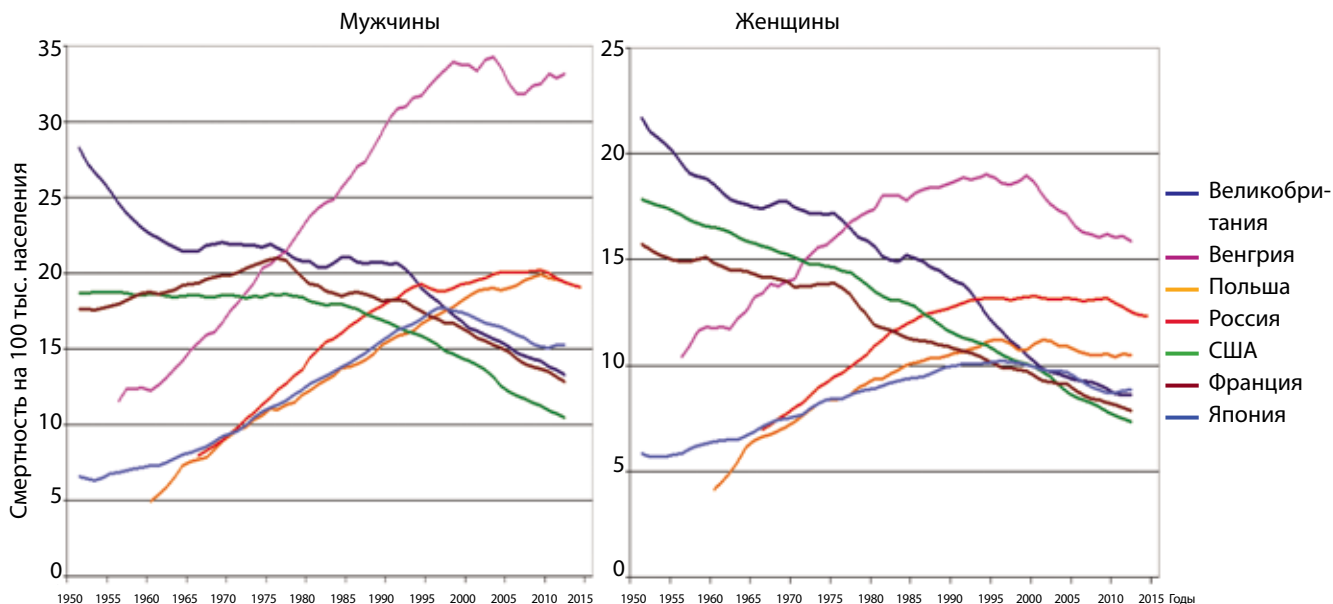


Рис. 6. Динамика смертности от рака прямой, ободочной и тонкой кишки

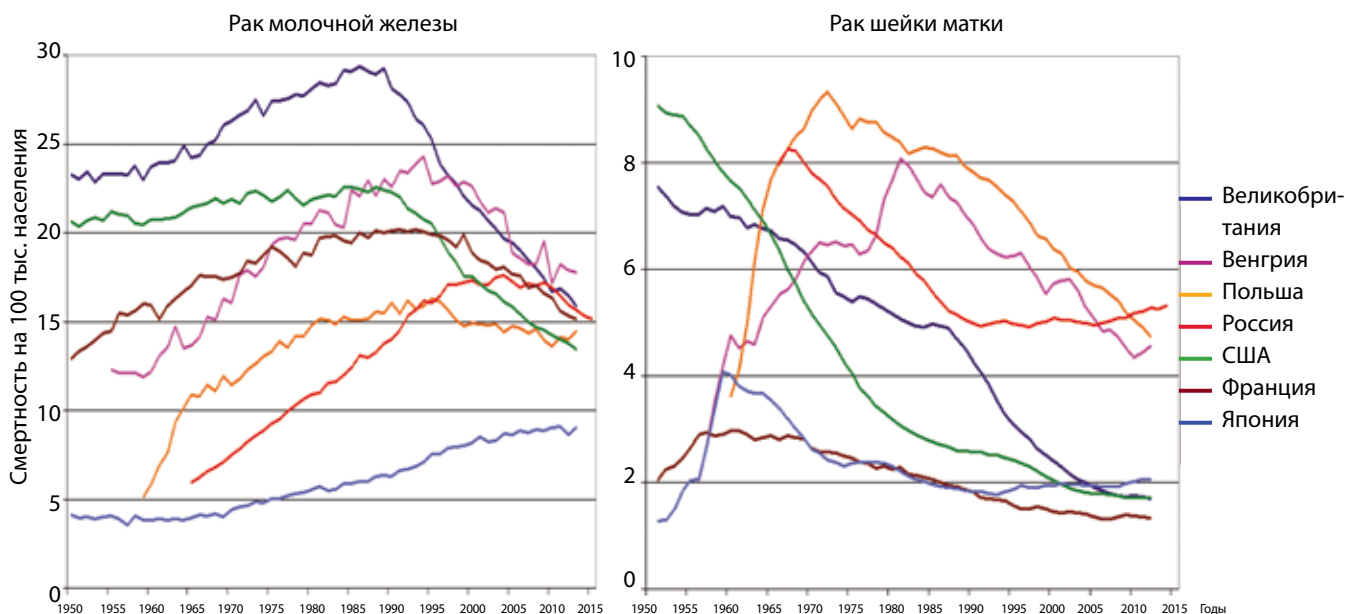


Рис. 7. Динамика смертности от рака молочной железы и рака шейки матки

знать специалисты, которые участвуют в скрининге, последующем обследовании и лечении больных.

Заболеваемость и смертность от **рака шейки матки** снижаются в большинстве развитых стран в результате уменьшения распространенности инфекции ВПЧ, а также проведения массового организованного цитологического скрининга, который позволяет выявлять не только ранние формы рака, но и предраковые неоплазии, такие как CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) и рак *in situ*. Отсутствие программ организованного скрининга привело к росту как заболеваемости, так и смертности от рака шейки матки в России (см. рис. 2, 7). Попытки заменить организованный скрининг с контролем качества на основании

рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и МАИР диспансеризацией населения вряд ли приведут к снижению заболеваемости и смертности от рака данной локализации. Тестирование на ВПЧ — принятый метод выявления рака шейки матки, обладающий рядом преимуществ по сравнению с цитологическим скринингом [55].

Для профилактики инфицирования ВПЧ и, в конечном счете, рака шейки матки и других опухолей, этиологически связанных с ВПЧ, созданы, протестированы и рекомендованы для применения 3 вакцины: бивалентная против ВПЧ 16-го и 18-го типов, квадριвалентная против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов и девятивалентная против ВПЧ 6, 18, 6,11, 31, 33, 45, 52 и 58-го типов.

Вакцинация предупреждает инфицирование этими типами вируса и развитие выраженной дисплазии у 90 % женщин. Применение последней вакцины наиболее эффективно для профилактики рака шейки матки и других форм ЗНО, причиной которых является ВПЧ [56]. Вакцинация против ВПЧ в будущем может предотвратить 90 % всех случаев рака шейки матки и других форм рака, развитие которых связано с ВПЧ.

Американское онкологическое общество (ACS) рекомендовало [56]:

- вакцинировать девочек и мальчиков в возрасте 11–12 лет;
- для вакцинации девочек применять бивалентную или квадριвалентную, а по возможности девятивалентную вакцину;
- для вакцинации мальчиков использовать квадριвалентную, а по возможности девятивалентную вакцину;
- вакцинировать женщин в возрасте 13–26 лет, мужчин – 13–21 года в случае, если их не вакцинировали в подростковом возрасте (11–12 лет) или они не получили 3 дозы вакцины;
- вакцинировать в возрасте до 26 лет специальные группы населения, а именно лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и мужчин-гомосексуалов.

В России заболеваемость **раком тела матки** растет (см. рис. 2), а смертность от этого заболевания с начала 2000-х годов стабильна (рис. 8). В большинстве западных стран заболеваемость и смертность от данной патологии снижается. Эти противоположные тренды, по-видимому, можно объяснить различными тенденциями воздействия на женскую популяцию факторов риска рака этого органа. Риск рака тела матки связан с гормональными и репродуктивными факторами. Он чаще встречается у никогда не рожавших женщин

и у женщин, получающих ГЗТ в период менопаузы. Ожирение и чрезмерная масса тела также являются доказанными факторами риска рака эндометрия. Следует отметить, что применение ГЗТ в США снизилось [45] в то время как в России, скорее всего, увеличилось. За последние 3 десятилетия 5-летняя выживаемость больных раком тела матки не менялась и составляет 83 % [49].

В России отмечается небольшой рост заболеваемости (см. рис. 2) и снижение смертности (рис. 9) от **рака яичников**. Аналогичная тенденция имеет место в большинстве развитых стран. Это можно объяснить совершенствованием методов раннего выявления и лечения данного заболевания. В США 5-летняя выживаемость больных этой формой рака выросла с 36 % в 1973 г. до 47 % в 2013 г. [49].

Снижение смертности от **РПЖ** (см. рис. 8) в развитых странах можно объяснить совершенствованием методов лечения. В США 5-летняя выживаемость пациентов с РПЖ выросла с 66 % в 1973 г. до 99 % в 2013 г., т. е. практически все больные РПЖ в США излечиваются. В улучшении выживаемости важную роль играет также ранняя диагностика РПЖ в результате скрининга с применением теста на простатический специфический антиген (ПСА). Однако ПСА-скрининг приводит к гипердиагностике, т. е. выявлению образований, которые не имеют клинического значения. Распространение массового ПСА-скрининга привело к резкому увеличению показателей заболеваемости РПЖ. В странах, в которых ПСА-скрининг получил массовое распространение (США, Канада, Австралия), динамика заболеваемости, ее рост и снижение являются отражением скрининговой активности [57].

В России рост смертности от РПЖ, скорее всего, является результатом недостаточной эффективности лечения, а также выявления болезни на поздней

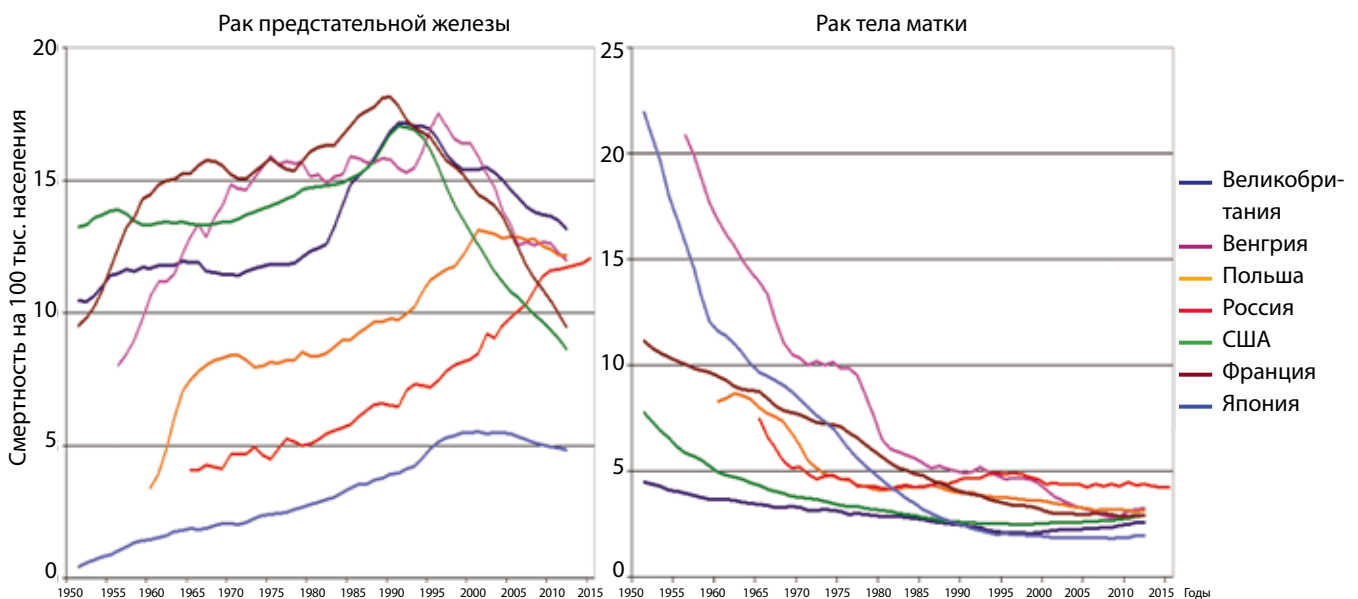


Рис. 8. Динамика смертности от рака предстательной железы у мужчин и рака тела матки у женщин

стадии. Важно отметить, что рост показателей заболеваемости РПЖ (см. рис. 2) более выражено, чем рост смертности (см. рис. 8). За период с 1990 по 2015 г. заболеваемость увеличилась с 8,0 до 42,0 на 100 тыс. населения, т. е. более чем в 5 раз. За этот же период смертность выросла меньше чем в 2 раза – с 6,2 до 11,3 на 100 тыс. Этот факт указывает на то, что в России, как и в США 2 десятилетия назад, рост заболеваемости РПЖ в значительной степени определяется ростом распространенности ПСА-тестирования [57].

В России заболеваемость **раком почки** растет (см. рис. 2), смертность от данной патологии у мужчин практически не меняется, а у женщин имеет тенденцию к снижению (см. рис. 9). Увеличение заболеваемости раком почки трудно объяснить. Доказанный фактор риска рака этой локализации – курение (около 30 % случаев у мужчин и 20 % у женщин). Как сказано выше, заболеваемость ЗНО, связанными с курением, снижается, а не растет. Возможно, эта тенденция вызвана увеличением распространенности других значимых факторов риска развития данного заболевания, в частности чрезмерной массы тела, низкой физической активности, гипертонии [58]. Однако тот факт, что быстрый и выраженный рост заболеваемости не сопровождается увеличением смертности, скорее всего, указывает на улучшение диагностики рака почки на ранних стадиях, что не исключает возможность гипердиагностики. В США 5-летняя выживаемость больных раком почки увеличилась с 50 % в 1973 г. до 74 % в 2013 г. [49]. Улучшение выживаемости и усовершенствование методов лечения, скорее всего, являются причинами стабилизации и уменьшения показателей смертности.

Заболеваемость и смертность от **рака мочевого пузыря** снижаются во всем мире в результате уменьшения контакта с канцерогенными веществами на производстве (ароматическими аминами, альфа-нафтиламином,

4-аминобифенилом и бензолом) [3]. После запрета на использование этих производственных канцерогенов основной причиной развития рака мочевого пузыря стало курение. В большинстве развитых стран распространение этой вредной привычки снижается, что также оказывает положительное влияние на динамику заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря [59].

В России заболеваемость раком мочевого пузыря (см. рис. 3) росла до начала 2000-х годов, затем стабилизировалась. В то же время смертность от этой патологии снижается как у мужчин, так и у женщин (см. рис. 9). На динамику заболеваемости влияет частота диагностики *in situ* рака и его доля в статистике заболеваемости раком мочевого пузыря. Прогресс в методах диагностики и лечения привел к увеличению 5-летней выживаемости больных раком мочевого пузыря с 72 % в 1973 г. до 77 % в 2013 г. [49].

Снижение заболеваемости и смертности от **ГЦР печени** в странах с исходно высокой смертностью имеет различные причины. В Северной Америке и странах Европы, включая Россию (см. рис. 3, 9), уменьшение заболеваемости и смертности от данной патологии, скорее всего, является результатом снижения потребления алкоголя и, соответственно, заболеваемости алкогольным циррозом печени, который предшествует развитию рака. В Японии, как и во многих других странах Восточной и Юго-Восточной Азии, главные причины развития рака печени – инфицированность ВГ-В, ВГ-С, вирусным гепатитом и циррозом. Уменьшение инфицированности ВГ-В и частично ВГ-С как в результате вакцинации, так и благодаря соблюдению рекомендованных гигиенических мер, привело к снижению распространенности рака печени в Японии и других странах региона.

Несмотря на то, что до настоящего времени нет результатов рандомизированных контролируемых

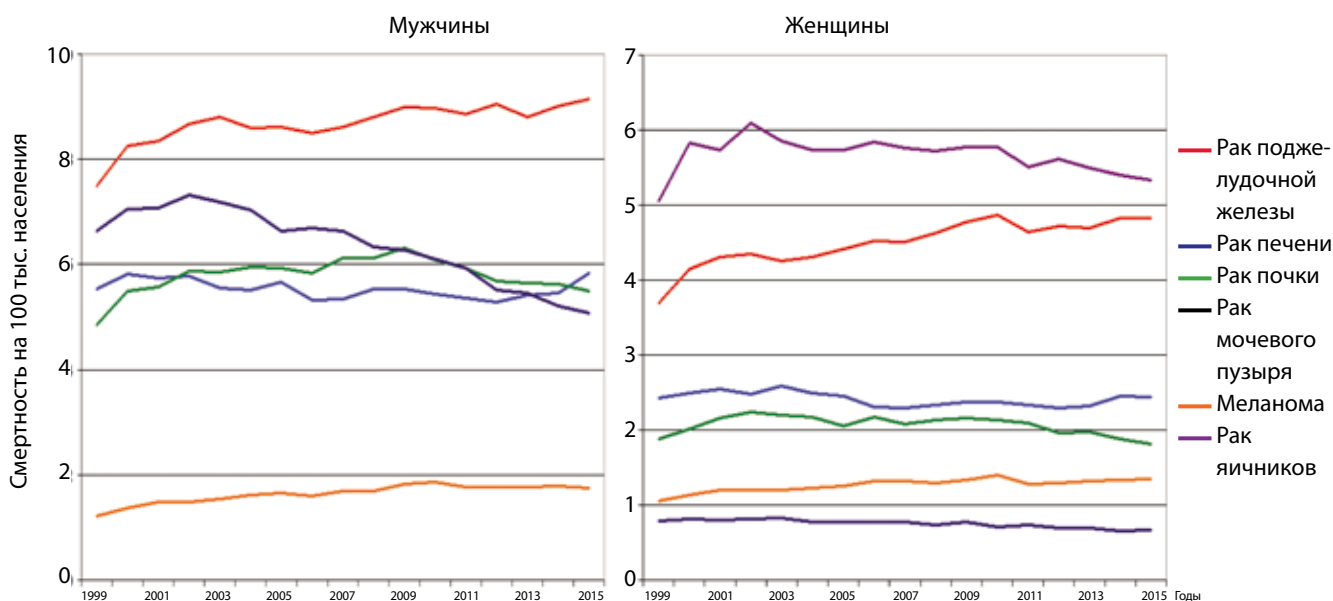


Рис. 9. Динамика смертности от некоторых злокачественных новообразований в России

исследований эффективности вакцинации против ВГ-В для профилактики ГЦР, существуют некоторые оппортунистические данные, указывающие на ее эффективность. Например, на Тайване национальная массовая вакцинация новорожденных, а затем детей и взрослых, которая была начата в 1984 г., привела к снижению заболеваемости ГЦР в когортах детей, рожденных после 1984 г. Результаты последующего наблюдения за когортами вакцинированных детей указывают на дальнейшее уменьшение заболеваемости. Риск развития ГЦР у вакцинированных детей после 20-летнего наблюдения снизился на 70 % по сравнению с невакцинированными (отношение рисков 0,31) [60]. Массовая вакцинация против ВГ-В в Южной Корее привела к уменьшению заболеваемости ГЦР на 70 % (отношение рисков 0,30) и инфицированности ВГ-В с 6–8 до 2–3 % [61].

В странах Азии и Африки принята практика массовой вакцинации новорожденных против ВГ-В. В западных странах рекомендуется тестирование на Hbs-Ag (антиген ВГ-В) всех беременных женщин и проводится вакцинация младенцев, рожденных от Hbs-Ag-положительных женщин. Однако с учетом роста распространенности инфекции ВГ-В, связанного с увеличением числа перемещающихся и мигрирующих людей, необходимо рассмотреть возможность повсеместной вакцинации против ВГ-В [62].

Рост смертности от ГЦР в некоторых западных странах, скорее всего, связан с увеличением инфицированности населения ВГ-В, ВГ-С и заболеваемости раком этого органа. В то же время отмечен прогресс в лечении ЗНО печени, в частности в США 5-летняя выживаемость выросла с 3,4 % в 1977 г. до 18,3 % в 2013 г. [4].

В России заболеваемость и смертность от **рака поджелудочной железы** у женщин увеличиваются, а у мужчин относительно стабильны, с тенденцией к росту

(см. рис. 3, 9). Эта динамика не имеет внятного объяснения. Пятилетняя выживаемость больных раком поджелудочной железы остается очень низкой, однако по данным литературы, в США она выросла с 2,5 % в 1977 г. до 7,8 % в 2013 г. [4]. Один из основных доказанных факторов риска рака поджелудочной железы — курение. Однако этот фактор ответственен не более чем за 30 % случаев. Характер питания с преобладанием обработанных мясных продуктов также повышает риск возникновения рака данной локализации. На основании эпидемиологических исследований подсчитана доля случаев рака поджелудочной железы, связанных с ожирением, избыточной массой тела и недостатком физической активности. В Европе она составляет 19 %, в США — 27 %. Риск развития рака поджелудочной железы повышен у лиц, страдающих сахарным диабетом и перенесших хронический панкреатит. Примерно у 10 % больных раком поджелудочной железы заболевание носит семейный (наследственный) характер [63].

Заболеваемость и смертность от **меланомы кожи** до последнего времени увеличивались в большинстве стран, за исключением Новой Зеландии, Австралии и США, где эти показатели начали снижаться в конце 80-х годов прошлого столетия. Эта благоприятная динамика — результат профилактики. Население этих стран последовало рекомендациям онкологов и начало принимать меры по защите от естественных солнечных и искусственных УФ-лучей. Недавно произошел перелом и в других развитых странах. К сожалению, в России заболеваемость и смертность от меланомы кожи растут (см. рис. 3, 9), несмотря на улучшение 5-летней выживаемости. В США этот показатель увеличился с 80 % в 1973 г. до 93 % в 2013 г. [49].

Изучение динамики смертности от меланомы в зависимости от года рождения (когорты) показало, что у жителей ряда европейских стран, детство и юность

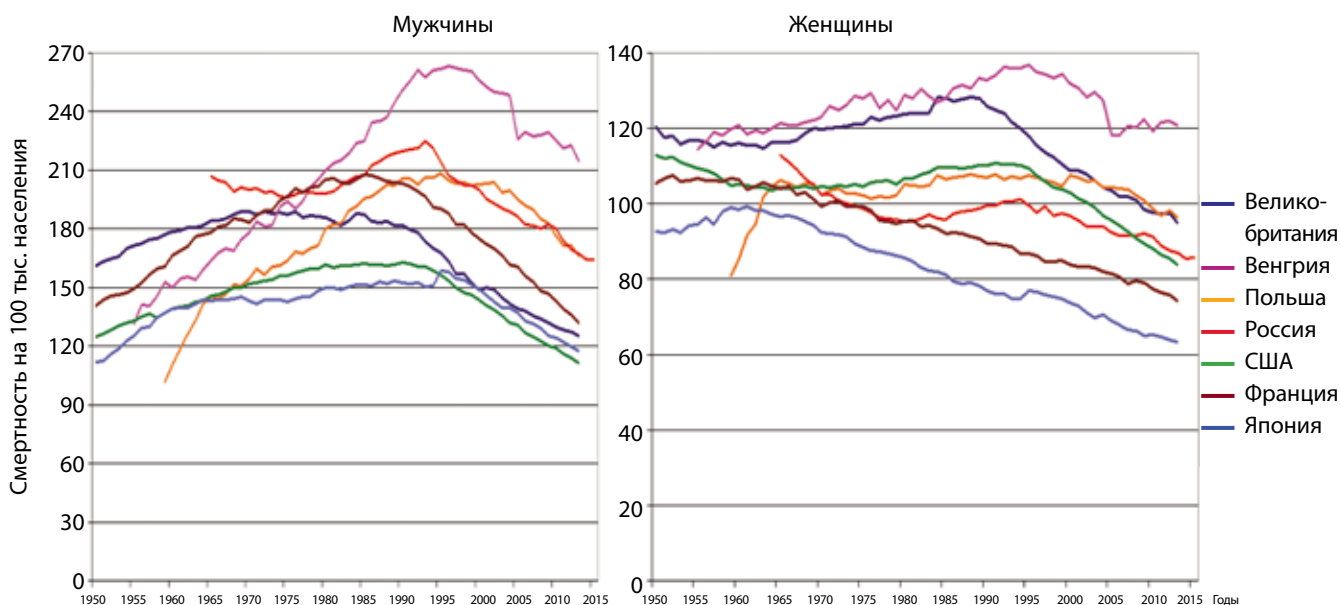


Рис. 10. Динамика смертности от всех злокачественных новообразований

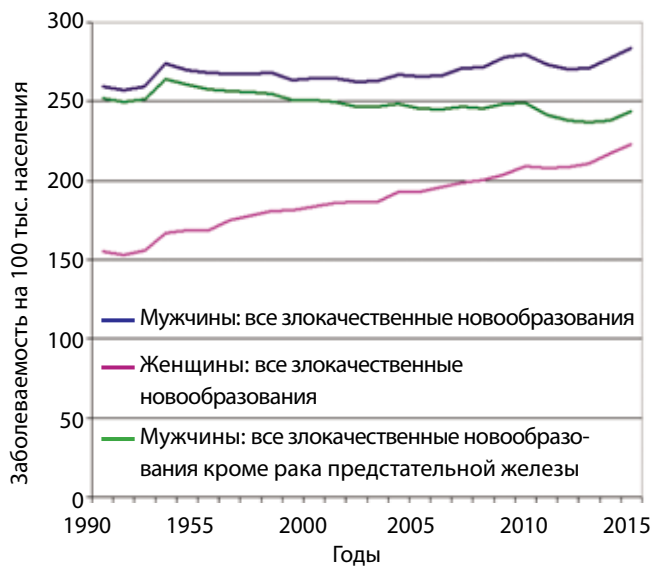


Рис. 11. Заболеваемость всеми формами злокачественных новообразований в России

которых проходили в первой половине прошлого столетия и совпали с наиболее активным применением УФ-ламп для профилактики и лечения детских болезней, резко увеличилась смертность от меланомы. Причем рост смертности был наиболее выражен для ее злокачественной формы, которая развивается в результате воздействия УФ-излучения в детском возрасте [37]. С появлением данных о канцерогенности УФ-лучей практика их терапевтического применения была прекращена, что, с точки зрения M. Boniol и соавт., привело к снижению заболеваемости наиболее злокачественными формами меланомы и, соответственно, смертности от меланомы вообще. Авторы считают, что роль современных методов лечения в снижении

смертности от меланомы минимальна. Они прогнозируют, что этот благоприятный тренд будет продолжаться и, более того, большая часть новых случаев меланомы в ближайшем будущем будет иметь менее злокачественный характер [37].

Смертность от **всех ЗНО** снижается в большинстве развитых стран как среди мужчин, так и среди женщин (рис. 10). В России уменьшение смертности от всех ЗНО регистрируется с начала 90-х годов, как и снижение смертности от рака легкого, гортани, полости рта, глотки, пищевода и опухолей, причиной появления которых является курение. Причем кривые смертности от всех ЗНО повторяют форму кривых перечисленных выше форм рака. Это наблюдение еще раз подтверждает вклад контроля курения в профилактику ЗНО.

На рис. 11 представлены кривые, характеризующие динамику заболеваемости всеми ЗНО у мужчин. Заболеваемость российских мужчин всеми ЗНО снижалась с 1993 по 2003 г., а затем стабилизировалась. Небольшой рост был отмечен в период между 2007 и 2010 гг., после чего заболеваемость уменьшилась, а затем между 2013 и 2015 гг. вновь начала увеличиваться. По нижней кривой очевидно, что рост заболеваемости всеми ЗНО в значительной степени обусловлен увеличением заболеваемости РПЖ.

Заболеваемость всеми ЗНО российских женщин растет (см. рис. 11) за счет увеличения распространенности таких факторов, как избыточная масса тела, недостаток физической активности, повышенная инсоляция, а также, возможно, роста инфицированности ВПЧ и отсутствия научно обоснованных программ скрининга, в первую очередь, рака шейки матки. Не исключено, что как и в других странах на увеличение заболеваемости раком молочной железы и, соответственно, всех ЗНО влияет гипердиагностика.

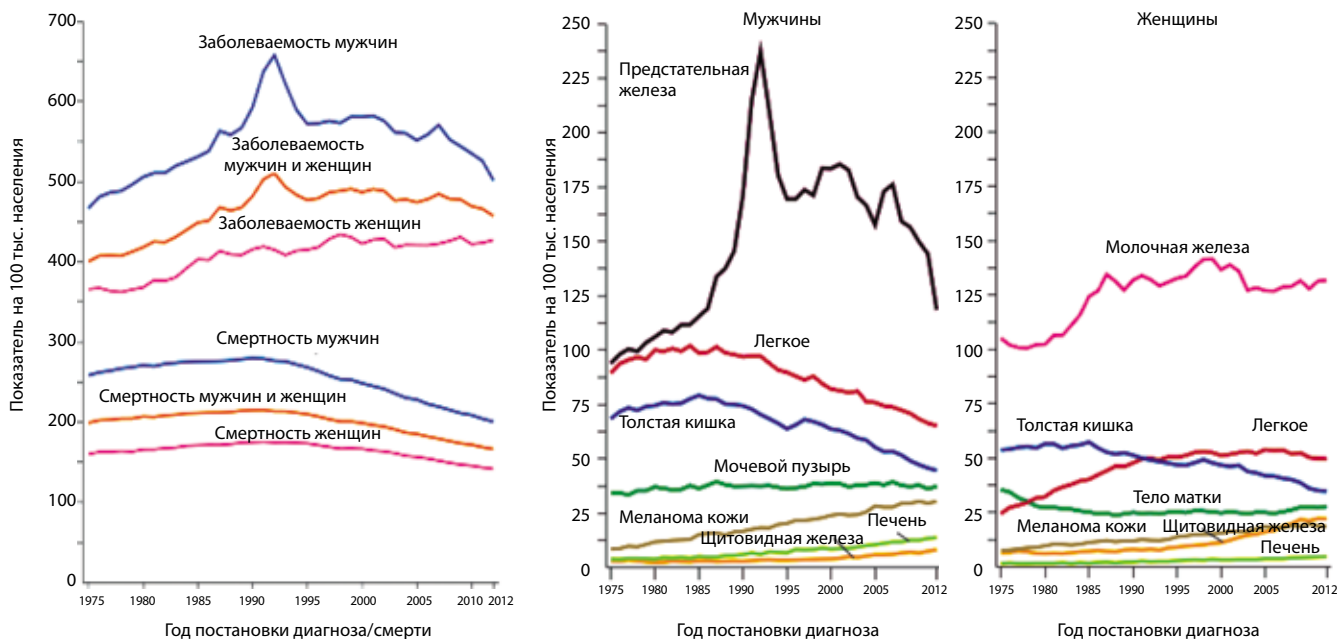


Рис. 12. Динамика смертности и заболеваемости всеми и некоторыми злокачественными новообразованиями в США

На рис. 12 представлена динамика заболеваемости всеми ЗНО в США и отдельными формами ЗНО, в частности РПЖ. Очевидно, что кривая динамики заболеваемости всеми ЗНО в США повторяет кривую динамики заболеваемости РПЖ, которая, в свою очередь, отражает тенденцию скрининговой активности в этой стране. Таким образом, рост заболеваемости мужского населения в России, США и, скорее всего, других странах, в которых имел место массовый ПСА-скрининг, в значительной степени можно объяснить гипердиагностикой РПЖ [64].

Заключение

«Смерть в старости неотвратима, но смерть в молодости можно предотвратить», — эти слова, при-

надлежащие выдающемуся английскому эпидемиологу Ричарду Доллу, фактически определяют цель профилактики, а именно предотвращение преждевременной смерти отдельного индивида и, в результате, снижение преждевременной смертности в популяции. Эта цель может быть достигнута как в результате снижения заболеваемости, т. е. первичной профилактики, так и с помощью раннего выявления опухоли, вторичной профилактики. Первичная профилактика — наиболее эффективное направление противораковой борьбы.

Дальнейшее снижение смертности от ЗНО может быть достигнуто лишь в результате выполнения комплексной научно обоснованной целевой программы, включающей первичную профилактику, скрининг и лечение.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Hill A.B. The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med* 2015;108(1):32–7.
- Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100(Pt E): 1–538.
- Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 224 с. [Zaridze D.G. Cancer prophylactics. Guidelines for doctors. Moscow: IMA-PRESS, 2009. 224 p. (In Russ.)].
- Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шангина О.В. Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей. *Успехи молекулярной онкологии* 2016;3(2):8–17. [Zaridze D.G., Mukeria A.F., Shangina O.V. Interaction of environmental factors and heredity in the etiology of malignant tumors or Interaction of genetic polymorphism and exogenous factors in the etiology of malignant tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2016;3(2):8–17. (In Russ.)].
- Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1951;2(4682):739–48.
- Заридзе Д.Г. Табак — основная причина рака. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 208 с. [Zaridze D.G. Tobacco — the main cause of cancer. Moscow: IMA-PRESS, 2012. 208 p. (In Russ.)].
- Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1986;38:35–394.
- Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1–1438.
- Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;89:1–592.
- Nagrani R., Mhatre S., Rajaraman P. et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. *Eur J Cancer* 2016;66:153–61.
- Kelly S.P., Graubard B.I., Andreotti G. et al. Prediagnostic body mass index trajectories in relation to prostate cancer incidence and mortality in the PLCO cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2016;109(3):1–9.
- Arnold M., Pandeya N., Byrnes G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):36–46.
- Friedenreich C., Norat T., Steindorf K. et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancer: The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2398–407.
- Zaridze D.G. Environmental etiology of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;70(3):389–400.
- English D.R., MacInnis R. J., Hodge A.M. et al. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1509–14.
- Chao A., Thun M.J., Connell C.J. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293(2):172–82.
- Norat T., Bingham S., Ferrari P. et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(12):906–16.
- Domingo J.L., Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat: What about environmental contaminants? *Environ Res* 2016;145:109–15.
- Consumption of red meat and processed meat. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2015;114:6–13.
- Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D. et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(19):1471–83.
- van Duynhoven F.J., Bueno-De-Mesquita H.B., Ferrari P. et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1441–52.
- Bingham S.A., Day N.E., Luben R. et al. Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361(9368):1496–501.
- Biological agents. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Human papillomaviruses. *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100B:1–499.
- Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49(3):347–53.
- Hepatitis viruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;59:1–255.
- Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1–636.
- Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organisation Department of Mental Health and Substance Abuse. WHO Global Status Report on Alcohol 2004. Geneva, 2004. Pp. 1–68.
- Alcohol drinking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988;44:7–379.
- Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2010;96(3):1383.

30. Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 2008;122(8):1710–5.
31. Zaridze D., Brennan P., Boreham J. et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 2009;373(9682):2201–14.
32. Outdoor air pollution. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2016;109:35–448.
33. Brauer M., Amann M., Burnett R.T. et al. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environ Sci Technol* 2012;46(2):652–60.
34. Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100(Pt F):9–562.
35. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and Ultraviolet Radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1992;55:1–316.
36. Montella A., Gavin A., Middleton R. et al. Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2360–6.
37. Autier P., Koechlin A., Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *Eur J Cancer* 2015;51(7):869–78.
38. Radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100(Pt D): 7–303.
39. Breast cancer screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention? International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation. IARC Press, 2012.*
40. Marshall H.M., Bowman R.V., Yang I.A. et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a review of current status. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 5):S524–39.
41. Boffetta P., Mannetje A., Zaridze D. et al. Occupational X-ray examinations and lung cancer risk. *Int J Cancer* 2005;115(2):263–7.
42. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2010;21(3):3–13. [Zaridze D.G., Mukeria A.F. Epidemiology and prophylactics of lung cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2010;21(3):3–13. (In Russ.)].
43. Hannaford P.C., Selvaraj S., Elliott A.M. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651.
44. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007;91:1–528.
45. Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360(9337):942–4.
46. Ravdin P.M., Cronin K.A., Howlander N. et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16):1670–4.
47. Glass A.G., Lacey J.V. Jr, Carreon J.D. et al. Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(15):1152–61.
48. Tobacco: A major International Health Hazard. Eds.: D.G. Zaridze, R. Peto. *IARC Scientific Publication № 74. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.*
49. Mokdad A.H., Dwyer-Lingre L., Fitzmaurice C. et al. Trends and patterns of disparities in cancer mortality among US counties, 1980–2014. *JAMA* 2017;317(4):388–406.
50. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., Ferlay J. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84(1):13–22.
51. Gray N., Zaridze D., Robertson C. et al. Variation within global cigarette brands in tar, nicotine, and certain nitrosamines: analytic study. *Tob Control* 2000;9:351.
52. Castro C., Bosetti C., Malvezzi M. et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014;25(1):283–90.
53. Zhu C., Bassig B.A., Zaridze D. et al. A birth cohort analysis of the incidence of ascending and descending colon cancer in the United States, 1973–2008. *Cancer Causes Control* 2013;24(6):1147–56.
54. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380(9855):1778–86.
55. Ogilvie G.S., Krajden M., van Niekerk D. et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): Complete Round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140(2):440–8.
56. Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D. et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin* 2016;66(5):375–85.
57. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2014; 25(3–4):5–16. [Davydov M.I., Zaridze D.G. Screening for malignant tumors. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2014;25(3–4):5–16. (In Russ.)].
58. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5): 245–57.
59. Malats N., Real F.X. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(2):177–89.
60. Chang M.H., You S.L., Chen C.J. et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(19):1348–55.
61. Gwack J., Park S.K., Lee E.H. et al. Hepatitis B vaccination and liver cancer mortality reduction in Korean children and adolescents. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2205–8.
62. Hepatitis B. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
63. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(44):9694–705.
64. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.

Рак как следствие генетического мозаицизма

А. В. Лихтенштейн

НИИ канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анатолий Владимирович Лихтенштейн alicht@mail.ru

Вопреки устоявшемуся мнению о стабильной ДНК как носителе наследственной информации, в нормальной (а не только раковой) клетке геном подвержен непрерывным изменениям в результате различных воздействий: ошибок копирования (в процессе репликации), дефектов сегрегации хромосом (в митозе) и прямых химических атак (активными формами кислорода). Процесс генетической диверсификации клеток стартует в эмбриональном развитии и длится всю жизнь, порождая феномен соматического мозаицизма. Новые представления о генетическом разнообразии клеток организма заставляют в ином, чем ранее, ракурсе рассматривать проблемы этиологии, патогенеза и профилактики злокачественных новообразований.

Ключевые слова: соматический мозаицизм, рак, мутагенез, канцерогенез, профилактика рака, секвенирование генома

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-26-35

Cancer as a result of genetic mosaicism

A. V. Likhstensteyn

Research Institute of Carcinogenesis, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contrary to the generally accepted opinion about stable DNA as the carrier of hereditary information, in a normal (not just cancer) cell, this molecule is subject to the continuous changes as a result of copying errors (in the course of replication), defects of chromosome segregation (in mitosis) and direct chemical attacks (by reactive oxygen species). Genetic diversification of cells starts during embryonic development and lasts during whole life, generating a phenomenon of the somatic mosaicism. New data on genetic variety of somatic cells lead to a different, than earlier, perception of cancer etiology, pathogenesis and prevention.

Key words: somatic mosaicism, cancer, mutagenesis, carcinogenesis, cancer prevention, genome sequencing

Введение

Если верно утверждение о том, что ничто так не послужило расцвету физики, как война, то столь же верно и то, что ничто так не стимулировало развитие биологии, как рак. Беспрецедентные интеллектуальные и материальные усилия, направленные на борьбу с этой пандемией, чрезвычайно обогатили наши представления об основах жизни и устройстве живой клетки. Применительно к онкологии пришло осознание того, что «рак — болезнь генов» и что нестабильность генома — движущая сила канцерогенеза и ключевая особенность раковой клетки.

В неявной форме последнее утверждение подразумевает, что у нормальной клетки геном в основном стабилен. Однако лавина новых данных опровергает это убеждение. Оказалось, что сома¹ человека — мозаика, составленная из триллионов генетически различных клеток (едва ли среди них найдутся 2 одинаковые) [1, 2]. Причина в том, что на протяжении жизни индивида множество мутагенов воздействует на его

клетки, и это ведет к их генетической диверсификации (соматическому мозаицизму²).

Поскольку, как оказалось, нестабильность генома отнюдь не является уникальным свойством раковой клетки, но присуща в той или иной мере всем клеткам организма, ряд общепринятых положений фундаментальной онкологии подлежит пересмотру. В частности, феномен генетического мозаицизма чрезвычайно расширяет круг «подозреваемых» в участии в канцерогенезе и побуждает видеть в возникновении рака «вину» не индивидуальную, а коллективную (т. е. не клетки-одиночки, а всего клеточного сообщества).

Мозаицизм — естественное и неизбежное явление

Термин «соматический мозаицизм» означает присутствие в организме, возникшем из одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы), 2 и более генетически различных клеточных популяций. Мозаицизм — естественное следствие всеобщего, непрерывного и длящегося всю жизнь мутагенеза. Случайные мутации

¹Сома — совокупность всех (за исключением половых) клеток организма.

²Предмет данного обзора — феномен соматического мозаицизма, который включает лишь стохастические дефекты генома (программируемый мозаицизм половых клеток и клеток иммунной системы не рассматривается).

неизбежны при делении клеток из-за ошибок репликации, репарации и митоза. Кроме того, их могут вызывать некоторые факторы внешней среды.

Накопление дефектов «центрального процессора», каковым является генетический аппарат, не может не приводить к искажению нормальных функций клетки, включая ее взаимодействие с соседями. Подобно совершенной конструкции, приходящей со временем в негодность из-за эрозии составляющих ее элементов, многоклеточный организм вследствие мозаицизма становится подвержен различным патологическим процессам [3].

Генетический мозаицизм определяют 2 фундаментальные величины: 1) частота мутаций в делящихся клетках человека ($\sim 10^{-8}$ – 10^{-9} в расчете на пару оснований и 1 клеточное деление [4–6]³); 2) размер диплоидного генома человека (6×10^9 пар оснований). Их сочетание означает, что всякий раз, когда клетка делится, в геноме каждой из ее «дочерей» появляются от 3 до 30 мутаций [7]. Отсюда следует, что мозаицизм возникает уже при 1-м делении зиготы (ее дочерние клетки не тождественны генетически) и множится при всех последующих. На протяжении ~ 40 генераций эмбрионального развития мозаицизм возрастает настолько, что в каждой клетке новорожденного ребенка присут-

ствуют ≥ 120 мутаций (суммарно в организме $\sim 7 \times 10^{12}$) [1]. Расчеты свидетельствуют о том, что к 15 годам жизни каждая из $\sim 3,5 \times 10^{13}$ клеток человека накапливает 100–1000 точковых мутаций. И это только в кодирующих генах, составляющих 1–2 % генома [8, 9]. Структурные перестройки (делеции, инсерции, хромосомные aberrации), которые хотя и возникают реже, но функционально более значимы, чем точковые мутации, еще более увеличивают мутационное бремя пролиферирующей клетки и всего организма [1–3].

Мозаицизм – процесс динамический: мутации, возникающие на всех этапах эмбрионального и постнатального развития, с возрастом накапливаются (рис. 1). Большую роль при этом играет время их появления – чем раньше это происходит, тем большее число соматических клеток они «метят» [10]. Таким образом, можно полагать, что все клетки организма генетически уникальны и нет двух абсолютно одинаковых [1, 2]. Лишь в старости мозаицизм несколько снижается из-за истощения пула стволовых клеток.

К мозаицизму ведут мутации разного типа (см. таблицу): от мелких нуклеотидных замен (single-nucleotide variants, SNVs) до крупных перестроек генома, затрагивающих хромосомы или их фрагменты (copy-number variants, CNVs). Тип и масштаб изменений могут



Рис. 1. Развитие соматического мозаицизма на протяжении жизни индивида. Герминальные мутации (в родительских половых клетках или зиготе) «метят» все клетки новорожденного и могут быть переданы потомству. Постзиготные соматические мутации не наследуются (исчезают из популяции со смертью носителя). Чем раньше в эмбриональном развитии возникает мутация, тем шире ее «представительство» в тканях организма и, в случае онкогенного потенциала, выше риск развития онкологического заболевания. На протяжении жизни генетический мозаицизм нарастает (показано затемнением фигур, символизирующих разные периоды жизни человека) и вносит вклад в старение. (адаптировано из [2]). RIP (лат. *requiescat in pace*) – покойся с миром.

³Необходимо подчеркнуть, что такая частота мутаций характеризует нормальные клетки человека с полноценными системами репарации. Копирование ДНК не может и не должно быть абсолютно безошибочным (без мутаций невозможна была бы изменчивость клеток и, в конечном итоге, биологическая эволюция). При нарушении систем репарации, что характерно для раковых клеток, возникает часто «мутаторный» фенотип, при котором частота мутаций возрастает многократно.

Причины соматического мозаицизма

Механизм	Следствие
Точковые мутации	Точковые мутации (single-nucleotide variants, SNVs) и небольшие инсерции и делеции (indels) возникают в соматических клетках на протяжении всей жизни в результате ошибок репликации и воздействия внешних и внутренних мутагенов [11]
Активация ретротранспозонов L1 и Alu	Активация в эмбриогенезе транспозонов вызывает структурные перестройки генома (copy-number variants, CNVs) в клетках головного мозга и миокарда взрослого человека [12, 13]
Вариативность тандемных повторов	Тринуклеотидные повторы формируют участки, в которых часто происходит «проскальзывание» ДНК полимеразы при репликации ДНК. Этот вариант мозаицизма ассоциирован с неврологическими заболеваниями [14]
Негомологичное соединение концов	Возникают небольшие (1–4 пары оснований) indels [15], а также инсерции свободной ДНК митохондрий или ретротранспозонов
Неаллельная гомологичная рекомбинация	Возникающий вследствие повреждения ДНК обмен между негомологичными повторами чреват большими дефектами (инсерциями и делециями [15])
Ошибки репликации ДНК	Ошибки репликации ДНК могут разными путями вызывать как точковые мутации, так и большие перестройки генома [16]
Ошибочная гомологичная рекомбинация	Репарация двуниевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации сопряжена с копированием последовательности интактной гомологичной хромосомы. В случае ошибки может произойти потеря гетерозиготности (copy-number-neutral allelic imbalance)
Неправильная сегрегация хромосом в митозе	Ошибки сегрегации хромосом, ведущие к анеуплоидии, происходят с частотой от 1:100 до 1:50 клеточных делений и могут быть 2 типов: нерасхождение сестринских хроматид в анафазе, в результате чего одна дочерняя клетка рождается с моносомией, а другая – с трисомией; задержка анафазы, обусловленная невозможностью одной или нескольких хромосом перейти в ядро дочерней клетки и имеющая следствием моносомию

определять различные сценарии канцерогенеза (см. ниже). Анализ геномно-фенотипических ассоциаций (genome-wide association studies) свидетельствует о том, что ~10 % дефектов генома имеют фенотипическое выражение [17]. Фенотип мутации (нейтральная, негативная или позитивная) определяет судьбу клетки: «неуспешные» клетки исчезают, «успешные» порождают клоны.

Канцерогенез: «семена» и «почва»

Если судить по морфологическим изображениям, раковый (нарушающий «правила общежития», т. е., по сути, «криминальный»⁴) очаг возникает на фоне нормальной, по всей видимости, ткани. Феномен

соматического мозаицизма обнаруживает под этим внешним благополучием истинную картину: раковая клетка возникает *всегда* в той или иной степени измененной среде («мутант среди мутантов»). Возможно, именно от степени «криминогенности» этой среды зависит, быть раку или не быть (с возрастом увеличиваются и мозаицизм ткани и частота возникновения рака, что позволяет думать об ассоциации этих процессов). Возможно также, что в степени «криминогенности» среды (т. е. в масштабе нарушений межклеточной кооперации) кроется ответ на вопрос, почему рак так редок [19, 20]. Действительно, если на популяционном уровне в пору говорить о раковой пандемии, то на клеточном – о чрезвычайной редкости раковой трансформации (лишь у части людей возникают одиночные, как правило, опухоли, при том, что в организме человека ~10–30 триллионов клеток и в каждой из них существует множество мутаций, в том числе драйверных). Видимо, проявить весь свой потенциал (породить растущую опухоль) раковая клетка может лишь при том необходимом (и редком) условии, что ее окружение этому благоприятствует. Феномен рака *in situ* явно об этом свидетельствует [20, 21].

В 1889 г. S. Paget, объясняя органную специфичность метастазирования рака молочной железы, выдвинул концепцию «семян и почвы» [22, 23]. Кажется оправданным применение этой терминологии и к первичному очагу, имея при этом в виду взаимоотношения трансформированной клетки («семя») и ее тканевого окружения («почва»). На заре онкологии приоритет в этой паре отдавали «семенам», а «почве» отводили пассивную функцию селекции наиболее адаптированных к ее условиям клонов [24, 25]. В современных представлениях, напротив, «почве» (ткани, в которой возникла опухоль) отводится важнейшая роль [26, 27]. В теории TOFT (Tissue Organization Field Theory [28]) предполагается даже, что рак – следствие дезорганизации тканевой структуры, а мутации вторичны и особого значения не имеют (последнее утверждение – без серьезных на то оснований) [29].

Впечатляющее свидетельство директивной роли «почвы» в канцерогенезе представлено в классической работе В. Mintz и К. Illmensee [30]. Показано, что клетки злокачественной тератокарциномы ведут себя по-разному в зависимости от среды их обитания: при подкожном введении вызывают смертельные опухоли, но будучи инокулированы в бластоцист беременной мыши формируют нормальный эмбрион (рис. 2). Результаты современных исследований также свидетельствуют о том, что раковый фенотип в принципе обратим [31–33].

Существуют доказательства того, что «почва» способна инициировать канцерогенез [34]. Проводниками ее влияния служат ассоциированные с опухолью макрофаги и фибробласты, миофибробласты, нейтрофилы

⁴В математической теории игр для описания поведения раковой клетки используется термин “defector” – отступник [18].

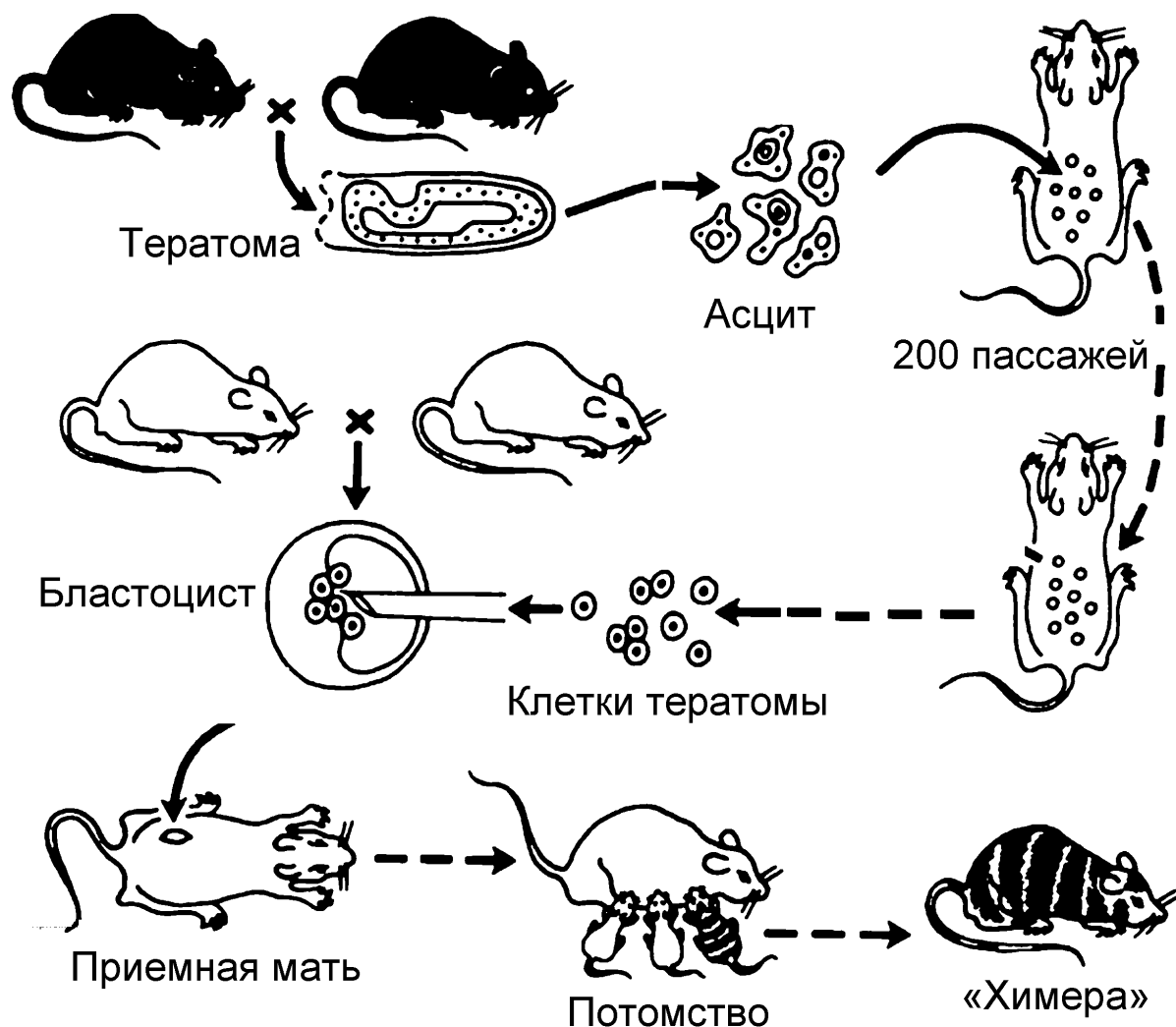


Рис. 2. Влияние нормального окружения на опухолевый фенотип. В ходе 8-летнего эксперимента асцитная тератокарцинома черных мышей была проведена через 200 пассажей (животные погибли через 3–4 нед), после чего 5 опухолевых клеток были инокулированы в бластоцист, введенный затем в матку псевдобеременной белой мыши. Полосатая шкурка новорожденных мышей и изоферментный состав их внутренних органов доказывают полноценное участие клеток тератокарциномы в нормальном эмбриональном развитии. Мыши-«химеры» давали здоровое потомство (адаптировано из [30])

и адипоциты [35–38], а действующими агентами — цитокины и хемокины (в частности, TGF- β , NF- κ B, TNF- α) [39], экзосомы и микроРНК [40, 41]. Мутации в клетках опухолевой стромы обнаружены на самых ранних стадиях канцерогенеза, причем «дестабилизированная» строма усиливает генетическую нестабильность в близлежащем эпителии с его последующей трансформацией и переходом в рак [42–45]. Побуждать к канцерогенезу своих нормальных соседей могут также стареющие клетки, которые, как оказалось, посредством своего секрета и паракринной регуляции индуцируют воспаление и злокачественный рост [46, 47].

Мозаицизм привносит в картину новый элемент, а именно неоднородность тканевой структуры. Об этом свидетельствует сам факт обнаружения данного феномена. Действительно, хотя теоретическое предполо-

жение о генетической уникальности каждой клетки организма [1, 2] подкрепляется результатами глубокого секвенирования тканевой ДНК и полногеномного секвенирования одиночных клеток [5, 6, 48–51], формально доказать его прямым экспериментом невозможно: как бы ни были высокопроизводительны существующие технологии, они не способны (и, возможно, никогда не будут способны) секвенировать геном каждой из триллионов клеток человеческого организма. Отсюда следует, что в феномене мозаицизма нам видна лишь «верхушка айсберга», а именно гетерогенность не отдельных клеток, а клеточных клонов: самое «ультраглубокое»⁵ секвенирование способно зарегистрировать лишь тот генетический вариант, который присущ многим клеткам и превышает фон, формируемый слабыми одиночными сигналами [52].

⁵Глубина секвенирования — среднее число прочтений данного нуклеотида в исследуемой последовательности ДНК.

Таким образом, констатация существования соматического мозаицизма — одновременно свидетельство того, что за внешней (морфологической) однородностью нормальной ткани скрывается ее клональная гетерогенность («ячеистость»). Порождаемая генетическим мозаицизмом комбинаторика случайных клеточных мутаций приводит, по-видимому, к всевозможным девиантным (не предусмотренным нормальным геномом) межклеточным взаимодействиям [53, 54] и, тем самым, к множеству различных сочетаний «семян» и «почвы». Расшатывая строго упорядоченную структуру ткани и формируя ее «ячеистость», мозаицизм создает к тому же возможность появления той уникально «комплементарной» пары («семени» и «почвы»), которая способна расти, эволюционировать и создавать опухоль [26]. Вероятно, именно из-за отсутствия в большинстве случаев такой «комплементарности» очаги клональной клеточной экспансии останавливаются на разных стадиях развития, порождая лишь абортивные и «дремлющие» *in situ*-формы [20, 21, 55].

Сценарии канцерогенеза

Участие мозаицизма начинают подозревать также в процессах (в частности, в воспалительных реакциях и при атеросклерозе [2]), в которых генетической составляющей прежде не предполагали. Что касается рака, роль мозаицизма в его возникновении несомненна (см. таблицу). Так, генетические дефекты, ассоциированные с клеточной трансформацией, очень часто обнаруживают в геноме внешне нормальных клеток. Мутации *NOTCH1*, *NOTCH2*, *NOTCH3* и *TP53* найдены в 18–32 % нормальных клеток кожи (плотность «драйверных» мутаций ~140/см²), что свидетельствует о клональной экспансии частично трансформированных клеток задолго до клинических проявлений. В облученной солнечным светом, но внешне неизменной коже постоянно находят мутации *FGFR3*, *HRAS* и *KRAS*, а также большие структурные перестройки [56]. В сперматогониях пожилых мужчин часто встречаются мутации *FGFR2*, *FGFR3* и *HRAS* [57]. В организме каждого здорового новорожденного есть, по крайней мере, 1 клон клеток с онкогенной мутацией; многие солидные опухоли инициированы, по-видимому, еще на стадии эмбриона [1]. Особо велика роль первой «драйверной» мутации [58].

Секвенирование «ракового» генома позволяет построить «генеалогическое древо» опухоли и получить представление о ее клональной эволюции. Главное открытие этого направления состоит в том, что сценарий многостадийного канцерогенеза, считавшийся до последнего времени единственно возможным, таковым не является. Установлено существование, по крайней мере, 2 альтернативных путей обретения клеткой опухолевого фенотипа.

Многостадийный канцерогенез, по аналогии с теорией Дарвина, обусловлен последовательными циклами мутации — селекции. В результате длительного

(на протяжении десятилетий) накопления мелких дефектов (мутаций, делеций, инсерций) нормальная клетка превращается в раковую (рис. 3). Поступательный характер процесса проявляется в характерных и предшествующих опухоли гистологических изменениях (предрак) [59]. Ранняя теория предполагала при этом линейный характер эволюции, т. е. вытеснение менее приспособленных клонов наиболее «продвинутым», и следовательно, гомогенность опухоли на последовательных этапах ее развития [25]. Однако оказалось, что опухолевые клоны чаще претерпевают не «линейную», но «ветвящуюся» (branched) эволюцию [60, 61] и что большинство опухолей клонально гетерогенны [62]. Последнее является, видимо, главным препятствием для успешной терапии рака.

Теория Дарвина (эволюционный «градуализм») в середине прошлого века была подвергнута пересмотру, поскольку палеонтологические исследования не обнаружили переходных форм между отдельными видами. Появилась концепция прерывистого равновесия (punctuated equilibrium), согласно которой биологическое развитие может происходить скачками (квантами), перемежающимися длительными периодами покоя [63, 64]. С некоторым запозданием такая же смена парадигм произошла и в фундаментальной онкологии [65–71]. Так, полногеномное секвенирование «раковых» геномов обнаруживает наряду с «медленным» сценарием (в русле концепции многостадийного канцерогенеза) еще и «быстрый» (в соответствии с концепцией прерывистого равновесия) (см. рис. 3).

Если «медленный» сценарий (генетический градуализм) реализуется на протяжении многих лет посредством накопления мелких дефектов, то «быстрый» (генетический пунктуализм) является следствием одномоментных клеточных катастроф, возникающих из-за сбоя в процессах репликации, транскрипции и митоза. Они приводят к анеуплоидии (структурным перестройкам генома, вариациям числа хромосом или их фрагментов) [72]. Так, укороченные теломеры порождают циклы слияний и разрывов хромосом (breakage–fusion–bridge cycles) [72, 73], ошибки сегрегации хромосом — хромотрипсис (расщепление хромосомы или ее части на множество фрагментов с последующим их случайным соединением) [74, 75], двунитевые разрывы ДНК в участках активной транскрипции — хромоплексию (внутри- и межхромосомные перестройки, затрагивающие несколько хромосом) [67, 76], aberrантно активированные противовирусные цитозиндезаминазы семейства APOBEC — категис (кластеры точковых мутаций C→T) [72, 77]. Одномоментные катастрофы обычно завершаются гибелью клетки. Однако случайно выжившая клетка, «прыжком» преодолевшая последовательные стадии трансформации, на что обычно уходят многие годы, способна в короткие сроки породить опухоль.

Кроме упомянутых существует еще недарвиновский сценарий «большого взрыва» (“big bang”),

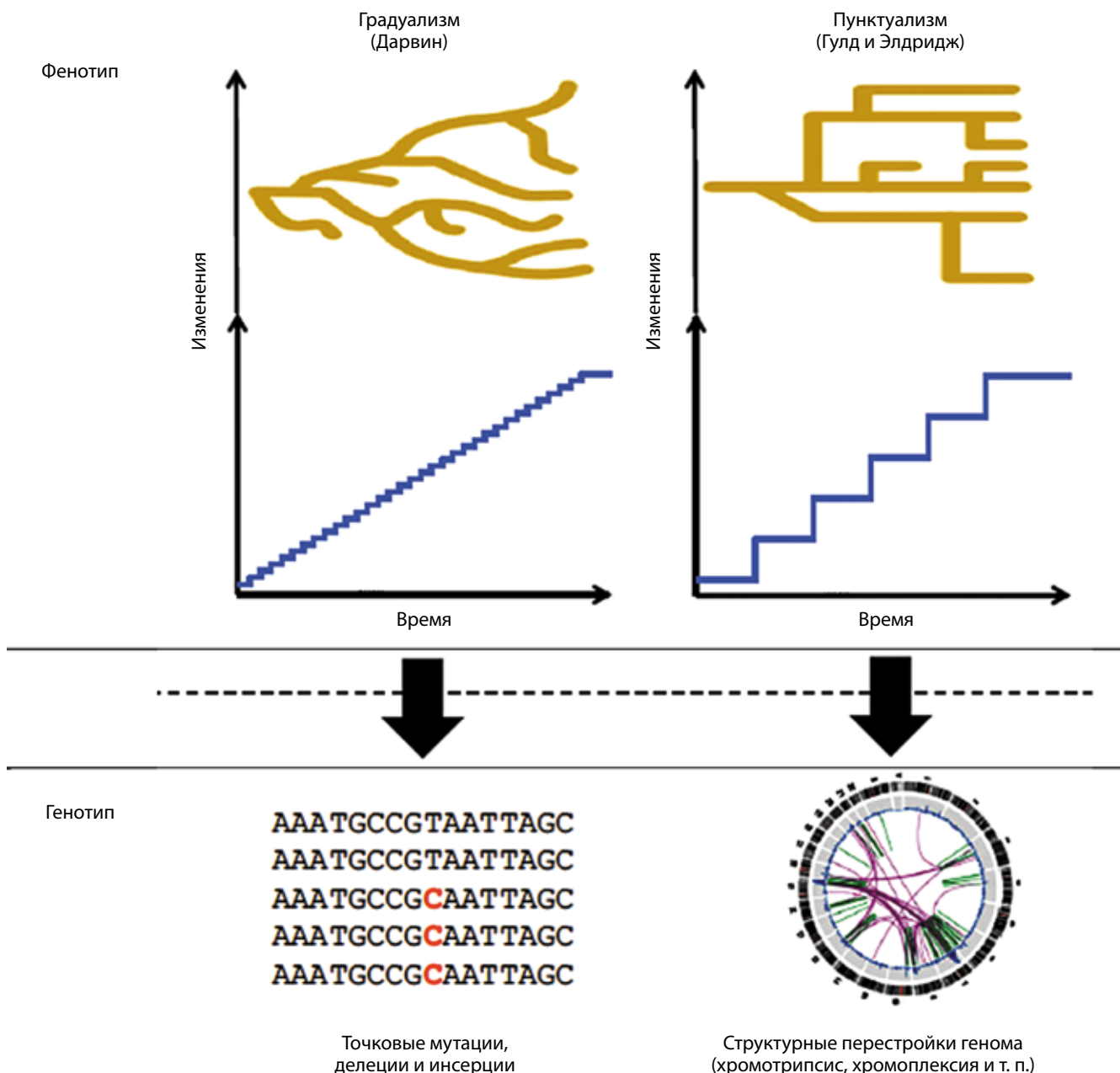


Рис. 3. Генотипическая и фенотипическая эволюция опухолевых клонов по Дарвину (многостадийный канцерогенез) и S.J. Gould, N. Eldredge (прерывистое равновесие) (адаптировано из [66])

не предполагающий селекции и эволюции клонов [78]. Анализ 349 биоптатов из 15 опухолей толстой кишки показал, что главные события происходят в самом начале развития опухоли (в очаге из 10^4 – 10^5 клеток объемом $\leq 0,1$ мм³). Все клоны, изначально присутствующие в опухоли, по мере ее роста увеличиваются в размерах параллельно, т. е. без изменения количественных соотношений. По-видимому, такому сценарию следуют относительно немногие опухоли. Предполагается, что у опухолевого клона есть альтернатива: быть «лучшим» или «первым» [79]. Выбор зависит от обстоятельств. «Лучший» побеждает в условиях сильной конкуренции и селективного давления со стороны окружения (например, в опухоли, растущей в толще

органа и испытывающей пространственные ограничения). Напротив, в отсутствие конкуренции и пространственных ограничений (как в опухоли, растущей в просвет полого органа) доминирует «первый»: все клоны растут беспрепятственно, но у первого из них есть преимущество во времени и следовательно, в размере. Возможно, в реальности имеет место сочетание разных сценариев.

Профилактика рака: возможности и перспективы

Идея профилактики рака возникла под влиянием ранних исследований, искавших и находивших этиологические факторы исключительно во внешней среде.

Если рак — инфекционное заболевание (см. вирусогенетическую теорию Л.А. Зильбера [80]), то естественно предположить, что устранение онкогенных вирусов из среды обитания человека предотвратит (сделает невозможным) возникновение рака также, как устранение малярийного плазмодия предотвращает малярию. Аналогичная логика применима и в отношении окружающих человека химических канцерогенов — главной, по мнению Л.М. Шабада, причины рака [81].

Многое изменилось за последние 50 лет. Оказалось, во-первых, что канцерогеном является любой генотоксический фактор (не только онкогенные вирусы и химические канцерогены, но и ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация, хроническое воспаление, бактериальная инфекция). Во-вторых, широкое применение секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing, NGS) показало, что постоянно действующий и мощный генератор мутаций — внутренняя среда организма (см. таблицу и раздел «Мозаицизм — естественное и неизбежное явление»). В-третьих, анализ эпидемиологических, генетических и биохимических данных не подтверждает популярную ранее гипотезу о том, что факторы внешней среды вносят существенный вклад в мутагенез человека [82, 83]. Накапливаются сведения о превалировании «внутреннего» источника над «внешним» [11, 58, 84, 85]. Именно внутренняя среда, по имеющимся данным, генерирует большинство мутаций, тогда как внешние факторы, в случае их присутствия, вносят лишь дополнительный вклад в процесс трансформации и ускоряют его.

Открытие мозаицизма как естественного феномена еще более ограничивает роль профилактики как главного средства противораковой борьбы. Действительно, одно дело — небольшое число внешних факторов, в отношении которых вполне реальны превентивные меры, и принципиально иное — обилие внутренних процессов, далеко до конца не исследованных и не поддающихся контролю. Хотя ни в одной из приведенных выше работ реальность мутагенов внешней среды не ставилась под сомнение (речь шла лишь о неоправданном завышении их удельного веса), происходящая смена парадигм воспринята многими исследователями как ущемление профилактического направления, что привело к беспрецедентной по накалу полемике [83, 84–107].

Сегодня ясно, что у мутагенеза есть 2 составляющие: постоянная и переменная. Первая обусловлена неотменяемыми и постоянно действующими внутренними процессами (если судить по масштабу мозаицизма, она количественно доминирует), 2-я — непостоянными и варьирующими по степени интенсивности факторами внешней среды (их устранение может снизить мутагенную «нагрузку» на организм, замедлить канцерогенез и отсрочить развитие рака, но никак не предотвратить его) [83]. Здесь уместна аналогия со старением — родственным раку феноменом [108–110]:

исключение неблагоприятных внешних факторов может замедлить этот процесс (что удавалось многим), но вовсе отменить старение не удалось никому.

Профилактика рака, состоящая в снижении (насколько это возможно) мутагенной нагрузки на организм, безусловно, важна, необходима и может быть весьма эффективной в отношении определенных групп риска. Вместе с тем необходимо признать, что справиться с пандемией рака она не способна: показатели онкологической заболеваемости, несмотря на все профилактические усилия, не обнаруживают на протяжении многих десятилетий сколько-нибудь устойчивой тенденции к снижению [111, 112]. При сохранении в будущем наблюдаемых сегодня мировых тенденций можно предвидеть рост общей онкологической заболеваемости с 12,7 млн новых случаев в 2008 г. до 22,2 млн в 2030 г. [113].

Более эффективной может оказаться профилактика рака, ориентированная на внутреннюю среду организма (chemoprevention) [35]. Ее стратегия — предотвращение хронического воспаления, ожирения, неоангиогенеза и тканевой гипоксии; ее мишени — элементы стромы (макрофаги, нейтрофилы, гранулоциты, лимфоциты, эндотелиоциты, фибробласты) и регуляторные молекулы (в частности, NF-κB и HIF-1). Положительными примерами хемопрофилактики служат статины и метформин, снижающие риск возникновения ряда опухолей, и нестероидные противовоспалительные препараты, уменьшающие риск развития рака толстой кишки и молочных желез. Сегодня проходят испытания многие другие перспективные препараты.

Заключение

Длительное время считалось, что движущей силой канцерогенеза является трансформированная клетка-одиночка: преодолевая сопротивление нормальной среды, она размножается, эволюционирует, порождает клоны и колонизирует организм. Открытия последнего времени (в частности феномена мозаицизма) позволяют предположить, что значительная, если не основная, доля «вины» за канцерогенез лежит на «криминальной» тканевой среде, порождающей раковую клетку и благоприятствующей ее развитию.

Помимо теоретических, новые знания имеют практический аспект.

Они позволяют, во-первых, определять приоритеты и принимать обоснованные решения относительно стратегии противораковой борьбы [11, 85, 98].

Во-вторых, они дают возможность прогнозировать течение заболевания и чувствительность к противоопухолевой терапии. В частности, геномное профилирование позволило установить, что «быстрый» сценарий канцерогенеза, по которому развиваются многие опухоли [114, 115], имеет обычно неблагоприятный прогноз [69], но при низком уровне анеуплоидии и большом числе несинонимичных точковых мутаций (порождающих неоантигены) иммунотерапия посредством

блокады контрольных точек иммунитета PD-1 и CTLA-4 может быть весьма эффективной [116–118].

В-третьих, феномен мозаицизма побуждает вводить в геномное профилирование и мутационное сканирование количественные показатели. Дело в том, что, с одной стороны, очевидна необходимость всемерно повышать чувствительность методов анализа, поскольку раковые клоны, отличающиеся особо высокой злокачественностью (например резистентностью к терапии), могут быть поначалу очень малы. Однако с другой

стороны, искомая чувствительность не должна превышать разумные пределы, поскольку из-за естественного мозаицизма возможны ложноположительные результаты, т. е. выявление мутаций, не имеющих клинического значения (в образце тканевой ДНК массой ~0,5 мкг можно найти мутацию практически любого гена).

В заключение можно выразить надежду на то, что уже в не столь отдаленном будущем громадное количество научных знаний перейдет в более высокое качество практической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernandez L.C., Torres M., Real F.X. Somatic mosaicism: on the road to cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(1):43–55.
- Forsberg L.A., Gisselsson D., Dumanski J.P. Mosaicism in health and disease – clones picking up speed. *Nat Rev Genet* 2017;18(2):128–42.
- Collins R.L., Brand H., Redin C.E. et al. Defining the diverse spectrum of inversions, complex structural variation, and chromothripsis in the morbid human genome. *Genome Biol* 2017;18(1):1–21.
- McCulloch S. D., Kunkel T.A. The fidelity of DNA synthesis by eukaryotic replicative and translesion synthesis polymerases. *Cell Res* 2008;18(1):148–61.
- Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(3):961–8.
- Lynch M. Evolution of the mutation rate. *Trends Genet* 2010;26(8):345–52.
- Ju Y.S., Martincorena I., Gerstung M. et al. Somatic mutations reveal asymmetric cellular dynamics in the early human embryo. *Nature* 2017;543(7647):714–8.
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology* 2016;14(8):e1002533.
- Bianconi E., Piovesan A., Facchin F. et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol* 2013;40(6):463–71.
- Frank S.A., Nowak M.A. Cell biology: developmental predisposition to cancer. *Nature* 2003;422(6931):494.
- Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347(6217):78–81.
- Kurnosov A.A., Ustyugova S.V., Nazarov V.I. et al. The evidence for increased L1 activity in the site of human adult brain neurogenesis. *PLoS One* 2015;10(2):e0117854.
- Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E. et al. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells. *Nature* 2009;460(7259):1127–31.
- Gonitel R., Moffitt H., Sathasivam K. et al. DNA instability in postmitotic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(9):3467–72.
- Lieber M.R., Gu J., Lu H. et al. Nonhomologous DNA end joining (NHEJ) and chromosomal translocations in humans. *Subcell Biochem* 2010;50:279–96.
- Hastings P.J., Lupski J.R., Rosenberg S.M., Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet* 2009;10(8):551–64.
- Leslie R., O'Donnell C.J., Johnson A.D. GRASP: analysis of genotype-phenotype results from 1390 genome-wide association studies and corresponding open access database. *Bioinformatics* 2014;30(12):185–94.
- Nowak M.A. Five rules for the evolution of cooperation. *Science* 2006;314(5805):1560–3.
- Bissell M.J., Hines W.C. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med* 2011;17(3):320–9.
- Greaves M. Does everyone develop covert cancer? *Nat Rev Cancer* 2014;14(4):209–10.
- Folkman J., Kalluri R. Cancer without disease. *Nature* 2004;427(6977):787.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;133:571–3.
- Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95.
- Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954;8:1–12.
- Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8.
- Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21(3):309–22.
- DeClerck Y.A., Pienta K.J., Woodhouse E.C. et al. The tumor microenvironment at a turning point: knowledge gained over the last decade, and challenges and opportunities ahead: a white paper from the NCI TME Network. *Cancer Res* 2017;77(5):1051–9.
- Sonnenschein C., Soto A.M., Rangarajan A. et al. Competing views on cancer. *J Biosci* 2014;39(2):281–302.
- Sonnenschein C., Soto A.M. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique. *J Biosci* 2013;38(3):651–63.
- Mintz B., Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(9):3585–9.
- Shachaf C.M., Kopelman A.M., Arvanitis C. et al. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature* 2004;431(7012):1112–7.
- Hendrix M.J., Sefter E.A., Sefter R.E. et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):246–55.
- Telerman A., Amson R. The molecular programme of tumour reversion: the steps beyond malignant transformation. *Nat Rev Cancer* 2009;9(3):206–16.
- Maffini M.V., Soto A.M., Calabro J.M. et al. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *J Cell Sci* 2004;117(Pt 8):1495–502.
- Albini A., Sporn M.B. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention. *Nat Rev Cancer* 2007;7(2):139–47.
- Bhowmick N.A., Chytil A., Plieth D. et al. TGF- β signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004;303(5659):848–51.
- Olumi A.F., Grossfeld G.D., Hayward S.W. et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res* 1999;59(19):5002–11.
- Hayward S.W., Wang Y., Cao M. et al. Malignant transformation in a nontumorigenic human prostatic epithelial cell line. *Cancer Res* 2001;61(22):8135–42.
- Witz I.P. Yin-yang activities and vicious cycles in the tumor microenvironment. *Cancer Research* 2008;68(1):9–13.

40. Rak J. Extracellular vesicles – biomarkers and effectors of the cellular interactome in cancer. *Front Pharmacol* 2013;4:21.
41. Zhang L., Zhang S., Yao J. et al. Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature* 2015;527(7576):100–4.
42. Bindra R.S., Glazer P.M. Genetic instability and the tumor microenvironment: towards the concept of microenvironment-induced mutagenesis. *Mutat Res* 2005;569(1–2):75–85.
43. Ishiguro K., Yoshida T., Yagishita H. et al. Epithelial and stromal genetic instability contributes to genesis of colorectal adenomas. *Gut* 2006;55(5):695–702.
44. Kim B.G., Li C., Qiao W. et al. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature* 2006;441(7096):1015–9.
45. Weber F., Shen L., Fukino K. et al. Total-genome analysis of BRCA1/2-related invasive carcinomas of the breast identifies tumor stroma as potential landscaper for neoplastic initiation. *Am J Hum Genet* 2006;78(6):961–72.
46. Parrinello S., Coppe J.P., Krtolica A., Campisi J. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 3):485–96.
47. Coppe J.P., Patil C.K., Rodier F. et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol* 2008;6(12):2853–68.
48. Abyzov A., Mariani J., Palejev D. et al. Somatic copy number mosaicism in human skin revealed by induced pluripotent stem cells. *Nature* 2012;492(7429):438–42.
49. Cai X., Evrony G.D., Lehmann H.S. et al. Single-cell, genome-wide sequencing identifies clonal somatic copy-number variation in the human brain. *Cell Rep* 2014;8(5):1280–9.
50. Lodato M.A., Woodworth M.B., Lee S. et al. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. *Science* 2015;350(6256):94–8.
51. Taylor T.H., Gitlin S.A., Patrick J.L. et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update* 2014;20(4):571–81.
52. Sims D., Sudbery I., Illott N.E. et al. Sequencing depth and coverage: key considerations in genomic analyses. *Nat Rev Genet* 2014;15(2):121–32.
53. Moreno E., Rhiner C. Darwin's multicellularity: from neurotrophic theories and cell competition to fitness fingerprints. *Curr Opin Cell Biol* 2014;31:16–22.
54. Burrell R.A., McGranahan N., Bartek J. et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* 2013;501(7467):338–45.
55. Ghajar C.M., Peinado H., Mori H. et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol* 2013;15(7):807–17.
56. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M. et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2015;348(6237):880–6.
57. Goriely A., Hansen R.M., Taylor I.B. et al. Activating mutations in FGFR3 and HRAS reveal a shared genetic origin for congenital disorders and testicular tumors. *Nat Genet* 2009;41(11):1247–52.
58. Hao D., Wang L., Di L.J. Distinct mutation accumulation rates among tissues determine the variation in cancer risk. *Sci Rep* 2016;6:19458.
59. Шабад Л.М. Некоторые общие сопоставления и закономерности развития предраковых изменений. В кн.: Предрак в экспериментально-морфологическом аспекте. М.: Медицина, 1967. С. 352–373. [Shabad L.M. Some common comparisons and patterns of development of precancerous changes. In book: Predak in the experimental-morphological aspect. Moscow: Meditsina, 1967. Pp. 352–373. (In Russ.).]
60. Fisher R., Pusztai L., Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013;108(3):479–85.
61. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Research* 2012;72(19):4875–82.
62. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92.
63. Gould S.J., Eldredge N. Punctuated equilibrium comes of age. *Nature* 1993;366(6452):223–7.
64. Eldredge N., Gould S.J. On punctuated equilibria. *Science* 1997;276(5311):338–41.
65. Stepanenko A.A., Kavsan V.M. Evolutionary karyotypic theory of cancer versus conventional cancer gene mutation theory. *Biopolymer Cell* 2012;28:267–80.
66. Sato F., Saji S., Toi M. Genomic tumor evolution of breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23(1):4–11.
67. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153(3):666–77.
68. Kim T.M., Xi R., Luquette L.J. et al. Functional genomic analysis of chromosomal aberrations in a compendium of 8000 cancer genomes. *Genome Res* 2013;23(2):217–27.
69. Kloosterman W.P., Koster J., Molenaar J.J. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes. *Curr Opin Oncol* 2014;26(1):64–72.
70. Cross W.C., Graham T.A., Wright N.A. New paradigms in clonal evolution: punctuated equilibrium in cancer. *J Pathol* 2016;240(2):126–36.
71. Graham T.A., Sottoriva A. Measuring cancer evolution from the genome. *J Pathol* 2017;241(2):183–91.
72. Martincorena I., Campbell P.J. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science* 2015;349(6255):1483–9.
73. Bunting S.F., Nussenzweig A. End-joining, translocations and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(7):443–54.
74. Forment J.V., Kaidi A., Jackson S.P. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer* 2012;12(10):663–70.
75. Stephens P.J., Greenman C.D., Fu B. et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011;144(1):27–40.
76. Shen M.M. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. *Cancer Cell* 2013;23(5):567–9.
77. Swanton C., McGranahan N., Starrett G.J. et al. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity. *Cancer Discov* 2015;5(7):704–12.
78. Sottoriva A., Kang H., Ma Z. et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet* 2015;47(3):209–16.
79. Robertson-Tessi M., Anderson A.R. Big Bang and context-driven collapse. *Nat Genet* 2015;47(3):196–7.
80. Zilber L.A. On the interaction between tumor viruses and cells: a virogenetic concept of tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 1961;26:1311–9.
81. Shabad L.M. Studies in the USSR on the distribution, circulation, and fate of carcinogenic hydrocarbons in the human environment and the role of their deposition in tissues in carcinogenesis: a review. *Cancer Res* 1967;27(6):1132–7.
82. Thilly W.G. Have environmental mutagens caused oncomutations in people? *Nat Genet* 2003;34(3):255–9.
83. Lichtenstein A.V. Cancer: bad luck or punishment? *Biochemistry(Moscow)* 2017;82(1):75–80.
84. Tomasetti C., Vogelstein B. Musings on the theory that variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of divisions of normal stem cells. *arXiv:1501.05035* 2015.
85. Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355(6331):1330–4.
86. Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer risk: role of environment-response. *Science* 2015;347(6223):729–31.
87. Ashford N.A., Bauman P., Brown H.S. et al. Cancer risk: role of environment. *Science* 2015;347(6223):727.
88. Albin A., Cavuto S., Apolone G., Noonan D.M. Strategies to prevent “bad luck” in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(10):1–7.

89. Song M., Giovannucci E.L. Cancer risk: many factors contribute. *Science* 2015;347(6223):728–9.
90. Tarabichi M., Detours V. Comment on “Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions”. *bioRxiv* 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/024497>.
91. Potter J.D., Prentice R.L. Cancer risk: tumors excluded. *Science* 2015;347(6223):727.
92. Gotay C., Dummer T., Spinelli J. Cancer risk: prevention is crucial. *Science* 2015;347(6223):728.
93. Couzin-Frankel J. *Biomedicine*. The bad luck of cancer. *Science* 2015;347(6217):12.
94. Rozhok A.I., Wahl G.M., DeGregori J. A critical examination of the “bad luck” explanation of cancer risk. *Cancer Prev Res(Phila)* 2015;8:762–4.
95. Ledford H. Cancer studies clash over mechanisms of malignancy. *Nature* 2015;528(7582):317.
96. Couzin-Frankel J. Science communication. Backlash greets “bad luck” cancer study and coverage. *Science* 2015;347(6219):224.
97. O’Callaghan M. Cancer risk: accuracy of literature. *Science* 2015;347(6223):729.
98. Wu S., Powers S., Zhu W. et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 2016;529(7584):43–7.
99. Alderton G.K. Cancer risk: debating the odds. *Nat Rev Cancer* 2016;16(2):68.
100. Blokzijl F., de Ligt J., Jager M. et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 2016;538(7624):260–4.
101. Zhu L., Finkelstein D., Gao C. et al. Multi-organ mapping of cancer risk. *Cell* 2016;166(5):1132–46.
102. Alekseenko I.V., Kuzmich A.I., Pleshkan V.V. et al. The cause of cancer mutations: improvable bad life or inevitable stochastic replication errors? *Mol Biol (Mosk)* 2016;50(6):906–21.
103. Nowak M.A., Waclaw B. Genes, environment, and “bad luck”. *Science* 2017;355(6331):1266–7.
104. Manskikh V.N. Do external or internal factors lead to tumor development? It is still unknown. *Biochemistry (Mosc)* 2017;82(1):81–5.
105. Lichtenstein A.V. Response to comments by V.N. Manskikh: “Do external or internal factors lead to tumor development? It is still unknown”. *Biochemistry (Mosc)* 2017;82(1):86–7.
106. Manskikh V.N. Remark to response of A.V. Lichtenstein. *Biochemistry (Mosc)* 2017;82(1):88–9.
107. Zhao A.H. Stem cells, environment, and cancer risk. *Stem Cell Investig* 2015;2:24.
108. Campisi J. Aging and cancer: the double-edged sword of replicative senescence. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(4):482–8.
109. Campisi J. Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):339–49.
110. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005;120(4):513–22.
111. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29.
112. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30.
113. Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index(2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13(8):790–801.
114. Nones K., Waddell N., Wayte N. et al. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun* 2014;5:5224.
115. Notta F., Chan-Seng-Yue M., Lemire M. et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature* 2016;538(7625):378–82.
116. Davoli T., Uno H., Wooten E.C., Elledge S.J. Tumor aneuploidy correlates with markers of immune evasion and with reduced response to immunotherapy. *Science* 2017;355(6322):1–16.
117. Zanetti M. Chromosomal chaos silences immune surveillance. *Science* 2017;355(6322):249–50.
118. Zhao X., Subramanian S. Intrinsic resistance of solid tumors to immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Res* 2017;77(4):817–22.

Скаффолд-белки семейства IQGAP – мультифункциональные регуляторы внутриклеточной сигнализации и опухолевой трансформации

П.А. Сквородникова^{1,2}, М.С. Чесноков¹, А.А. Будко^{1,3}, И.Ф. Кустова¹, Н.Л. Лазаревич^{1,2}

¹НИИ канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²биологический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12;

³факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1

Контакты: Наталия Леонидовна Лазаревич lazarevich.nl@gmail.com

Скаффолд-белки, координирующие формирование многокомпонентных белковых комплексов, участвуют в передаче клеточных сигналов по многим сигнальным путям и поэтому являются важными регуляторами клеточных свойств. Белки семейства активаторов гуанозинтрифосфатаз, содержащих IQ-мотивы (IQ Motif Containing GTPase Activating Protein, IQGAP), – многообещающие объекты для исследования роли скаффолд-белков в регуляции внутриклеточной сигнализации и развитии онкологических и других заболеваний. Это семейство включает 3 белка (IQGAP1, IQGAP2 и IQGAP3), обладающие выраженными различиями в спектрах экспрессии и выполняемых функциях. Для всех 3 представителей семейства IQGAP описаны характерные геномные нарушения и изменения экспрессии в различных опухолях. В настоящем обзоре детально рассмотрены строение белков семейства IQGAP, их участие в регуляции клеточных характеристик и взаимодействие с компонентами внутриклеточных сигнальных каскадов. Особое внимание уделено наиболее современным данным о нарушениях функции генов IQGAP в различных типах опухолей и анализу их возможной роли в опухолевой прогрессии, а также их связи с клинико-патологическими характеристиками опухолей.

Ключевые слова: скаффолд-белки, IQGAP, мультибелковый комплекс, MAP-киназный каскад, сигнальный путь Wnt, β -катенин, опухолевая прогрессия, протоонкоген, опухолевый супрессор

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-36-45

IQGAP scaffold proteins are the multifunctional regulators of cellular signaling and malignant transformation

P.A. Skovorodnikova^{1,2}, M.S. Chesnokov¹, A.A. Budko^{1,3}, I.F. Kustova¹, N.L. Lazarevich^{1,2}

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Biological Faculty, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

³Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia

Scaffold proteins coordinate the assembling of multicomponent protein complexes and participate in transduction of cellular signals via multiple signaling pathways therefore acting as important regulators of cell properties. IQ Motif Containing GTPase Activating Proteins (IQGAPs) are promising targets for studying the role of scaffold proteins in intracellular signaling regulation and development of cancer and other diseases. IQGAP family includes 3 proteins (IQGAP1, IQGAP2 and IQGAP3) that differ considerably by their expression patterns and functions. Distinct genomic aberrations and expression changes in various tumors were reported for all three IQGAP family members. The present paper thoroughly reviews the structure of IQGAP proteins, their involvement in regulation of cell characteristics and interactions with components of intracellular signaling pathways. Special attention is given to the up-to-date data on deregulation of IQGAP genes functions in different tumor types, analysis of their possible role in tumor progression and their associations with clinicopathological tumor characteristics.

Key words: scaffold proteins, IQGAP, multiprotein complex, MAP-kinase cascade, Wnt signaling pathway, β -catenin, tumor progression, protooncogene, tumor suppressor

Введение

Биологические свойства клеток регулируются сложнейшей сетью сигнальных путей и каскадов, скоординированная работа которых необходима для под-

держания нормальной жизнедеятельности клетки. Нарушения передачи сигнала по внутриклеточным путям приводят к комплексным изменениям клеточных свойств и часто связаны с развитием различных

патологий, в первую очередь злокачественных новообразований. Тщательное исследование таких сигнальных путей, как митоген-активируемый протеинкиназный (mitogen-activated protein kinases, MAPK) каскад, фосфоинозитид-3-киназный (phosphoinositide-3-kinases, PI3K) путь и сигнализация Wnt/ β -катенин, позволило лучше понять молекулярные механизмы регуляции клеточных свойств и разработать способы направленного воздействия на активность этих механизмов. Однако в последнее время появляется все больше свидетельств в пользу того, что чрезвычайно важную роль в регуляции передачи клеточных сигналов играют не только сами сигнальные белки, но и так называемые скаффолд-белки («белки-платформы», адапторные белки), которые координируют сборку многокомпонентных белковых комплексов. Скаффолд-белки могут связывать в единый комплекс несколько элементов одного сигнального пути, тем самым модулируя эффективность передачи соответствующего сигнала [1]. При этом один и тот же скаффолд-белок может взаимодействовать с компонентами разных сигнальных каскадов, поэтому нарушения его функций могут вызывать широкий спектр изменений клеточных свойств. Так, мутации скаффолд-белков APC и AXIN, регулирующих активность сигнального пути Wnt/ β -катенин, приводят к развитию аденоматозного полипоза толстой кишки и колоректальных опухолей [2]. Гиперэкспрессия скаффолд-белка NEDD9 вызывает значительное повышение способности опухолевых клеток к миграции и инвазии, нарушениям клеточного цикла и цитокинеза [3]. Многообещающими объектами для исследования в этом направлении представляются белки семейства IQGAP (белки-активаторы ГТФаз, содержащие IQ-мотивы, IQ Motif Containing GTPase Activating Protein) [4]. Данный обзор посвящен детальному рассмотрению строения и функций этих белков, а также их связи с развитием онкологических заболеваний.

IQGAP – семейство высокогомологичных многодоменных скаффолд-белков, на которых происходит сборка многих регуляторных белковых комплексов. Белки семейства IQGAP экспрессируются у всех эукариот – от *Saccharomyces cerevisiae* до человека [4]. У млекопитающих описано 3 представителя этого семейства: IQGAP1 (хромосома 15, локус q26.1), IQGAP2 (хромосома 5, локус q13.3) и IQGAP3 (хромосома 1, локус q21.3) с аналогичным доменным строением, но различными паттернами тканеспецифической экспрессии, внутриклеточной локализацией и функциями [5, 6].

Белки семейства IQGAP регулируют внутриклеточную сигнализацию, пролиферацию и миграцию клеток, вовлечены в процессы цитокинеза и транспорта везикул. Они участвуют в регуляции адгезии клеток и реорганизации цитоскелета посредством активации RHO-ГТФазного и Ca^{2+} -зависимого сигнальных путей. Другой функцией белков IQGAP является участие в формировании межклеточных контактов в эпителиальных тканях.

Доменная структура белков семейства IQGAP

Белки семейства IQGAP – большие цитоплазматические скаффолд-белки массой 180–190 кДа [4]. Аминокислотные последовательности IQGAP2 и IQGAP3 идентичны IQGAP1 на 62 и 59 % соответственно [7]. Как и все скаффолд-белки, IQGAP содержат несколько консервативных доменов, отвечающих за связывание с регулирующими IQGAP белками-партнерами. Доменная структура одинакова для всех представителей семейства IQGAP и показана на рис. 1 на примере IQGAP1.

- Домен, гомологичный кальпонину (calponin homology domain (CHD) домен), состоит из 6 α -спиралей и обеспечивает связывание с F-актином [4, 8]. IQGAP1 связывается с F-актином посредством одного CHD, в то время как актинсвязывающие белки других семейств содержат несколько подобных доменов. В составе белка IQGAP1 этот домен связывает также кальмодулин (CaM) и ионы кальция, хотя связывание последних не типично для CHD [4].
- Домен WW содержит триптофан и способен связывать различные богатые пролином белки, однако взаимодействия IQGAP с такими белками пока не описаны. С другой стороны, WW-домен IQGAP1 и IQGAP3 может стимулировать активацию компонента MAPK-сигнального каскада ERK, связываясь с ERK1/2, не имеющими обогащенных пролином мотивов [4]. При этом IQGAP3 взаимодействует только с ERK1 [9], в то время как IQGAP1 взаимодействует как с ERK1, так и с ERK2 [10]. Причины такой селективности пока не установлены.
- Четыре IQ-мотива, содержащие изолейцин/лейциновый и глутаминовый остатки, представляют собой α -спиральные сегменты [4, 11]. IQ-мотивы обеспечивают взаимодействие с Ca^{2+} -связывающими белками, в том числе с CaM легкой цепью миозина и белками семейства S100 [12]. Способность взаимодействовать с вышеперечисленными белками зависит от концентрации ионов Ca^{2+} . В присутствии ионов кальция с CaM связываются 2-й и 3-й IQ-мотивы в IQGAP2 и все 4 IQ-мотива IQGAP1 и IQGAP3. В отсутствие ионов кальция нестабильные связи с CaM образуют 1-й IQ-мотив IQGAP2 и IQGAP3 и 3-й и 4-й IQ-мотивы IQGAP1. Стабильность связей CaM с разными IQ-мотивами может различаться, однако этот вопрос пока что недостаточно хорошо исследован. С легкой цепью миозина формирует связи 1-й IQ-мотив IQGAP1 и IQGAP3. Белок S100B взаимодействует с 1-м и 2-м IQ-мотивами IQGAP1, но не связывается с IQGAP2 и IQGAP3 [11, 12]. Более того, IQ-мотивы IQGAP1 способны к взаимодействию с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), киназой MAPK (MEK) и другими сигнальными белками [4].
- Домен, связывающий белки, обладающие ГТФазной активностью (GRD-домен), – α -спиральный сегмент

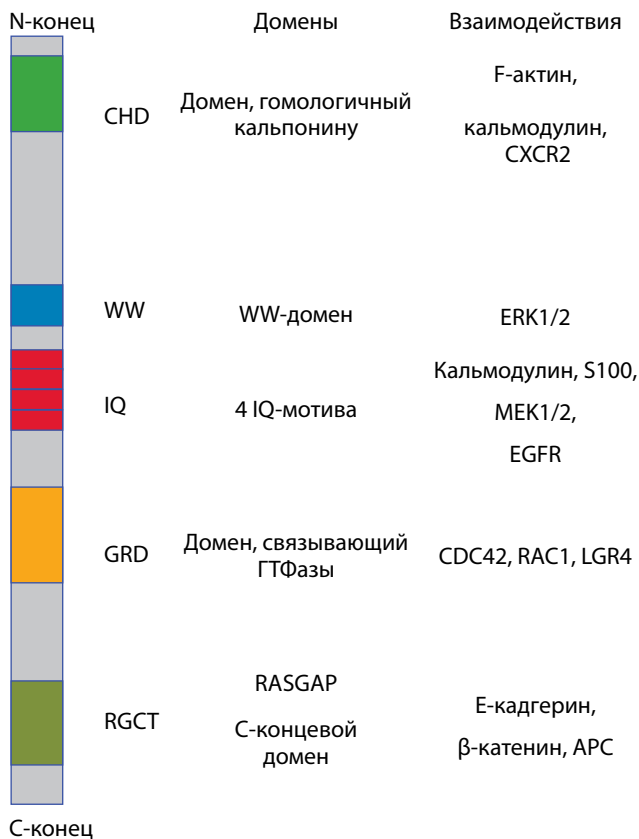


Рис. 1. Доменная структура IQGAP1 млекопитающих (адаптировано из [4]). ГТФаза – гуанозинтрифосфатаза.

мент, который непосредственно взаимодействует с RHO-ГТФазами RAC1 и CDC42 [4, 13]. GRD не несет необходимого для гидролиза ГТФ остатка аргинина, который замещен на треонин, поэтому гидролиза не происходит, и белки RAC1-ГТФ и CDC42-ГТФ стабилизируются в активном состоянии [4, 5]. Вероятно, IQGAP2 может связывать и ГДФ-связанные белки [4].

- RASGAP С-концевой домен (RGCT) является уникальным для белков IQGAP и способствует взаимодействию IQGAP1 с белком адгезионных контактов E-кадгерин, β-катенином и APC [4]. В отличие от IQGAP1, связывание IQGAP2 с β-катенином экспериментально не доказано [14]. IQGAP1 и IQGAP2, в отличие от IQGAP3, содержат на С-конце атипичный фосфоинозитидсвязывающий домен, через который происходят их взаимодействие с фосфатидинозитол-3-фосфатом и регуляция PI3K-сигнализации [15].

Способность служить платформой для связывания большого количества различных сигнальных белков обуславливает важную роль, которую белки семейства IQGAP играют во многих сигнальных каскадах и клеточных процессах [4].

Функции и локализация белков семейства IQGAP

Наиболее изученным членом семейства является IQGAP1. Он экспрессируется во всех тканях и органах,

локализован в цитоплазме клеток и на внутренней стороне мембраны, наибольшая его концентрация наблюдается в непосредственной близости от E-кадгеринных межклеточных контактов [16]. По всей видимости, основная функция IQGAP1 – регуляция перестройки адгезионных контактов и актинового цитоскелета, особенно в примембранных областях. В свою очередь перестройка актина в значительной степени определяет подвижность клеток и их способность к миграции [16–18]. Другой функцией, выполняемой локализованным на мембране IQGAP1 в околосмембранном пространстве, является модуляция экзоцитоза [19]. Поскольку в процессе экзоцитоза в околосмембранное пространство выбрасываются в том числе и матричные протеиназы, IQGAP1 может быть регулятором перестроек внеклеточного матрикса и ассоциированной с ними клеточной инвазии [20]. Помимо этого, IQGAP1 контролирует пролиферативную активность как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток, что может указывать на его возможную роль в регуляции процессов ангиогенеза [7]. Таким образом, IQGAP1 – универсальный регулятор целого комплекса клеточных характеристик, связанных с миграцией, пролиферацией и взаимодействием с микроокружением клеток в ткани.

Экспрессия IQGAP2 более тканеспецифична, чем экспрессия IQGAP1. В норме IQGAP2 экспрессируется в печени, предстательной железе, почках, щитовидной железе, желудке, семенниках, слюнных железах и тромбоцитах. IQGAP2 выявляется в ядре, цитоплазме и областях межклеточных контактов [7, 21]. IQGAP2-зависимая регуляция перестройки актинового цитоскелета описана в тромбоцитах [21], однако влияние IQGAP2 на архитектуру актина не носит настолько универсального характера, как в случае IQGAP1. IQGAP2 способен регулировать метаболизм и запасание глюкозы и липидов. У мышей, дефицитных по гену *Iqgap2*, наблюдается повышение уровня инсулина в плазме крови, а также гиперактивация глюконеогенеза и гликолиза в печени, что способствует развитию гипергликемии и увеличению синтеза липидов. Быстрое накопление липидов совместно с повышением уровня инсулина приводит к ожирению [22]. В толстом кишечнике IQGAP2 необходим для развития воспалительной реакции; мыши с инактивированным IQGAP2 проявляют повышенную устойчивость к действию химических агентов, индуцирующих острый колит [23].

IQGAP3 синтезируется преимущественно в тканях головного мозга и регулирует рост аксонов [7]. Его экспрессия также обнаружена в легких, семенниках, тонкой и толстой кишке [5, 7]. IQGAP3 локализован в цитоплазме и межклеточных контактах [7]. Активация экспрессии IQGAP3 описана в пролиферирующих гепатоцитах при регенерации печени мыши, также он стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы [24, 25].

Участие IQGAP в сигнальных каскадах

Важнейшая функция скаффолд-белков, к которым относятся белки семейства IQGAP, — координация сборки белковых комплексов, включающих компоненты внутриклеточных сигнальных путей. Связывая в непосредственной близости несколько сигнальных белков, скаффолд-белки могут не только влиять на активность одного конкретного сигнального пути, но и обеспечивать комплексные взаимодействия между несколькими системами клеточной сигнализации [1]. В данном разделе рассмотрены основные сигнальные пути, в регуляцию которых вовлечены белки семейства IQGAP (рис. 2).

Наиболее исследованным из IQGAP-регулируемых сигнальных каскадов является β -катениновый путь. IQGAP1 непосредственно связывается с β -катенином и способствует диссоциации α -катенина из межклеточных соединений, ослабляя межклеточную адгезию [7]. Таким образом, между комплексами E-кадгерин- β -катенин- α -катенин и E-кадгерин- β -катенин-IQGAP1 существует динамическое равновесие, и соотношение этих комплексов определяет прочность адгезии. Комплекс белков с α -катенином стабилизирует межклеточную адгезию, комплекс с IQGAP1, напротив, способствует миграции клеток [26].

IQGAP1 может стимулировать ядерную функцию β -катенина, защищая его от деградации, выступая в качестве каркаса для сборки комплекса β -катенина и ключевого компонента Wnt-сигнального пути Dishevelled (DVL), а также усиливая их транспорт в ядро [27]. Гиперэкспрессия IQGAP1 усиливает ядерную локализацию β -катенина и β -катенин-зависимую транскрипцию в клетках карциномы толстой кишки и эпителиальных клетках бронхов человека. Инактивация гена *Iqgap2* у мышей приводит к повышению экспрессии IQGAP1 в гепатоцитах, которое сопровождается увеличением содержания β -катенина и экспрессией его прямой мишени — циклина D1 [7, 28].

IQGAP3 также может активировать Wnt-сигнальный путь. Для IQGAP3 описано взаимодействие с рецептором LGR4, за счет которого происходит активация Wnt-сигнального пути [29].

Другой охарактеризованный партнер белков IQGAP — ключевой белок адгезионных контактов эпителиальных клеток E-кадгерин. IQGAP1 может связываться непосредственно с E-кадгерином и ингибировать связывание его молекул друг с другом. Таким образом, избыточная экспрессия IQGAP1 уменьшает E-кадгерин-опосредованную межклеточную адгезию [7, 16].

IQGAP1 является регулятором динамики актина, опосредуя передачу сигнала через RAC1/CDC42. Связываясь с ними, IQGAP1 стабилизирует активные RAC1-ГТФ и CDC42-ГТФ комплексы, за счет чего обеспечивает миграцию клеток [5, 7]. В мигрирующих клетках IQGAP1 локализуется на переднем крае. Повышение экспрессии IQGAP1 увеличивает количество активного CDC42 и способствует миграции клеток [7].

IQGAP1 также может влиять на динамику актина через EGF-опосредованную стимуляцию активности RHOA [30]. IQGAP1 необходим для индукции миграции клеток под действием фактора роста фибробластов (FGF), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и гиалуронана [7]. Образуя комплекс с актин-сшивающим белком филамином А, IQGAP1 способствует реорганизации актиновых филаментов и стимуляции клеточной миграции [4, 7].

Взаимодействуя с RAC1-ГТФ и CDC42-ГТФ, IQGAP2 может также стимулировать клеточную подвижность, например при активации тромбоцитов. При этом он перемещается из цитоплазмы в филоподии, а окрашивание тела клетки становится менее выраженным [21].

Сигнальный путь MAPK участвует в многочисленных биологических процессах, таких как пролиферация, дифференцировка и миграция. IQGAP1, являясь каркасным белком, взаимодействует со многими компонентами MAPK-сигнального каскада: EGFR, K-RAS, RAF, MEK и ERK, что приводит к активации этого сигнального пути [4]. IQGAP3, как и IQGAP1, взаимодействует с RAS, при этом IQGAP1 способствует взаимодействию между K-RAS и B-RAF, а IQGAP3 модулирует сигналы H-RAS/ERK. При этом IQGAP3 специфически взаимодействует с активным RAS в ГТФ-связанной форме. Нокдаун IQGAP3 подавляет активность RAS, но не других малых ГТФаз. Таким образом, IQGAP3 может регулировать пролиферацию эпителиальных клеток через RAS-зависимую активацию ERK [25].

Взаимодействие IQGAP1 с различными компонентами MAPK-пути может изменяться при стимуляции EGF, которая способствует связи IQGAP1 с MEK-1, однако ослабляет связь IQGAP1 с MEK-2. Это приводит к усилению пролиферации и снижению уровня дифференцировки клеток [26]. Важно отметить, что IQGAP1 способствует EGF-зависимой активации EGFR, а взаимодействие с IQGAP1 необходимо для полной активации рецептора при связывании с лигандом [4].

В панкреатических В-клетках IQGAP1 регулирует эндоцитоз путем взаимодействия с CDC42, что приводит к сборке на плазматической мембране комплекса из RAB27a и коронина 3, необходимого для клатрин-зависимого эндоцитоза [4].

IQGAP2 регулирует активность NF- κ B-сигнального пути. При инактивации IQGAP2 происходит снижение активности NF- κ B-сигнального пути, что позволяет предположить, что IQGAP2 — важный участник передачи сигнала от фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) к NF- κ B [4]. Как уже сказано выше, IQGAP2 необходим для развития воспалительной реакции в толстой кишке. По всей видимости, IQGAP2 стимулирует воспалительную реакцию на 2 различных уровнях: локально — через TLR4/NF- κ B-сигнальный путь и системно, контролируя созревание и репертуар миелоидных клеток иммунной системы [23].

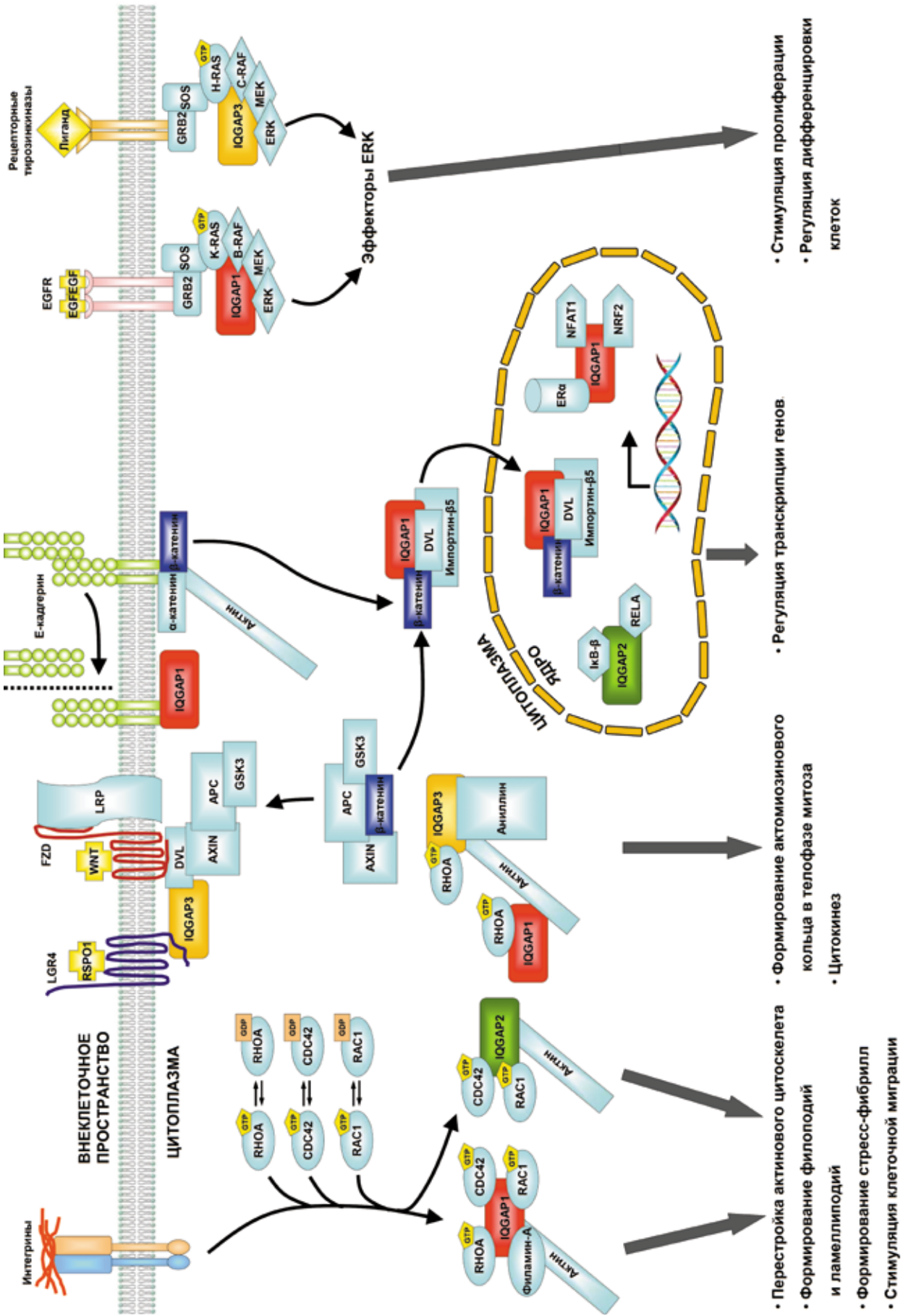


Рис. 2. Схема взаимодействия белков семейства IGFAP с основными внутриклеточными сигнальными путями

Белки IQGAP играют эволюционно консервативную роль в цитокинезе. IQGAP3, в отличие от IQGAP1 и IQGAP2, связывается с аниллином во время анафазы. Аниллин также является скаффолд-белком, необходимым для сборки сократительного кольца в экваториальной зоне при цитокинезе. Локализация IQGAP3 также зависит от аниллина. В свою очередь IQGAP3 совместно с IQGAP1 регулируют локализацию RHOA в составе сократительного кольца, способствуя его активации, которая необходима для сокращения актомиозинового кольца. Показано, что IQGAP1 регулирует локализацию RHOA аниллин-независимым способом, однако более точных данных об этом взаимодействии пока не получено. Снижение экспрессии IQGAP1 или IQGAP3 приводит к дефектам цитокинеза и образованию многоядерных клеток, эффект становится более выраженным при подавлении экспрессии обоих белков [31]. Избирательное связывание аниллина с IQGAP3, но не с IQGAP1 и IQGAP2, может указывать на особую роль IQGAP3 в регуляции цитокинеза.

Во время поляризации клеток IQGAP1 контролирует динамику микротрубочек. Он локализуется в базолатеральной мембране эпителиальных клеток, чтобы правильно ориентировать веретено деления. Такая локализация IQGAP1 и поляризация микротрубочек контролируются посредством EGFR-зависимых сигнальных путей. Изменение базолатеральной локализации IQGAP1 или EGFR приводит к неправильной ориентации митотического веретена [32].

Наиболее подробно функции белков семейства IQGAP исследованы в цитоплазме, однако сейчас появляется все больше данных об их участии в регуляции транскрипции. IQGAP1 накапливается в ядре в G1/S-фазе клеточного цикла, взаимодействует с различными регуляторами транскрипции, включая рецептор эстрогена альфа (estrogen receptors alpha, ER- α) и ядерные факторы NRF2 и NFAT1, и через них влияет на экспрессию генов. Прямое связывание IQGAP1 с ER- α необходимо для нормального функционирования последнего. По аналогии с IQGAP-зависимым секвестрированием β -катенина, IQGAP1 непосредственно взаимодействует с NRF и повышает его стабильность [4, 33].

Таким образом, белки семейства IQGAP являются важными структурными элементами, образующими активные комплексы с компонентами таких регуляторных путей клетки, как MAPK- и Wnt-зависимые сигнальные каскады. Участие в передаче сигнала по этим путям приводит к тому, что изменения экспрессии IQGAP могут оказывать выраженное влияние на подвижность, пролиферацию и дифференцировку клеток, экспрессию генов, активность везикулярного транспорта и перестройку актинового цитоскелета. Особый интерес представляет исследование роли белков IQGAP в опухолевых клетках, поскольку нарушение их функций может повлечь за собой одновременные комплексные изменения клеточных свойств, что часто наблюдается в процессе злокачественной транс-

формации и прогрессии опухолей. Ниже мы рассмотрим имеющуюся на сегодняшний день информацию об изменениях активности белков IQGAP в опухолях и ассоциированных с этими изменениями эффектах.

Изменения активности генов IQGAP в канцерогенезе

Роль белков семейства IQGAP в развитии опухолей в большей степени исследована для IQGAP1 и IQGAP2. Полученные на сегодняшний день данные указывают на то, что во многих типах опухолей IQGAP1 проявляет свойства, характерные для протоонкогена, в то время как IQGAP2 является опухолевым супрессором [14]. Функции IQGAP3 в канцерогенезе пока исследованы недостаточно.

Наиболее частое изменение экспрессии IQGAP1 в злокачественных новообразованиях — гиперэкспрессия, которая описана в опухолях печени [34–36], щитовидной железы [37], желудка [38, 39], молочной железы [40], кожи [41], кишечника [42], яичников [43], астроцитомы [7] и плоскоклеточного рака области головы и шеи [44]. Согласно данным сервиса сBioPortal частыми типами перестроек гена IQGAP1 в этих опухолях являются амплификации и точечные миссенс-мутации, при этом делеций или мутаций, приводящих к преждевременному обрыву трансляции, почти не наблюдается [45, 46]. Лучшее всего нарушения функций IQGAP1 и связанные с ними эффекты исследованы в клетках гепатоцеллюлярной карциномы (ГК) и карциномы желудка.

Для ГК описано повышение экспрессии IQGAP1 в опухолевой ткани относительно прилежащей нормальной ткани [34]. При циррозе печени и гепатоцеллюлярной аденоме (доброкачественной опухоли печени) подобного повышения не происходит [35]. Экзогенная экспрессия IQGAP1 в клетках ГК усиливает их агрессивность и стимулирует пролиферацию, в то время как его инактивация оказывает обратный эффект. Повышение экспрессии IQGAP1 при ГК ассоциировано с увеличением количества АКТ, фосфорилированного по серину-473; предполагается, что IQGAP1 выступает в роли скаффолд-белка для фосфорилирования АКТ киназой mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих), способствуя активации АКТ и дальнейшей передаче сигнала. В результате происходит ингибирование апоптоза, что является важным этапом опухолевой прогрессии [34]. Другая функция IQGAP1 — взаимодействие с β -катенином и стимуляция его экспрессии. Повышение экспрессии IQGAP1 и β -катенина способствует пролиферации и миграции клеток, а также коррелирует со стадией развития опухоли [36].

При карциноме желудка транслокация IQGAP1 из цитоплазмы на внутреннюю сторону мембраны клетки коррелирует с дисфункцией E-кадгерина и низкой степенью дифференцировки опухоли [39]. Низкий уровень экспрессии IQGAP1 в ткани карциномы желудка — благоприятный прогностический фактор [38].

Увеличение экспрессии IQGAP1 характерно для опухолей щитовидной железы. IQGAP1 может непосредственно связываться с ER- α , стимулируя его транскрипционную активность, клеточную пролиферацию и способность к инвазии [37]. Связь гиперэкспрессии IQGAP1 с высокой способностью опухолевых клеток к инвазии также продемонстрирована для опухолей молочной железы, кишечника и яичников [40, 42, 43].

Опухоль-специфические нарушения функций IQGAP2 исследованы хуже, чем IQGAP1. В отличие от IQGAP1, для IQGAP2 описано снижение экспрессии при ГК [14, 35, 47], карциноме желудка [48] и опухолях предстательной железы [49]. Среди генетических нарушений гена *IQGAP2* в клетках аденокарциномы предстательной железы преобладают делеции, в то время как в опухолях желудка чаще наблюдаются точечные миссенс-мутации [45, 46].

Для гепатоцитов нормальной печени характерна высокая экспрессия IQGAP2, приблизительно в 1000 раз превышающая экспрессию IQGAP1. Экспрессия IQGAP2 сохраняется при циррозе, а также в клетках аденомы печени, однако значительно снижается в ГК. Такое снижение не связано с эпигенетической регуляцией промотора гена *IQGAP2*, так как его гиперметилирование не наблюдается ни в нормальной, ни в опухолевой ткани [35]. Вероятно, в патогенезе ГК IQGAP1 и IQGAP2 могут обладать противоположными функциями. Повышение экспрессии IQGAP1 и снижение экспрессии IQGAP2 коррелируют с такими неблагоприятными клинико-патологическими параметрами, как поздняя стадия опухолевого процесса, большой размер опухоли, неполная инкапсуляция опухоли и низкий уровень дифференцировки опухолевой ткани. Комплексное изменение экспрессии IQGAP (повышение IQGAP1 и понижение IQGAP2) является независимым неблагоприятным фактором прогноза выживаемости пациентов и ассоциировано с ранним развитием рецидива опухоли [50].

Исследование возможной роли IQGAP2 в гепатокарциногенезе проводилось на мышах, дефицитных по гену *Iqgap2*. Инактивация *Iqgap2* не влияла на фертильность и эмбриональное развитие, однако с возрастом в ткани печени *Iqgap2*-дефицитных мышей наблюдалось увеличение доли апоптотических клеток по сравнению с контрольными животными. Активная апоптотическая гибель гепатоцитов вызывает ряд последовательных событий: воспаление, некроз клеток печени, стресс-индуцированную регенерацию и фиброз, что приводит к развитию ГК у мышей, дефицитных по гену *Iqgap2*. Других нарушений функций печени у *Iqgap2*^{-/-} мышей не выявлено; возникновения опухолей в других органах и тканях также не наблюдалось [28].

Развитие ГК у *Iqgap2*^{-/-} мышей сопровождается индукцией экспрессии гена *Iqgap1* и активацией Wnt-/ β -катенин-сигнального пути. Одновременный нокаут *Iqgap2* и *Iqgap1* у мышей приводит к уменьшению

частоты развития ГК и размеров опухолей, увеличению показателей общей выживаемости при развитии заболевания по сравнению с *Iqgap2*^{-/-} мышами. Для нормальных гепатоцитов мыши характерны мембранная локализация белков E-кадгерина, β -катенина и *Iqgap1*, примембранная и цитоплазматическая локализация *Iqgap2*. У *Iqgap2*-дефицитных мышей *Iqgap1* и β -катенин локализируются преимущественно в цитоплазме, а экспрессия E-кадгерина подавлена. При этом в клетках ГК, развивающихся у *Iqgap2*^{-/-} мышей, активируется экспрессия мутантной формы β -катенина, для которой характерна цитоплазматическая и ядерная локализация, что приводит к гиперактивации Wnt-/ β -катенин-сигнального пути и гиперэкспрессии циклина D1, что способствует пролиферации клеток [28].

Описанные закономерности указывают на то, что функции IQGAP2 в ГК фактически противоположны функциям IQGAP1, что позволяет рассматривать IQGAP2 как возможный опухолевый супрессор, подавление активности которого связано с развитием ГК.

Значительное снижение уровня экспрессии IQGAP2, связанное с метилированием промотора гена, описано в клетках карциномы желудка и связано с усилением миграционного потенциала клеток [48]. Подавление IQGAP2 также наблюдается на поздних стадиях развития опухолей предстательной железы; эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что IQGAP2 подавляет пролиферацию и инвазию клеток, а также стимулирует экспрессию E-кадгерина посредством ингибирования активности сигнального пути АКТ [49]. Таким образом, IQGAP1 и IQGAP2 могут играть функционально противоположные роли в развитии не только ГК, но и карциномы желудка и других опухолей.

IQGAP3 является наименее исследованным представителем семейства IQGAP. На сегодняшний день изменения его функции, связанные с развитием злокачественных новообразований, изучены в опухолях легкого [9], при плоскоклеточном раке кожи [41] и в ГК [51, 52]. Для гена *IQGAP3* характерна высокая (до 20 %) частота амплификации в опухолях легкого, молочной железы и печени [45, 46], что позволяет предположить наличие у него проопухолевых функций. В случае злокачественных новообразований легкого это предположение подтверждено экспериментально.

В опухолях легкого повышение экспрессии IQGAP3 способствует подавлению экспрессии E-кадгерина, что стимулирует клеточную миграцию и инвазию. Подавление экспрессии IQGAP3 в клеточной линии аденокарциномы легкого вызывает снижение миграционного и пролиферативного потенциала, а также снижение туморогенности клеток при внутривенной инъекции мышам [9]. Повышение экспрессии IQGAP3 по сравнению с нормальной тканью легкого наблюдается как в ткани первичной аденокарциномы легкого, так и в отдаленных метастазах. Высокий уровень экспрессии IQGAP3 рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор при аденокарциноме легкого

и отрицательно коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов [53].

IQGAP1 и IQGAP3 экспрессируются как в нормальном эпидермисе, так и в ткани плоскоклеточного рака кожи. При этом IQGAP1 выявляется во всех слоях эпидермиса, а IQGAP3 – в основном в пролиферирующих базальных клетках. Для прогрессии эпидермальных опухолей необходимы повышенные уровни экспрессии IQGAP1 и IQGAP3 по сравнению с нормальной тканью; подавление экспрессии IQGAP1 или IQGAP3 приводит к значительному ослаблению злокачественного потенциала развивающихся опухолей [41].

В культуре первичных кератиноцитов при подавлении экспрессии IQGAP1 на 90 % происходит снижение количества белка IQGAP3. При этом обратного влияния подавления экспрессии IQGAP3 на 96 % на синтез IQGAP1 не наблюдается. В обоих случаях сильное подавление экспрессии белков приводит к остановке пролиферации, в то время как частичное подавление экспрессии не оказывает подобных эффектов. Остановка пролиферации не является следствием дифференцировки, клеточного старения или апоптоза. Кроме этого, подавление экспрессии IQGAP1 или IQGAP3 снижает активность EGFR- и MAPK-зависимых сигнальных каскадов, контролирующих активность клеточного цикла [41]. Таким образом, информация, полученная при исследовании опухолей легкого и кожи, указывает на то, что IQGAP3 может обладать проопухолевыми функциями, как и IQGAP1.

В отличие от IQGAP1 и IQGAP2, данные о роли IQGAP3 в регуляции свойств нормальных и трансформированных клеток печени неоднозначны. С одной стороны, повышение экспрессии IQGAP3 описано

в гепатоцитах при регенерации печени мыши после частичной гепатэктомии, поэтому IQGAP3 может рассматриваться как стимулятор пролиферации [24]. С другой стороны, при индукции ГК у мышей действием канцерогена диэтилнитрозамина происходят снижение экспрессии *Iqgap2* и *Iqgap3* в опухолевой ткани и повышение экспрессии *Iqgap1*, *Hras*, *Kras*, *Nras*, *Mras*, каспазы 3 и *Bax* [51]. В культуре клеток гепатомы человека HepG2 экспрессия IQGAP2 и IQGAP3 повышается при инактивации IQGAP1; это изменение сопровождается снижением экспрессии генов семейства *RAS*, индукцией апоптоза и ослаблением инвазивной способности клеток [52]. Для уточнения роли IQGAP3 в гепатоканцерогенезе необходимы дальнейшие исследования, включающие эксперименты по гиперэкспрессии и подавлению синтеза IQGAP3 в клетках ГК *in vitro* и *in vivo*.

Итак, скаффолд-белки семейства IQGAP оказывают выраженное влияние на процесс опухолевой прогрессии. IQGAP1 проявляет проопухолевые свойства, повышение его экспрессии характерно для многих видов новообразований. IQGAP2 менее исследован, чем IQGAP1, для него описано понижение экспрессии в некоторых типах опухолей, что позволяет предположить, что он может выполнять функции опухолевого супрессора. Роль IQGAP3 в канцерогенезе пока четко не определена, а изменения его экспрессии отличаются в разных типах опухолей. По совокупности описанных к настоящему времени биологических свойств можно предположить, что IQGAP3, как и IQGAP1, будет демонстрировать протоонкогенные свойства. Основная информация об изменениях экспрессии белков семейства IQGAP в опухолях и вызываемых этими изменениями эффектах представлена в таблице.

Изменение уровня экспрессии представителей семейства IQGAP в различных типах опухолей

Белок	Тип опухоли	Наблюдаемое в опухолях изменение экспрессии	Влияние на свойства опухолевых клеток	Источник
IQGAP1	Гепатоцеллюлярная карцинома	Повышение	Стимуляция пролиферации и миграции, подавление апоптоза	[34–36, 52]
	Карцинома желудка	Повышение	Нет данных	[38]
	Опухоли щитовидной железы	Повышение	Стимуляция пролиферации и миграции, активация эстроген-зависимых генов	[37]
	Плоскоклеточный рак кожи	Повышение	Стимуляция пролиферации	[41]
IQGAP2	Гепатоцеллюлярная карцинома	Понижение	Стимуляция пролиферации, индукция апоптоза	[14, 28, 35, 47, 50]
	Карцинома желудка	Понижение	Стимуляция миграции	[48]
	Опухоли предстательной железы	Понижение	Подавление пролиферации и инвазии	[49]
IQGAP3	Аденокарцинома легкого	Повышение	Стимуляция миграции и пролиферации	[9, 53]
	Плоскоклеточный рак кожи	Повышение	Стимуляция пролиферации	[41]
	Гепатоцеллюлярная карцинома	Понижение	Нет данных	[51]

Заключение

Представители семейства IQGAP – важные регуляторы многих процессов как происходящих в нормальных клетках, так и связанных с развитием опухолей. Являясь скаффолд-белками, IQGAP участвуют в сборке белковых комплексов и передаче регуляторных сигналов посредством регуляции активности MAPK-, PI3K- и Wnt-каскадов. Благодаря этому IQGAP оказывают влияние на пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток, экспрессию генов и активность везикулярного транспорта.

Участие белков IQGAP в регуляции многих клеточных характеристик обуславливает их тесную связь с развитием злокачественных новообразований. Изменение их экспрессии описано для многих типов опухолей. При этом, несмотря на высокий уровень гомологии, IQGAP1 демонстрирует протоонкогенные свойства, в то время как IQGAP2 является опухолевым супрессором; роль IQGAP3 в канцерогенезе пока четко не определена, для ее установления требуются дальнейшие исследования. Большой вклад в понимание функций IQGAP3 могли бы внести работы с использованием мышей, дефицитных по этому гену или

по всем генам семейства IQGAP. Поскольку изменения экспрессии IQGAP3 разнонаправлены в разных типах опухолей, можно предположить, что его функции отличаются большей тканеспецифичностью, чем в случае IQGAP1 и IQGAP2.

Влияние IQGAP на биологические свойства опухолевых клеток, опосредуемые их участием в сборке белковых комплексов, открывает возможность для разработки новых терапевтических противоопухолевых агентов, направленно воздействующих на эти белки. Комплексное влияние на внутриклеточную сигнализацию делает проопухолевый IQGAP1 и, возможно, IQGAP3 потенциальными мишенями для таргетной терапии. В пилотном эксперименте применение пептида, нарушающего связывание ERK1/2 с WW-доменом IQGAP1, ингибировало развитие опухолей у трансгенных мышей с гиперактивацией RAS и RAF [54]. В то же время описанная связь изменений экспрессии IQGAP1 и IQGAP2 с клинико-патологическими характеристиками опухолей и выживаемостью пациентов указывает на возможность их использования в качестве прогностических биомаркеров, однако для этого необходимы более масштабные исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Good M.C., Zalatan J.G., Lim W.A. Scaffold proteins: hubs for controlling the flow of cellular information. *Science* 2011;332(6030):680–6.
- Krausova M., Korinek V. Wnt-signaling in adult intestinal stem cells and cancer. *Cell Signal* 2014;26(3):570–9.
- Singh M., Cowell L., Seo S. et al. Molecular basis for HEF1/NEDD9/Cas-L action as a multifunctional co-ordinator of invasion, apoptosis and cell cycle. *Cell Biochem Biophys* 2007;48(1):54–72.
- Smith J.M., Hedman A.C., Sacks D.B. IQGAPs choreograph cellular signaling from the membrane to the nucleus. *Trends Cell Biol* 2015;25(3):171–84.
- Wang S., Watanabe T., Noritake J. et al. IQGAP3, a novel effector of Rac1 and Cdc42, regulates neurite outgrowth. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 4):567–77.
- Интернет-сервис NCBI Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>. [Internet service NCBI Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>. (In Russ.)].
- White C.D., Brown M.D., Sacks D.B. IQGAPs in cancer: a family of scaffold proteins underlying tumorigenesis. *FEBS Lett* 2009;583(12):1817–24.
- Umamoto R., Nishida N., Ogino S., Shimada I. NMR structure of the calponin homology domain of human IQGAP1 and its implications for the actin recognition mode. *J Biomol NMR* 2010;48(1):59–64.
- Yang Y., Zhao W., Xu Q.W. et al. IQGAP3 promotes EGFR-ERK signaling and the growth and metastasis of lung cancer cells. *PLoS One* 2014;9(5):e97578.
- Vetterkind S., Poythress R.H., Lin Q.Q., Morgan K.G. Hierarchical scaffolding of an ERK1/2 activation pathway. *Cell Commun Signal* 2013;11:65.
- Pathmanathan S., Hamilton E., Atcheson E., Timson D.J. The interaction of IQGAPs with calmodulin-like proteins. *Biochem Soc Trans* 2011;39(2):694–9.
- Atcheson E., Hamilton E., Pathmanathan S. et al. IQ-motif selectivity in human IQGAP2 and IQGAP3: binding of calmodulin and myosin essential light chain. *Biosci Rep* 2011;31(5):371–9.
- Kurella V.B., Richard J.M., Parke C.L. et al. Crystal structure of the GTPase-activating protein-related domain from IQGAP1. *J Biol Chem* 2009;284(22):14857–65.
- Schmidt V.A. Watch the GAP: emerging roles for IQ motif-containing GTPase-activating proteins IQGAPs in hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol* 2012;2012:958673.
- Dixon M.J., Gray A., Schenning M. et al. IQGAP proteins reveal an atypical phosphoinositide (aPI) binding domain with a pseudo C2 domain fold. *J Biol Chem* 2012;287(27):22483–96.
- Li Z., Kim S.H., Higgins J.M. et al. IQGAP1 and calmodulin modulate E-cadherin function. *J Biol Chem* 1999;274(53):37885–92.
- Watanabe T., Wang S., Kaibuchi K. IQGAPs as key regulators of actin-cytoskeleton dynamics. *Cell Struct Funct* 2015;40(2):69–77.
- Noritake J., Watanabe T., Sato K. et al. IQGAP1: a key regulator of adhesion and migration. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 10):2085–92.
- Rittmeyer E.N., Daniel S., Hsu S.C., Osman M.A. A dual role for IQGAP1 in regulating exocytosis. *J Cell Sci* 2008;121(Pt 3):391–403.
- Sakurai-Yageta M., Recchi C., Le Dez G. et al. The interaction of IQGAP1 with the exocyst complex is required for tumor cell invasion downstream of CDC42 and RHOA. *J Cell Biol* 2008;181(6):985–98.
- Schmidt V.A., Scudder L., Devoe C.E. et al. IQGAP2 functions as a GTP-dependent effector protein in thrombin-induced platelet cytoskeletal reorganization. *Blood* 2003;101(8):3021–8.
- Vaitheesvaran B., Hartil K., Navare A. et al. Role of the tumor suppressor

- IQGAP2 in metabolic homeostasis: Possible link between diabetes and cancer. *Metabolomics* 2014;10(5):920–37.
23. Ghaleb A.M., Bialkowska A.B., Snider A.J. et al. IQ Motif-containing GTPase-activating protein 2 (IQGAP2) is a novel regulator of colonic inflammation in mice. *PLoS One* 2015;10(6):e0129314.
 24. Kunitomo K., Nojima H., Yamazaki Y. et al. Involvement of IQGAP3, a regulator of Ras/ERK-related cascade, in hepatocyte proliferation in mouse liver regeneration and development. *J Cell Physiol* 2009;220(3):621–31.
 25. Nojima H., Adachi H., Matsui T. et al. IQGAP3 regulates cell proliferation through the Ras/ERK signalling cascade. *Nat Cell Biol* 2008;10(8):971–8.
 26. Wu Y., Chen Y.C. Structure and function of IQ-domain GTPase-activating protein 1 and its association with tumor progression. *Biomed Rep* 2014;2(1):3–6.
 27. Goto T., Sato A., Shimizu M. et al. IQGAP1 functions as a modulator of dishevelled nuclear localization in Wnt signaling. *PLoS One* 2013;8(4):e00865.
 28. Schmidt V.A., Chiariello C.S., Capilla E. et al. Development of hepatocellular carcinoma in *Iqgap2*-deficient mice is IQGAP1 dependent. *Mol Cell Biol* 2008;28(5):1489–502.
 29. Carmon K.S., Gong X., Yi J. et al. RSPO-LGR4 functions via IQGAP1 to potentiate Wnt signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(13):1221–9.
 30. Jacquemet G., Humphries M.J. IQGAP1 is a key node within the small GTPase network. *Small GTPases* 2013;4(4):199–207.
 31. Adachi M., Kawasaki A., Nojima H. et al. Involvement of IQGAP family proteins in the regulation of mammalian cell cytokinesis. *Genes Cells* 2014;19(11):803–20.
 32. Bañón-Rodríguez I., Gálvez-Santisteban M., Vergarajauregui S. et al. EGFR controls IQGAP basolateral membrane localization and mitotic spindle orientation during epithelial morphogenesis. *EMBO J* 2014;33(2):129–45.
 33. Erdemir H.H., Li Z., Sacks D.B. IQGAP1 binds to estrogen receptor- α and modulates its function. *J Biol Chem* 2014;289(13):9100–12.
 34. Chen F., Zhu H.H., Zhou L.F. et al. IQGAP1 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and promotes cell proliferation by Akt activation. *Exp Mol Med* 2010;42(7):477–83.
 35. White C.D., Khurana H., Gnatenko D.V. et al. IQGAP1 and IQGAP2 are reciprocally altered in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010;10:125.
 36. Jin X., Liu Y., Liu J. et al. The overexpression of IQGAP1 and β -catenin is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One* 2015;10(8):e0133770.
 37. Meng D., Wu W., Li Z., Qin G. IQGAP1 modulates the proliferation and invasion of thyroid cancer cells in response to estrogen. *Int J Mol Med* 2015;36(2):588–94.
 38. Walch A., Seidl S., Hermannstädter C. et al. Combined analysis of Rac1, IQGAP1, Tiam1 and E-cadherin expression in gastric cancer. *Mod Pathol* 2008;21(5):544–52.
 39. Takemoto H., Doki Y., Shiozaki H. et al. Localization of IQGAP1 is inversely correlated with intercellular adhesion mediated by E-cadherin in gastric cancers. *Int J Cancer* 2001;91(6):783–8.
 40. Jadeski L., Mataraza J.M., Jeong H.W. et al. IQGAP1 stimulates proliferation and enhances tumorigenesis of human breast epithelial cells. *J Biol Chem* 2008;283(2):1008–17.
 41. Monteleon C.L., McNeal A., Duperret E.K. et al. IQGAP1 and IQGAP3 serve individually essential roles in normal epidermal homeostasis and tumor progression. *J Invest Dermatol* 2015;135(9):2258–65.
 42. Nabeshima K., Shimao Y., Inoue T., Kono M. Immunohistochemical analysis of IQGAP1 expression in human colorectal carcinomas: its overexpression in carcinomas and association with invasion fronts. *Cancer Lett* 2002;176(1):101–9.
 43. Dong P.X., Jia N., Xu Z.J. et al. Silencing of IQGAP1 by shRNA inhibits the invasion of ovarian carcinoma HO-8910PM cells *in vitro*. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:77.
 44. Patel V., Hood B.L., Molinolo A.A. et al. Proteomic analysis of laser-captured paraffin-embedded tissues: a molecular portrait of head and neck cancer progression. *Clin Cancer Res* 2008;14(4):1002–14.
 45. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013;6(269):pl1.
 46. Cerami E., Gao J., Dogrusoz U. et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012;2(5):401–4.
 47. Gnatenko D.V., Xu X., Zhu W., Schmidt V.A. Transcript profiling identifies *Iqgap2*^{-/-} mouse as a model for advanced human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8(8):e71826.
 48. Jin S.H., Akiyama Y., Fukamachi H. et al. IQGAP2 inactivation through aberrant promoter methylation and promotion of invasion in gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008;122(5):1040–6.
 49. Xie Y., Yan J., Cutz J.C. et al. IQGAP2, a candidate tumour suppressor of prostate tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(6):875–84.
 50. Xia F.D., Wang Z.L., Chen H.X. et al. Differential expression of IQGAP1/2 in hepatocellular carcinoma and its relationship with clinical outcomes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(12):4951–6.
 51. Zoheir K.M., Abd-Rabou A.A., Harisa G.I. et al. Gene expression of IQGAPs and Ras families in an experimental mouse model for hepatocellular carcinoma: a mechanistic study of cancer progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(8):8821–31.
 52. Zoheir K.M., Abd-Rabou A.A., Harisa G.I. et al. *IQGAP1* gene silencing induces apoptosis and decreases the invasive capacity of human hepatocellular carcinoma cells. *Tumor Biol* 2016;37(10):13927–39.
 53. Wu K., Zhang X., Li F. et al. Frequent alterations in cytoskeleton remodelling genes in primary and metastatic lung adenocarcinomas. *Nat Commun* 2015;6:10131.
 54. Jameson K.L., Mazur P.K., Zehnder A.M. et al. IQGAP1 scaffold-kinase interaction blockade selectively targets RAS-MAP kinase-driven tumors. *Nat Med* 2013;19(5):626–30.

Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики

В. В. Делекторская

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Владимировна Делекторская delektorskaya@yandex.ru

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) бронхолегочной локализации объединяют одну из наиболее распространенных категорий, входящих в гетерогенную группу нейроэндокринных новообразований человека. Опухоли данного типа часто встречаются в практической диагностической работе морфолога, однако их классификация и гистологическая градация не являются точным повторением подходов, разработанных для НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Номенклатура НЭО легких до сих пор основана на использовании термина «карциноид». В последней классификации опухолей легких Всемирной организации здравоохранения, опубликованной в 2015 г., все НЭО данной локализации впервые представлены в одной общей главе. В соответствии с данной классификационной схемой в группу нейроэндокринных пролиферативных процессов входят карциноидные опухоли (включая типичный и атипичный карциноиды), крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак легкого и диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток как преинвазивное поражение, которое может предшествовать развитию карциноидных опухолей. Каждый вариант НЭО легких имеет характерные морфологические и иммуногистохимические признаки, которые являются ключевыми критериями для диагностики этих опухолей. Морфологические параметры определения степени злокачественности НЭО легких остались неизменными в новой редакции. Однако имеются противоречивые моменты в отношении роли антигена Ki-67 в системе градации НЭО легких при анализе резецированных образцов и малого диагностического материала. Данный обзор обобщает основные ключевые вопросы в области классификации и морфологической диагностики бронхопульмональных НЭО, ответы на которые все еще не являются окончательными. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для того, чтобы улучшить наши представления о НЭО данной локализации.

Ключевые слова: легкое, нейроэндокринная опухоль, рак, карциноид, крупноклеточный нейроэндокринный рак, мелкоклеточный рак, классификация, диагностика, иммуногистохимия

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-46-58

Neuroendocrine tumors of the lung: the current classification and pathology diagnosis algorithm

V. V. Delektorskaya

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Bronchopulmonary neuroendocrine tumors (NET) comprise one of the most common categories within the heterogeneous group of human neuroendocrine neoplasms. Tumors of this type often occur in practical pathology diagnosis; however, their classification and histological grading are not the same as for the gastrointestinal and pancreatic NET. Terminology of lung NET is still based on using the term «carcinoid». In the recent World Health Organization classification of lung tumors published in 2015, all NETs of this localization for the first time were presented in one single chapter. According to the current classification scheme the group of neuroendocrine proliferation processes consists of carcinoid tumors (including typical carcinoid and atypical carcinoid), large-cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung carcinoma, along with diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia as a pre-invasive lesion with a potential toward the development of carcinoids. Each tumor category has characteristic morphological and immunohistochemical features, which are the key diagnostic criteria of these tumors. Histology parameters for grading have remained unchanged in new edition. However, uncertainties remain in relation to the role of Ki-67 in tumor grading in resection specimens and small samples. This review outlines the main key questions in the field of classification and pathology diagnosis of lung NET, the answers to which are still inconclusive. Thus additional research is required to improve our understanding on NET of this localization.

Key words: lung, neuroendocrine tumor, carcinoma, carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, small cell carcinoma, classification, diagnosis, immunohistochemistry

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) бронхолегочной локализации объединяют одну из наиболее типичных и распространенных категорий в общем спектре новообразований, развивающихся из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Эти образования пред-

ставляют собой важную группу первичных опухолей данной локализации и самостоятельную категорию злокачественных эпителиальных новообразований, которые демонстрируют общие морфологические и биологические нейроэндокринные характеристики, выделяющие их среди других типов опухолей легкого [1–4].

Бронхолегочные НЭО составляют, по последним данным, 27 % среди всех разновидностей НЭО различных анатомических локализаций, следуя за пищеварительной системой, и примерно 20–25 % от общего числа злокачественных опухолей легкого. Несмотря на то, что НЭО легкого относятся к относительно редким опухолям, частота их выявления постоянно увеличивается на протяжении нескольких последних десятилетий (исключение составляет мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)) [5, 6].

НЭО легкого, также как НЭО желудочно-кишечного тракта и других локализаций, образуют крайне разнородную группу в отношении биологического поведения и клинических проявлений [7, 8].

Большинство НЭО бронхопальмональной системы – спорадические новообразования, однако приблизительно в 15–20 % случаев они могут развиваться в рамках наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го и 2-го типов или других наследственных синдромов. Эти опухоли делятся на функционирующие и нефункционирующие новообразования в зависимости от уровня гормональной активности и клинической симптоматики. Они обладают способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны, такие как серотонин, кальцитонин, бомбезин, гастрин, соматостатин, адренкортикотропный гормон, гормон роста и могут быть клинически ассоциированы с карциноидным или другими синдромами гормональной гиперпродукции [9–11].

НЭО легкого часто встречаются в практической диагностической работе морфолога, однако критерии их морфологической классификации и гистологической градации не являются точным повторением подходов, разработанных для НЭО пищеварительной системы.

Современная классификация и подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей легкого

Морфологический диагноз НЭО бронхопальмональной локализации определяется на основе системы гистологических критериев, включенных в классификацию опухолей плевры, легкого, тимуса и сердца, 4-я редакция которой разработана Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, WHO) в 2015 г., и является наиболее широко используемой в настоящее время [12].

Несмотря на достаточно распространенное мнение о необходимости создания одинаковой системы для классификации НЭО различной локализации, в том числе для легкого по аналогии с НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, ведущая организация Европейское общество по изучению НЭО (the European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) одобрила классификацию WHO (2015), разработанную для бронхопальмональных НЭО [13].

Классификация (WHO, 2015), по сути, подтвердила целесообразность выделения 4 основных общепринятых гистологических вариантов НЭО легких, детальная характеристика которых была представлена в 2 предыдущих редакциях 1999 [14] и 2004 гг. [15]. В соответствии с данной классификацией к основным гистологическим вариантам НЭО легкого относятся типичный карциноид (ТК), атипичный карциноид (АК), крупноклеточный нейроэндокринный рак (КНЭР) и МРЛ [12].

Следует обратить внимание на то, что в последней редакции (WHO, 2015) предложена новая классификационная схема, согласно которой все нейроэндокринные пролиферативные процессы легких впервые представлены в одной общей главе (табл. 1). В предыдущих классификациях WHO карциноидные опухоли, МРЛ и КНЭР располагались в отдельных главах [14, 15]. В настоящей классификации они впервые сгруппированы вместе. МРЛ более не рассматривается как отдельная нозологическая единица, которая противопоставляется немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ). КНЭР перемещен в данную главу из раздела, объединяющего различные варианты крупноклеточного рака легких. Опухоли представлены в порядке уменьшения частоты их развития, начиная с МРЛ как наиболее распространенного типа НЭО бронхолегочной локализации.

Таким образом, все 4 основных варианта бронхолегочных НЭО объединены в группу опухолей, демонстрирующих наличие общих признаков нейроэндокринной морфологии и дифференцировки. Кроме того, инвазивные опухоли были объединены с преинвазивными поражениями путем добавления в данную главу диффузной идиопатической гиперплазии нейроэндокринных клеток легкого (diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia), которая может предшествовать развитию карциноидных опухолей [12].

Для бронхопальмональной локализации НЭО сохранили терминологию, основанную на использовании термина «карциноид». При этом, несмотря на критику

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных поражений легкого (Всемирная организация здравоохранения, 2015)

№	Тип опухоли
1.	Преинвазивные нейроэндокринные поражения легкого • Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого
2.	Типичная карциноидная опухоль
3.	Атипичная карциноидная опухоль
4.	Крупноклеточный нейроэндокринный рак • Чистый • Комбинированный
5.	Мелкоклеточный рак легкого • Чистый • Комбинированный

и существование других синонимов для нейроэндокринных новообразований пищеварительной системы (WHO, 2010), определения «типичный карциноид» и «атипичный карциноид» продолжают употребляться как диагностические термины для обозначения высокодифференцированных НЭО легкого, а термин «нейроэндокринные опухоли» используют для обозначения всей группы нейроэндокринных новообразований данной локализации, включая низкодифференцированные варианты (КНЭР и МРЛ).

В соответствии с действующей классификацией WHO [12] и последними рекомендациями ENETS [13] НЭО легких различают по степени дифференцировки и степени злокачественности. Если расположить опухоли в порядке возрастания их биологической агрессивности, то ТК и АК образуют группу высокодифференцированных НЭО низкой и промежуточной степени злокачественности соответственно, а КНЭР и МРЛ составляют группу низкодифференцированных НЭО высокой степени злокачественности.

В целом диагностические критерии для разграничения основных вариантов НЭО легкого остались неизменными в новой редакции, отдельные рекомендации даны для анализа малого диагностического материала.

Современное состояние проблемы градации нейроэндокринных опухолей легкого

Гистологическая градация НЭО является одним из основных способов оценки их биологической агрессивности.

Для НЭО легкого неоспоримая и основополагающая система градации включена в последнюю гистологическую классификацию WHO (2015) [12]. Данная система выделяет ключевые критерии для межвариантной морфологической диагностики 4 основных подтипов НЭО легкого, которые включают митотическую активность и присутствие некрозов.

Поскольку показано, что уровень пролиферативной активности обеспечивает точную прогностическую информацию, последняя была использована наряду с выраженностью некрозов для того, чтобы разделить группу НЭО легкого на 3 прогностически значимые подгруппы по степени злокачественности. Проллиферативная активность выражается как количество митозов, которое определяется при большом увеличении микроскопа на единицу площади опухоли (обычно

на 2 мм²). При гистологическом исследовании НЭО легкого демонстрируют прогрессивное увеличение числа митотических фигур и распространенности некрозов, при этом для ТК характерны наименьшие значения, для МРЛ – наибольшие (табл. 2).

Классификация WHO (2015) выделяет 3 степени злокачественности НЭО легкого, при этом каждый уровень градации основан на объективных морфологических признаках и имеет высокие достоверную клиническую значимость и прогностическую ценность.

Следует отметить, что некоторые исследования предлагают проводить дополнительный анализ порогового уровня митозов, чтобы определить оптимальные значения для разграничения 3 степеней злокачественности [10, 16]. Так, С.А. Moran и соавт. выделяют в качестве пороговых значений для разграничения 3 категорий НЭО легкого (ТК, АК, МРЛ/КНЭР) показатели ≤ 3 , 4–9 и ≥ 10 митозов в 10 полях зрения при большом ($\times 400$) увеличении микроскопа [17]. Поэтому морфологическое заключение должно содержать помимо степени злокачественности НЭО конкретные показатели пролиферативной активности опухолевых клеток.

Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 (клон MIB-1) является важным параметром для уточнения степени злокачественности НЭО различной локализации и неотъемлемой, прогностически значимой частью системы определения степени злокачественности НЭО пищеварительной системы (WHO, 2010) [18–20].

В последние годы определение индекса Ki-67 как дополнительного показателя градации НЭО легкого также приобрело большую популярность. Данный показатель впервые включен в классификацию НЭО легкого (WHO, 2015) как дополнительный критерий межвариантной диагностики, однако его использование имеет некоторые ограничения (табл. 3). Иммуногистохимическое (ИГХ) определение индекса Ki-67 рекомендовано для разграничения категории карциноидных опухолей, в которой он, как правило, составляет $< 20\%$, и НЭО высокой степени злокачественности, где данный показатель обычно $> 50\%$ положительно окрашенных ядер опухолевых клеток. Этот показатель особенно полезен при рассмотрении малого диагностического материала, в котором часто невозможно оценить адекватное поле зрения микроскопа и отразить точную пролиферативную активность при подсчете

Таблица 2. Система гистологической градации нейроэндокринных опухолей легкого (Всемирная организация здравоохранения, 2015) [12]

Дифференцировка	Степень злокачественности (Grade)	Митотическая активность	Диагноз
Высокодифференцированные	Низкая (Low Grade) – уровень 1	0–1 митоз на 2 мм ² и нет некрозов	Типичный карциноид
	Промежуточная (Intermediate Grade) – уровень 2	2–10 митозов на 2 мм ² или фокусы некрозов	Атипичный карциноид
Низкодифференцированные	Высокая (High Grade) – уровень 3	> 10 митозов на 2 мм ² и обширные некрозы	Мелкоклеточный рак легкого Крупноклеточный нейроэндокринный рак

митозов. Целесообразность использования данного маркера при исследовании скудного и часто деформированного материала биопсий доказана целым рядом исследований и необходима для исключения вероятной гипердиагностики карциноидных опухолей как мелкоячеистого рака [21, 22].

Вместе с тем пороговые уровни Ki-67, коррелирующие с выживаемостью больных ТК и АК легкого, пока не определены [23, 24]. В соответствии с классификацией WHO (2015) показатель индекса Ki-67 для разграничения ТК и АК условно составляет <5 % (варьирует между 2,5 и 5,8 %), однако считается окончательно не установленным и не рекомендован для практического применения [12].

На протяжении нескольких лет предпринимаются попытки оценить значение индекса Ki-67 в качестве одного из параметров для определения степени злокачественности бронхолегочных НЭО. Вместе с тем совсем немного известно об альтернативных системах градации НЭО легких [25–28].

Таблица 3. Критерии определения степени злокачественности нейроэндокринных опухолей легкого (Всемирная организация здравоохранения, 2015) [12]

Степень злокачественности/ Пороговый уровень	Критерий		
	Митозы (× 2 мм ²)	Индекс Ki-67, %	Некрозы
Низкая/Уровень 1	0–1	≤5	Нет
Промежуточная/ Уровень 2	2–10	≤20	Фокальные
Высокая/Уровень 3	>10	>40–50	Обширные

Одна из попыток разработки прогностически значимой системы градации бронхолегочных НЭО по аналогии с НЭО пищеварительного тракта ранее была предпринята G. Rindi и соавт. [29]. Показано, что сочетание 3 параметров, таких как количество митозов, индекс пролиферации Ki-67 и выраженность некрозов с установленными специально для данной локализации пороговыми уровнями позволяет создать простую и эффективную систему градации НЭО легкого

Таблица 5. Интегрированная система определения степени злокачественности нейроэндокринных опухолей легкого [30]

Категория	Гистология	Решение	Критерий		
			Митозы (× 2 мм ²)	Индекс Ki-67, %	Некрозы, %
Л-НЭО G ₁	ТК, АК	2 критерия на уровне 1	2	<4	Нет
Л-НЭО G ₂	АК, КНЭР, МРЛ	2 критерия на уровне 2	>2–47	4–25	<10
Л-НЭО G ₃	КНЭР, МРЛ, АК	2 критерия на уровне 3	>47	≥25	>10

Примечание. Л-НЭО – легочные нейроэндокринные опухоли; G – Grade, степень злокачественности; ТК – типичный карциноид; АК – атипичный карциноид; КНЭР – крупноклеточный нейроэндокринный рак; МРЛ – мелкоячеистый рак легкого.

Таблица 4. Критерии определения степени злокачественности нейроэндокринных опухолей легкого (адаптировано из [29])

Пороговый уровень	Критерий		
	Митозы (× 10 полей зрения или 2 мм ²) ¹	Индекс Ki-67, % ²	Некрозы, % ³
Уровень 1	2	<4	Нет
Уровень 2	>2–47	4–25	<10
Уровень 3	>47	≥25	>10

¹Оценены как минимум в 50 полях зрения при увеличении 400 в областях наибольшей плотности митозов.

²Антитела MIB-1 как процент от 500–2000 клеток, подсчитанных в областях наибольшего ядерного окрашивания.

³Некрозы как процент от образца: фокальные составляют <10 %, обширные – >10 %.

(табл. 4). Кроме того, результаты исследования позволили установить, что различия в индексе пролиферативной активности между ТК и АК с пороговым уровнем Ki-67 4 % обеспечивают достоверные различия в общей выживаемости.

На основе данной системы недавно был предложен инновационный метод интегрированного определения степени злокачественности бронхолегочных НЭО [30] с учетом 3 вышеописанных основных критериев, каждый из которых оценивался с помощью многофакторного анализа (табл. 5).

Новообразования легкого расценивались как НЭО G₁, НЭО G₂ и НЭО G₃, если как минимум 2 фактора из 3 находились на уровне 1, 2 и 3 соответственно. Интересно, что все ТК вошли в категорию G₁, в то время как небольшая фракция МРЛ и КНЭР была классифицирована как категория G₂, что соответствует клиническим наблюдениям, которые демонстрируют неожиданно менее агрессивное течение, несмотря на гистологический диагноз. Важно, что АК могли соответствовать любой из 3 степеней злокачественности, что отражает гетерогенность их биологического поведения: известно, что некоторые АК ведут себя аналогично ТК, а другие протекают агрессивно и мало отличаются от высокозлокачественных вариантов. Таким образом, одинаковые гистологические варианты НЭО

легкого могут быть распределены между различными категориями риска и вариантами лечения. Подобная пошаговая комбинация градации и гистологии может обеспечить для бронхолегочных НЭО более точную корреляцию с клиническим поведением и вариантами лечения [31–34].

Несомненно, потребуется приложить еще много усилий для решения таких важных и актуальных задач, как разработка и внедрение в повседневную практику точной и прогностически обоснованной системы градации НЭО легкого.

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика различных типов нейроэндокринных опухолей легкого

Анализ НЭО всегда начинается с распознавания морфологии, которая верифицируется в случае необходимости с помощью выявления ИГХ-экспрессии нейроэндокринных маркеров.

Диагностические признаки нейроэндокринной дифференцировки в опухоли включают органоидную модель роста, мелкогранулярный (“salt and pepper”) хроматин и экспрессию нескольких ключевых нейроэндокринных маркеров.

Для подтверждения диагноза НЭО легкого, особенно в малом диагностическом материале, в соответствии с последними рекомендациями ENETS и классификацией WHO необходимо использовать ИГХ-выявление общих нейроэндокринных (хромогранин А, синаптофизин) и эпителиальных (цитокератины (СК)) маркеров [12, 13].

Поскольку новообразования данной группы демонстрируют различную степень дифференцировки, все перечисленные характеристики в основном наблюдаются в высокодифференцированных опухолях, при этом выраженность некоторых или даже большей их части значительно уменьшается в низкодифференцированных вариантах. Гистологическую дифференцировку дополняет уровень пролиферативной активности клеток опухоли (количество митозов и индекс Ki-67), который, в свою очередь, коррелирует с агрессивностью опухолевого процесса и прогнозом заболевания. Следует также отметить, что определение индекса Ki-67 важно для оценки лекарственной чувствительности НЭО легкого.

Каждая категория бронхолегочных НЭО имеет характерные морфологические и ИГХ-особенности.

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого развивается из нейроэндокринных элементов, которые расположены в респираторном эпителии бронхов в виде отдельных клеток или небольших кластеров, называемых нейроэпителиальными тельцами. Эти клетки способны претерпевать серию гиперпластических изменений, которые выявляются в виде диффузной линейной пролиферации нейроэндокринных клеток, часто в зонах фиброза или воспаления. Эти процессы относятся к преинва-

зивным изменениям, которые могут предшествовать развитию карциноидных опухолей. Подобные изменения не описаны для низкодифференцированных аналогов. Когда нейроэндокринные клетки выходят за пределы базальной мембраны, пролиферативный процесс обозначается термином «опухольки» (tumourlets).

Легочные нейроэндокринные опухоли могут быть локализованными или диффузными и определяются как узловатая пролиферация нейроэндокринных клеток размером $<0,5$ см. Узлы в легком, которые возникают в результате пролиферации нейроэндокринных клеток и имеют размер $\geq 0,5$ см в диаметре, классифицируются как карциноидные опухоли [35, 36].

Карциноидные опухоли составляют 1–2 % среди других типов новообразований легкого. Они имеют хорошо организованную гистологическую структуру с формированием гнезд, анастомозирующих цепочек, лент и структур типа периферических «палисадов» и «розеток» из однотипных клеток с характерным ядерным хроматином. Опухоли могут демонстрировать значительный ядерный плеоморфизм и различные варианты клеточных изменений, включая веретенчатые, папиллярные, онкоцитарные, светлоклеточные, муцинозные и другие варианты гистологического строения. Важно отметить, что особенности роста и гистологической структуры, ядерный плеоморфизм, местная и сосудистая инвазия и даже наличие регионарных метастазов не помогают отличить ТК и АК, разграничение которых основано только на оценке количества митозов и/или появлении некрозов [37, 38].

ТК относятся к редким новообразованиям, составляющим около 80 % в общей группе карциноидных опухолей. В большинстве случаев они имеют центральную локализацию и диагностируются, в отличие от других видов рака легкого, в относительно молодом возрасте (средний возраст – 45–55 лет), нередко наблюдаются у детей. Эти опухоли не связаны непосредственно с курением, часто обнаруживаются на ранних стадиях (70 % на I стадии) и имеют хороший прогноз (5-летняя общая выживаемость – 82–100 %). Вместе с тем в 10–23 % случаев при ТК в регионарных лимфатических узлах развиваются метастазы [39].

Диагностические признаки ТК (рис. 1) объединяют характерные морфологические проявления нейроэндокринной дифференцировки и низкую пролиферативную активность клеток: <2 митозов на 2 мм^2 и индекс Ki-67 <4 –5 %. Некрозы в опухоли отсутствуют [12].

ИГХ-особенности ТК позволяют выявить в большинстве клеток опухоли диффузную и интенсивную экспрессию общих нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин А и синаптофизин.

АК аналогично ТК часто наблюдаются в относительно молодой возрастной группе (в среднем – 50 лет) и обнаруживаются на ранних стадиях заболевания. АК в основном встречаются в периферических отделах

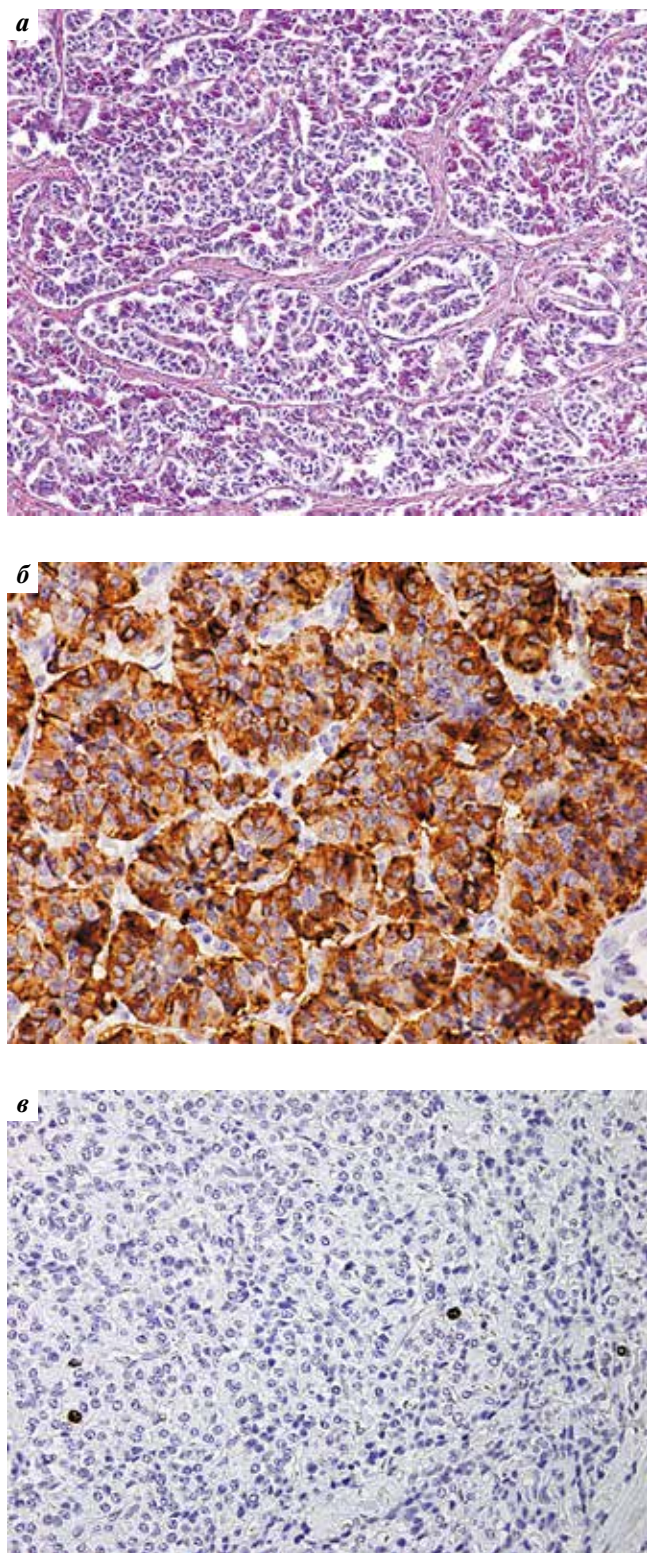


Рис. 1. Типичный карциноид (операционный материал): а – гистологическое исследование: опухоль органического строения состоит из мелких однотипных клеток, формирующих анастомозирующие трабекулярные структуры (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); б – иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли демонстрируют сильную диффузную экспрессию синаптофизина (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 600$); в – иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли демонстрируют низкий уровень пролиферативной активности, индекс Ki-67 составляет 1 % (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 400$)

легкого и составляют $<20\%$ в группе карциноидных опухолей. Среди больных АК связь с курением наблюдается чаще, чем при ТК. Данный тип опухолей имеет значительно менее благоприятный прогноз, чем ТК (5-летняя выживаемость – $25\text{--}80\%$). В $40\text{--}50\%$ случаев при АК развиваются метастазы в регионарных лимфатических узлах [40, 41].

Диагностические признаки АК (рис. 2) объединяют высокодифференцированную нейроэндокринную морфологию и умеренно выраженную пролиферативную активность: $2\text{--}10$ митозов на 2 мм^2 и индекс Ki-67 $<20\text{--}25\%$. Оценка индекса Ki-67 очень важна при анализе малого биопсийного материала для того, чтобы избежать гипердиагностики АК как опухоли высокой степени злокачественности. Другой значимый диагностический признак, который дополняет клеточную пролиферацию или выявляется самостоятельно, – некрозы, обычно фокальные или точечные, составляющие $<10\%$ объема опухоли [12].

ИГХ-особенности АК аналогично ТК позволяют продемонстрировать экспрессию общих нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин А и синаптофизин, однако иммунореактивность может быть неравномерной или фокальной. Важно отметить, что в небольшой части АК может отсутствовать экспрессия цитокератинов. Поскольку некрозы и митозы иногда появляются в опухоли только фокально, маленькие биоптаты могут быть нерепрезентативны и часто не позволяют разграничить ТК и АК. В настоящее время предложен дополнительный критерий для более объективной оценки количества митозов в окрашенных препаратах, такой как митозспецифичный маркер фосфогистон H3, однако опыт его использования пока ограничен [42].

Рекомендуемая ИГХ-панель для исследования ТК и АК включает ключевые общие нейроэндокринные маркеры (хромогранин А и синаптофизин) и маркеры клеточной пролиферации (индекс Ki-67 и фосфогистон H3).

Бронхопульмональные НЭО рассматриваются как единая группа новообразований на основании наличия общих гистологических и ИГХ-признаков нейроэндокринной дифференцировки. Вместе с тем последние данные, основанные на молекулярно-генетических и ИГХ-исследованиях, дают основание предполагать, что группа бронхопульмональных карциноидов значительно отличается от группы высокозлокачественных опухолей, представленной КНЭР и МРЛ [43–46].

Низкодифференцированные НЭО легкого демонстрируют солидную модель роста, обширные/географические некрозы, высокую пролиферативную активность, неоднородное окрашивание на общие нейроэндокринные маркеры. Клеточные характеристики используют для того, чтобы отличить МРЛ от КНЭР, хотя имеется значительный перекрест морфологических критериев между этими 2 категориями, что делает их разграничение достаточно субъективной и трудно выполнимой задачей [47–51].

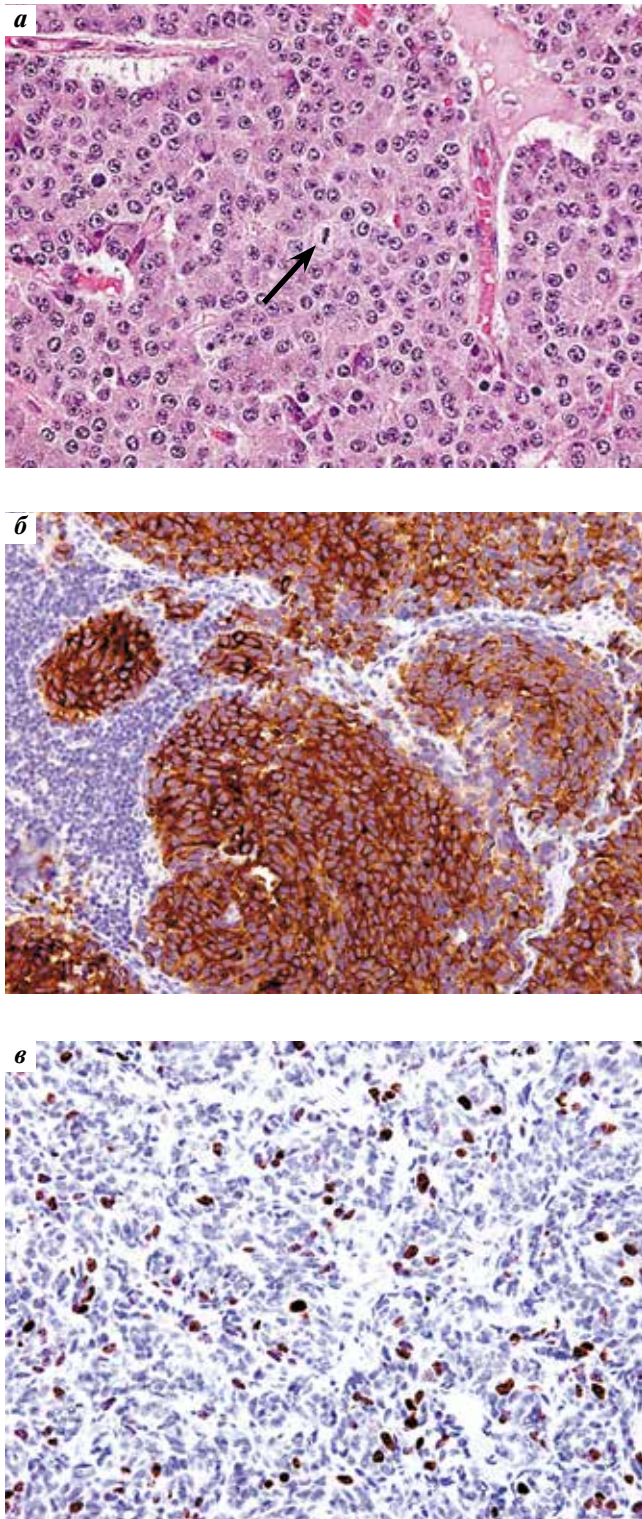


Рис. 2. Атипичный карциноид. Метастаз в лимфатическом узле (биопсийный материал): а – гистологическое исследование: опухоль состоит из клеток, формирующих солидно-альвеолярные структуры, ядра с характерным хроматином, видна фигура митоза (стрелка; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); б – иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли демонстрируют неравномерную экспрессию синаптофизина (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 400$); в – иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли демонстрируют промежуточный индекс пролиферативной активности Ki-67, который составляет 12 % (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 400$)

КНЭР является крайне агрессивным вариантом бронхопульмональных НЭО, насчитывающим примерно 3 % среди всех типов новообразований легкого. КНЭР часто ассоциирован с курением. Общая 5-летняя выживаемость при КНЭР намного ниже, чем при других типах НМРЛ и составляет около 30 %. В легком КНЭР обычно имеет периферическую локализацию [52, 53].

Для верификации диагноза КНЭР необходима комбинация морфологических признаков нейроэндокринной дифференцировки и ИГХ-экспрессии нейроэндокринных маркеров.

Диагностические признаки КНЭР (рис. 3) помимо клеточных характеристик, в основном соответствующих НМРЛ, включают высокую митотическую активность, которая составляет >10 митозов на 2 мм^2 и в среднем может достигать 60–70 митозов на 2 мм^2 , индекс Ki-67 >40 %, а также обширные, комедоподобные некрозы. КНЭР может быть представлен как солидными участками, так и органоидными комплексами с формированием клеточных «палисадов», розеткоподобных и трабекулярных структур. Клетки опухоли имеют более крупные размеры, чем в МРЛ, полигональную форму и широкую цитоплазму. Ядра содержат характерный грубый или везикулярный хроматин и выраженные ядрышки.

При ИГХ-исследовании КНЭР, составляющем обязательную часть диагностики данного типа НЭО легкого, необходимо выявить экспрессию как минимум 1 нейроэндокринного маркера более чем в 10 % клеток опухоли. Во многих случаях при ИГХ-исследовании следует доказать одновременно эпителиальную и нейроэндокринную природу опухоли. Поскольку известно потенциальное сходство морфологии КНЭР и базалоидного плоскоклеточного рака, полезным может быть подтверждение отрицательного статуса плоскоклеточных маркеров (например, p40) в опухолях, негативных к тиреоидному транскрипционному фактору 1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1), что в случае отрицательной реакции подтвердит диагноз КНЭР [54, 55].

Интересным является тот факт, что современные генетические исследования позволили выделить несколько молекулярных подтипов данной сложной и недостаточно изученной категории НЭО легкого. К молекулярным подтипам КНЭР, которые имеют характерные морфологические и ИГХ-признаки, относятся КНЭР по типу МРЛ (SCLC-like), по типу НМРЛ (NSCLC-like) и редко – по типу карциноидной опухоли (Carcinoid-like) [56]. Возможно, с подобным морфологическим разнообразием опухолей связаны сложности в подходах к лечению КНЭР легкого [57].

Комбинированный КНЭР содержит дополнительный компонент, который состоит из любого гистологического типа НМРЛ, обычно аденокарциномы или плоскоклеточного рака.

Дифференциальная диагностика КНЭР должна проводиться с такими вариантами опухолей, как база-

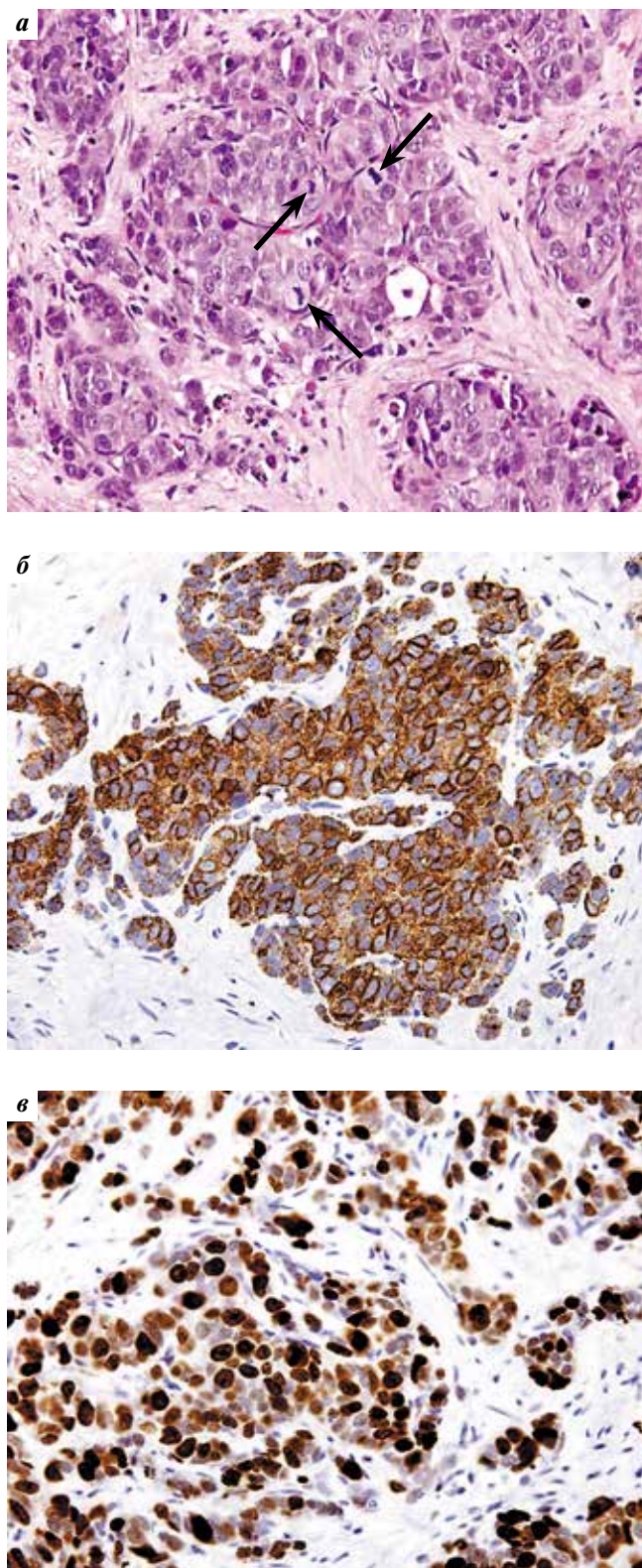


Рис. 3. Крупноклеточный нейроэндокринный рак (операционный материал): а – гистологическое исследование: органоидная структура опухоли из клеток среднего размера с частыми фигурами митозов (стрелки; окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); б – иммуногистохимическое исследование: в клетках опухоли видна неравномерная экспрессия хромогранина А (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 400$); в – иммуногистохимическое исследование: в клетках опухоли видна высокая пролиферативная активность, индекс Ki-67 составляет 70 % (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 400$)

лоидный плоскоклеточный рак, аденокарцинома, мелкоклеточный рак, АК, крупноклеточный рак.

МРЛ составляет немногим более 10 % всех видов рака легкого. Это самая распространенная форма НЭО данной локализации, заболеваемость которой уменьшается, по последним данным. МРЛ обычно развивается как быстро растущая центральная опухоль, которая в основном поражает крупные бронхи. Связь с курением наблюдается практически во всех случаях заболевания. МРЛ является наиболее злокачественным низкодифференцированным подтипом в группе бронхопульмональных НЭО. Высокая степень злокачественности опухоли определяет крайне агрессивное клиническое течение, раннее и распространенное метастазирование, неблагоприятный прогноз заболевания с худшей 5-летней выживаемостью среди всех гистологических типов рака легкого. В большинстве наблюдений на момент презентации заболевания определяются массивные метастазы в бронхопульмональных и медиастинальных лимфатических узлах, а 2/3 больных имеют отдаленные метастазы таких локализаций, как головной мозг, печень, кости, костный мозг, надпочечники [7, 58, 59].

Морфологический диагноз МРЛ базируется преимущественно на оценке гистологических особенностей опухоли, которые выявляются на светооптическом уровне при анализе срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Диагностические признаки МРЛ (рис. 4) включают диффузный рост в виде широких тяжей и пучков клеток, часто ориентированных в одном направлении. Для опухоли характерны обширные зоны некроза и высокая митотическая активность: >10 митозов на 2 мм^2 , в среднем количество митозов может достигать 80 фигур на 2 мм^2 , индекс Ki-67 – 50–100 %. Выявляется также большое число апоптотических телец.

МРЛ состоит из мелких, не превышающих диаметр 3 покоящихся малых лимфоцитов, однотипных клеток округлой или вытянутой формы со скудной цитоплазмой и нечеткими клеточными границами. Ядра содержат характерный нежный, напоминающий «матовое стекло» хроматин, при этом ядрышки незаметны или отсутствуют. Хрупкую структуру ядер отражают податливость и удлинение их формы, налипание и отпечатки поверхности (nuclear moulding), частые артефакты раздавливания (crush artifact). Зоны диффузного роста опухоли иногда могут сочетаться с типичными карциноидными структурами.

ИГХ-особенности МРЛ играют важную роль в установлении диагноза и исключении других морфологически схожих категорий при анализе малого биопсийного материала с выраженными артефактами раздавливания [59].

Для подтверждения эпителиальной природы опухоли используется ИГХ-окрашивание на кератины. Большинство НЭО легкого, включая низкодифференцированные подтипы, демонстрируют положительную

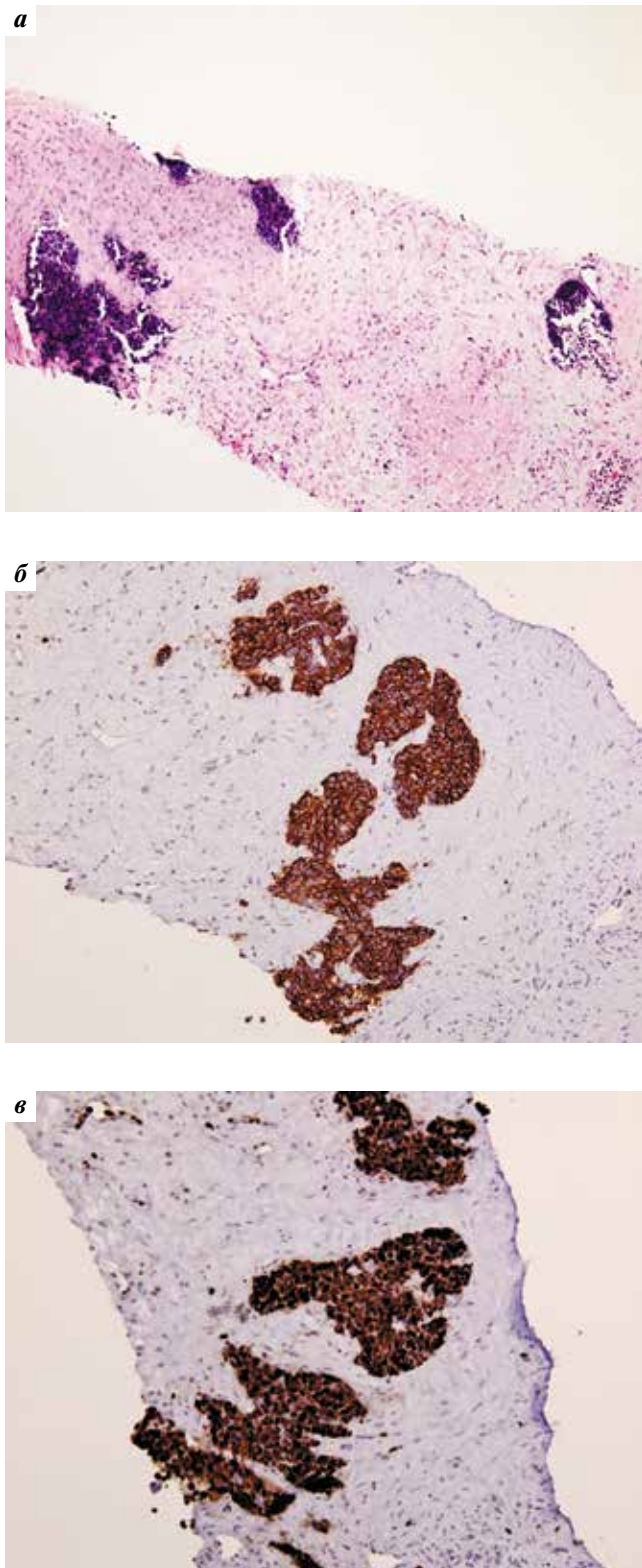


Рис. 4. Мелкоклеточный рак легкого (биопсийный материал): а – гистологическое исследование: небольшие комплексы мелких гиперхромных, частично деформированных клеток (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); б – иммуногистохимическое исследование: в клетках видна мембранная экспрессия CD56 (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 200$); в – иммуногистохимическое исследование: в клетках видна высокая пролиферативная активность в виде ядерной экспрессии антигена Ki-67, индекс Ki-67 составляет 100 % (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера, $\times 200$)

экспрессию при окрашивании антителами к панци-токератину (СК AE1/AE3) и антителами к низкомолекулярным цитокератинам, такими как СК8, СК18 и САМ 5.2. Типичным для МРЛ является слабое точечное (dot-like) окрашивание на цитокератины, которое отличается от сильной диффузной реакции, характеризующей НМРЛ.

Для выявления нейроэндокринной дифференцировки при МРЛ наиболее эффективной считается панель общих нейроэндокринных маркеров, которая в порядке возрастающей значимости включает CD56 (NCAM), синаптофизин и хромогранин А [59, 60]. Хотя CD56 рассматривается как наименее специфичный маркер при других типах НЭО, он является наиболее чувствительным для МРЛ: примерно 90–100 % случаев положительны к нему. С учетом низкой специфичности данного маркера интерпретировать ИГХ-данные всегда следует в контексте соответствующей морфологической структуры опухоли. Обычно МРЛ демонстрируют слабую, а примерно в 2/3 случаев негативную иммунореактивность к синаптофизину и хромогранину А, в отличие от выраженной окраски, типичной для карциноидных опухолей. TTF-1 – чувствительный маркер для МРЛ, демонстрирующий положительную иммунореактивность в 70–90 % случаев. TTF-1 часто отсутствует в ТК и может выявляться в части АК и КНЭР.

При отсутствии характерных для МРЛ ИГХ-маркеров важно провести дифференциальную диагностику для того, чтобы исключить возможность морфологически сходных новообразований другого гистогенеза (лимфомы, меланомы, опухолей семейства саркомы Юинга, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, синовиальной саркомы, базалоидного плоскоклеточного рака).

Рекомендуемая ИГХ-панель для исследования КНЭР и МРЛ включает антитела к кератинам (panСК AE1/AE3, СК8, СК18, САМ 5.2), хромогранину А, синаптофизину, CD56, TTF-1 и Ki-67 (MIB-1).

По классификации WHO (2015) МРЛ подразделяется на 2 подтипа: чистый и комбинированный, содержащий компоненты НМРЛ. Комбинированный МРЛ обычно содержит дополнительный компонент, который состоит из любого гистологического типа НМРЛ, обычно аденокарциномы, плоскоклеточного рака, реже – веретеноклеточного или гигантоклеточного рака [59–61]. Сочетание КНЭР и МРЛ также классифицируют как комбинированный МРЛ, при этом компонент крупноклеточного рака должен составлять как минимум 10 % всей популяции клеток опухоли. Нет каких-либо требований к процентному соотношению компонентов других типов НМРЛ, которые обнаруживаются в структуре комбинированной опухоли.

С учетом того, что МРЛ в большинстве случаев выявляется на поздних стадиях, диагноз, как правило, базируется на анализе маленьких образцов ткани опухоли, полученных в результате бронхоскопических

биопсий. При этом морфологический диагноз должен также соответствовать классификации WHO (2015), что является основой успешной химиотерапии.

Система определения стадии нейроэндокринных опухолей легкого

Стадия заболевания при бронхопульмональных НЭО определяется на основе критериев 7-й редакции классификации TNM (tumor, nodule and metastasis) Американского объединенного комитета по онкологии (American Joint Commission on Cancer, AJCC) и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer, UICC) 2010 г. для НМРЛ и модификации данной классификации, основанной на рекомендациях Международной ассоциации по изучению рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC). Рассматриваются предложения для предстоящей 8-й редакции данной классификации [62].

С учетом особенностей течения МРЛ общепринятым является выделение 2 стадий процесса: локализованный и распространенный МРЛ. Вместе с тем обсуждается эффективность использования для данной нозологии критериев TNM-стадирования.

Гистологическая классификация (WHO) и определение параметров TNM-стадирования (AJCC/UICC) вносят большой вклад в прогнозирование течения и лечение НЭО легкого.

Спорные моменты в диагностике нейроэндокринных опухолей легкого

Классификация. Схема действующей классификации WHO (2015) имеет четкую направленность на предсказание прогноза заболевания, однако она основана на нескольких морфологических параметрах (митозы и некрозы), которые часто трудно воспроизводимы и не всегда могут быть оценены достоверно (особенно в малом диагностическом материале), что влияет на согласованность диагнозов между различными исследователями. Кроме того, остается пограничная или «серая» зона, в которой субъективная оценка данных критериев вызывает сложности при анализе сходных вариантов, например ТК vs АК, АК vs КНЭР и КНЭР vs МРЛ. Уточняющие критерии для диагностики данных пограничных категорий НЭО легких, демонстрирующие несоответствие морфологии и клинического поведения, пока отсутствуют.

Градация. Система гистологической градации НЭО легкого и роль индекса Ki-67 в оценке этих опухолей до сих пор остаются предметом споров и дискуссий. Пороговые уровни индекса Ki-67 уточняются, и продолжаются исследования, посвященные созданию более совершенной системы градации этих опухолей.

Стадия. Для карциноидов бронхолегочной локализации, в отличие от НЭО желудочно-кишечного тракта, не разработана собственная специфическая система TNM-стадирования, несмотря на то, что эти

опухоли имеют характерные особенности, которые значительно отличают их от других типов рака легкого.

Ключевые практические моменты для морфологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого (Всемирная организация здравоохранения, 2015)

1. ТК:

- карциноидная морфология;
- митозы — 0–1 на 2 мм², некрозы отсутствуют;
- размер $\geq 0,5$ см.

Дополнительный критерий — индекс Ki-67 ≤ 5 %.

2. АК:

- карциноидная морфология;
- митозы — 2–10 на 2 мм² и/или некрозы фокальные/точечные.

Дополнительный критерий — индекс Ki-67 ≤ 20 %.

3. КНЭР:

- нейроэндокринная морфология;
- цитологические признаки НМРЛ;
- грубый или везикулярный хроматин;
- выраженные ядрышки;
- митозы >10 на 2 мм², в среднем 70, некрозы обширные;
- экспрессия как минимум 1 общего нейроэндокринного маркера.

Дополнительный критерий — индекс Ki-67 40–80 %.

4. МРЛ:

- диффузный рост;
- маленький размер клеток (менее диаметра 3 лимфоцитов);
- низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- нежный гранулярный ядерный хроматин;
- незаметные ядрышки;
- митозы >10 на 2 мм², в среднем 80, некрозы обширные.

Дополнительный критерий — индекс Ki-67 50–100 %.

Таким образом, для распознавания 4 различных вариантов, составляющих спектр НЭО легких, классификация WHO (2015) и другие системы, получившие практическое применение, комбинируют структурные модели роста опухоли (органоидная vs мелкоклеточная диффузная) с морфологическими признаками, из которых митотический индекс и наличие некрозов являются наиболее значимыми параметрами. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 включен в действующую классификацию (WHO, 2015), но пока рассматривается как дополнительный диагностический критерий, наиболее важный для разграничения опухолей низкой/промежуточной и высокой степеней злокачественности, особенно при исследовании малого диагностического материала (рис. 5).

Заключение

НЭО бронхолегочной локализации образуют особую, очень сложную и крайне разнородную категорию злокачественных эпителиальных новообразований,



Рис. 5. Алгоритм морфологической диагностики нейроэндокринных опухолей легкого

которая включает спектр опухолей различной дифференцировки, демонстрирующих разнообразное клиническое и биологическое поведение. Большие отличия в эпидемиологических, морфологических, генетических и прогностических характеристиках различных вариантов этих опухолей значительно усложняют понимание их биологических особенностей. В связи с этим очевидно, что наиболее важным аспектом морфологической диагностики НЭО легкого является обоснованная характеристика биологического потенциала опухоли, что нашло отражение как в классификации WHO (2015), так и в большинстве исследований, посвященных данной проблеме. Разграничение вариан-

тов НЭО легких с выделением 3 степеней злокачественности помогает определить в значительной мере отличные прогностические группы пациентов и соответствующие подходы к терапии заболевания. Данная область морфологической диагностики продолжает развиваться в целях разработки оптимальной классификации и градации основных категорий НЭО легкого с учетом достижений современных молекулярно-биологических, генетических и ИГХ-исследований, включающих поиск новых диагностических параметров, маркеров оценки индивидуального прогноза и мишеней для таргетной противоопухолевой терапии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Travis W.D. Pathology and diagnosis of neuroendocrine tumors: lung neuroendocrine. *Thorac Surg Clin* 2014;24(3):257–66.
2. Asamura H., Kameya T., Matsuno Y. et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006;24(1):70–6.
3. Swarts D.R., Ramaekers F.C., Speel E.J. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(2):255–71.
4. Wick M.R. Neuroendocrine neoplasia. Current concepts. *Am J Clin Pathol* 2000;113(3):331–5.
5. Huang Q., Muzitansky A., Mark E.J. Pulmonary neuroendocrine carcinomas. A review of 234 cases and a statistical analysis of 50 cases treated at one institution using a simple clinicopathologic classification. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(5):545–53.
6. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(11):1628–38.
7. Travis W.D. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 7):65–71.
8. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung

- tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243–60.
9. Righi L., Volante M., Rapa I. et al. Neuroendocrine tumours of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007;451(Suppl 1):S51–9.
 10. Moran C.A., Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):395–407.
 11. den Bakker M.A., Thunnissen F.B. Neuroendocrine tumours – challenges in the diagnosis and classification of pulmonary neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol* 2013;66(10):862–9.
 12. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2015.
 13. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P. et al. 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.
 14. Travis W., Colby T., Corrin B. et al. Hystological typing of lung and pleural tumours. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999.
 15. Travis W., Brambilla E., Muller-Hermelink H., Harris C. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
 16. Pelosi G., Hiroshima K., Mino-Kenudson M. Controversial issues and new discoveries in lung neuroendocrine tumors. *Diagn Histopathol* 2014;20:392–7.
 17. Moran C.A., Suster S., Coppola D., Wick M.R. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol* 2009;131(2):206–21.
 18. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–13.
 19. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707–12.
 20. Yang Z., Tang L.H., Klimstra D.S. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: historical context and current issues. *Semin Diagn Pathol* 2013;30(3):186–96.
 21. Pelosi G., Rodriguez J., Viale G., Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):179–87.
 22. Aslan D.L., Gulbahce H.E., Pambuccian S.E. et al. Ki-67 immunoreactivity in the differential diagnosis of pulmonary neuroendocrine neoplasms in specimens with extensive crush artifact. *Am J Clin Pathol* 2005;123(6):874–8.
 23. Swarts D.R., van Suylen R.J., den Bakker M.A. et al. Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2014;38(10):1429–36.
 24. Pelosi G., Rindi G., Travis W.D., Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9(3):273–84.
 25. Grimaldi F., Muser D., Beltrami C.A. et al. Partitioning of bronchopulmonary carcinoids in two different prognostic categories by Ki-67 score. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011;2:20.
 26. Walts A.E., Ines D., Marchevsky A.M. 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.
 27. Zahel T., Krysa S., Herpel E. et al. Phenotyping of pulmonary carcinoids and a Ki-67-based grading approach. *Virchows Arch* 2012;460(3):299–308.
 28. Pelosi G., Papotti M., Rindi G., Scarpa A. Unraveling tumor grading and genomic landscape in lung neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2014;25(2):151–64.
 29. Rindi G., Klersy C., Inzani F. et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(1):1–16.
 30. Pelosi G., Pattini L., Morana G. et al. Grading lung neuroendocrine tumors: controversies in search of a solution. *Histol Histopathol* 2017;32(3):223–41.
 31. Righi L., Volante M., Rapa I. et al. Therapeutic biomarkers in lung neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol* 2014;25(4):371–7.
 32. Pelosi G., Volante M., Papotti M. et al. Peptide receptors in neuroendocrine tumors of the lung as potential tools for radionuclide diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50(4):272–87.
 33. Gridelli C., Rossi A., Airoma G. et al. Treatment of pulmonary neuroendocrine tumors: state of the art and future developments. *Cancer Treat Rev* 2013;39(5):466–72.
 34. Kunz P.L. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol* 2015;33(16):1855–63.
 35. Rouquette Lassalle I. Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions. *Ann Pathol* 2016;36(1):34–43.
 36. Mete O., Asa S.L. Precursor lesions of endocrine system neoplasms. *Pathology* 2013;45(3):316–30.
 37. Pelosi G., Fabbri A., Cossa M. et al. What clinicians are asking pathologists when dealing with lung neuroendocrine neoplasms? *Semin Diagn Pathol* 2015;32(6):469–79.
 38. Filosso P.L., Guerrero F., Evangelista A. et al. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:441–7.
 39. Zeng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(3):447–68.
 40. Travis W.D., Rush W., Flieder D.B. et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22(8):934–44.
 41. Beasley M.B., Thunnissen F.B., Brambilla E. et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000;31(10):1255–65.
 42. Tsuta K., Liu D.C., Kalhor N. et al. Using the mitosis-specific marker anti-phosphohistone H3 to assess mitosis in pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2011;136(2):252–9.
 43. Swarts D.R., Van Neste L., Henfling M.E. et al. An exploration of pathways involved in lung carcinoid progression using gene expression profiling. *Carcinogenesis* 2013;34(12):2726–37.
 44. George J., Lim J.S., Jang S.J. et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524(7563):47–53.
 45. Swarts D.R., Scarpa A., Corbo V. et al. MEN1 Gene mutation and reduced expression are associated with poor prognosis in pulmonary carcinoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):374–8.
 46. Fernandez-Cuesta L., Peifer M., Lu X. et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 2014;5:3518.
 47. Warth A., Fink L., Fisseler-Eckhoff A. et al. Interobserver agreement of proliferation index (Ki-67) outperforms mitotic count in pulmonary carcinoids. *Virchows Arch* 2013;462(5):507–13.
 48. Ha S.Y., Han J., Kim W.S. et al. Interobserver variability in diagnosing high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung and comparing it with the morphometric analysis. *Korean J Pathol* 2012;46(1):42–7.

49. den Bakker M.A., Willemsen S., Grunberg K. et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. *Histopathology* 2010; 56(3):356–63.
50. Marchevsky A.M., Gal A.A., Shah S., Koss M.N. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between small cells and large cells in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2001;116(4):466–72.
51. Wang H., Iyoda A., Roh M.S. et al. WHO histologic classification is an independent predictor of prognosis in lung neuroendocrine (NE) tumors but Ki-67 proliferation rate is not (abstract 1952). *Mod Pathol* 2013;26:469A.
52. Iyoda A., Hiroshima K., Nakatani Y., Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007;84(2):702–7.
53. Fasano M., Della Corte C.M., Papaccio F. et al. Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10(8):1133–41.
54. Pelosi G., Rossi G., Cavazza A. et al. DeltaNp63 (p40) distribution inside lung cancer: a driver biomarker approach to tumor characterization. *Int J Surg Pathol* 2013;21(3):229–39.
55. Sturm N., Lantuejoul S., Laverriere M.H. et al. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001;32(9):918–25.
56. Rekhtman N., Pietanza M.C., Hellmann M.D. et al. Next-generation sequencing of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma reveals small cell carcinoma-like and non-small cell carcinoma-like subsets. *Clin Cancer Res* 2016;22(14):3618–29.
57. Iyoda A., Travis W.D., Sarkaria I.S. et al. Expression profiling and identification of potential molecular targets for therapy in pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *Exp Ther Med* 2011;2(6):1041–5.
58. Quinn A.M., Chaturvedi A., Nonaka D. High-grade neuroendocrine carcinoma of the lung with carcinoid morphology: a study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41(2):263–70.
59. Nicholson S.A., Beasley M.B., Brambilla E. et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1184–97.
60. Thunnissen E., Borczuk A.C., Flieder D.B. et al. The use of immunohistochemistry improves the diagnosis of small cell lung cancer and its differential diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncology* 2017;12(2):334–46.
61. Saito T., Tsuta K., Fukumoto K.J. et al. Combined small cell lung carcinoma and giant cell carcinoma: a case report. *Surg Case Rep* 2017;3(1):52.
62. Eberhardt W.E., Mitchell A., Crowley J. et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the m descriptors in the forthcoming eighth edition of the tnm classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1515–22.

