DOI: 10.1693/1995-5464.20172104-108

Кистозная трансформация поджелудочной железы на фоне синдрома фон Хиппеля–Линдау

Шикеева А.А.^{1, 2, 3}, Лядов В.К.^{1, 3*}, Кекиева Т.В.^{1, 2, 3}, Михайленко Д.С.^{2, 4}¹ ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России; 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, Российская Федерация² ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”; 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, Российская Федерация³ ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Российская Федерация⁴ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский радиологический центр” Минздрава России; 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4, Российская Федерация

В работе представлено клиническое наблюдение пациентки с кистозной трансформацией поджелудочной железы и синдромом фон Хиппеля–Линдау. Показаны возможности молекулярно-генетического тестирования при этом заболевании. Наблюдение иллюстрирует необходимость детального клинического обследования и молекулярно-генетического тестирования при кистозной трансформации поджелудочной железы у молодых пациентов без признаков хронического панкреатита.

Ключевые слова: синдром фон Хиппеля–Линдау, поджелудочная железа, киста, мозжечок, гемангиобластома.

Cystic Transformation of the Pancreas due to von Hippel–Lindau Syndrome

Shikeeva A.A.^{1, 2, 3}, Lyadov V.K.^{1, 3*}, Kekeeva T.V.^{1, 2, 3}, Mikhaylenko D.S.^{2, 4}¹ Medical and Rehabilitation Center, Health Ministry of the Russian Federation; 3, Ivankovskoe shosse, Moscow, 125367, Russian Federation² Research Centre for Medical Genetics; 1, Moskvorechie str., Moscow, 115478, Russian Federation³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Health Ministry of the Russian Federation; 2/1, st. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation⁴ N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology; 51, st. 4, 3-rd Parkovaya str., Moscow, 105425, Russian Federation

It is presented clinical observation of the patient with cystic pancreatic transformation and von Hippel-Lindau syndrome. The possibilities of molecular-genetic testing for this disease are shown. The observation illustrates the need for detailed clinical examination and molecular genetic testing for cystic pancreatic transformation in young patients without chronic pancreatitis.

Key words: von Hippel-Lindau syndrome, pancreas, cyst, cerebellum, hemangioblastoma.

В настоящее время накоплено большое количество данных о синдроме фон Хиппеля–Линдау (ФХЛ) – клинической картине, генетических изменениях и клеточных механизмах, обуславливающих его клиническую картину [1–3]. В отечественной литературе публикаций о диагностике, лечении и ведении пациентов с этим заболеванием немного [4, 5]. Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка 31 года обратилась за консультацией в отделение хирургической онкологии ФГАУ “ЛРЦ”

МЗ РФ в сентябре 2015 г. За 3 мес до этого во время кесарева сечения по поводу неосложненной беременности были выявлены множественные гигантские кистозные образования в поджелудочной железе (ПЖ). Рекомендована дуоденопанкреатэктомия в связи с подозрением на внутрипротоковую папиллярно-муцинозную карциному ПЖ. Жалоб, за исключением пальпируемого безболезненного образования в левом подреберье порядка 10 см, не предъявляла. При детальном сборе анамнеза установлено, что впервые крупные кисты в проекции ПЖ были выявлены в 2003 г. при УЗИ брюшной полости. В 20 лет (2005 г.)

внезапно появились шаткая походка, дискоординация, головная боль, затруднение глотания, тошнота и рвота. При МРТ выявлено кистозно-солидное образование левого полушария мозжечка с компрессией IV желудочка и окклюзионной водянкой. В условиях нейрохирургического отделения (г. Омск) выполнено удаление опухоли. При гистологическом исследовании — ангиоретикулома мозжечка. В послеоперационном периоде симптоматика полностью регрессировала, контрольное обследование не проводилось. Из семейного анамнеза известно, что отец пациентки умер от рака почки (гистологически неуточненного) в возрасте 49 лет. Других родственников по отцовской линии с онкологическими заболеваниями нет. По материнской линии онкологический анамнез неотягощен. Пациентка не курит, алкоголь не употребляет. При клиническом осмотре: не истощена, отмечает хороший аппетит, значимых изменений по системам органов нет. Стул регулярный, оформленный. Выполнена МРТ (24.07.2015). В проекции всей ПЖ множество кистозных структур от $1,1 \times 0,9$ до $12,1 \times 13,7$ см, с однородным содержимым, без явно-

го солидного компонента в перегородках. В верхнем полюсе правой почки простая киста до 1,2 см. Учитывая множество кист в ПЖ, почке, гемангиобластомы мозжечка, а также близкого родственника, погибшего от рака почки, был заподозрен синдром ФХЛ и рекомендовано генетическое тестирование. По данным молекулярно-генетического исследования в 1-м экзоне гена *VHL* выявлена миссенс-мутация p.N78S (NM_000551.3(VHL):c.233A>G (p.Asn78Ser)) в гетерозиготном состоянии (рис. 1), характерная для синдрома ФХЛ (согласно базам данных HGMD, UMD и ClinVar) и подтверждающая клинический диагноз. Согласно рекомендациям Ассоциации по лечению синдрома фон Хиппеля—Линдау (VHLA), Национального института рака (NCI), Американского общества медицинской генетики (ACMG) предложена схема скрининга возможного поражения органов-мишеней и рекомендована диагностика родственников I—II степени родства (сына и братьев). Рекомендованы консультация и осмотр офтальмологом и терапевтом ежегодно, УЗИ и МРТ брюшной полости каждые 6–12 мес, определе-

Сведения об авторах

Шикеева Амуланг Алексеевна — канд. мед. наук, врач-генетик, ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, старший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований НИЦ ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России.

Лядов Владимир Константинович — канд. мед. наук, заведующий отделением хирургической онкологии ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, ассистент кафедры онкологии ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России.

Кекеева Татьяна Владимировна — канд. мед. наук, заведующая лабораторией молекулярной генетики ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия последипломного образования” Минздрава России.

Михайленко Дмитрий Сергеевич — канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии с группой молекулярной генетики НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский радиологический центр” Минздрава России, врач лабораторной генетики ВПО ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”.

Для корреспонденции*: Лядов Владимир Константинович — 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3, ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России. Тел.: +7-916-195-68-27. E-mail: vlyadov@gmail.com

Shikeeva Amulang Alekseevna — Cand. of Med. Sci., Genetic Counselor at the Medical and Rehabilitation Center of Health Ministry of the Russian Federation; Senior Researcher at the Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics; Senior Researcher, Department of Fundamental Research, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of the Russian Federation.

Lyadov Vladimir Konstantinovich — Cand. of Med. Sci., Head of the Department of Surgical Oncology, Medical and Rehabilitation Center of Health Ministry of the Russian Federation; Assistant at the Chair of Oncology of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of the Russian Federation.

Kekeeva Tat'yana Vladimirovna — Cand. of Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Genetics, Medical and Rehabilitation Center of Health Ministry of the Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Epigenetics, Research Centre for Medical Genetics; Associate Professor at the Pathological Anatomy Department, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of the Russian Federation.

Mikhaylenko Dmitry Sergeevich — Cand. of Med. Sci., Associate Professor, Leading Researcher, Department of Pathological Anatomy and Molecular Genetics, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of Health Ministry of the Russian Federation; Laboratory Geneticist, Research Centre for Medical Genetics.

For correspondence*: Lyadov Vladimir Konstantinovich — 3, Ivankovskoye schosse, Moscow, 125367, Federal State Medical and Rehabilitation Center under the Ministry of Health, Russian Federation. Phone: +7-916-195-68-27. E-mail: vlyadov@gmail.com

Рис. 1. Сиквенсограмма 1-го экзона гена *VHL* с выявленной мутацией.

Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма: а – кистозная трансформация ПЖ; гемангиобластома правого полушария мозжечка.

ние активности метанефринов в крови и суточной моче каждые 6–12 мес, МРТ головного и спинного мозга (не менее 1,5 Т). При выявлении мутации p.N78S у родственников I–II степени родства им также рекомендована консультация генетика и соответствующий профилактический осмотр. При контрольном обследовании в декабре 2015 г. в лабораторных показателях отклонений не выявлено. По данным МРТ брюшной полости кистозная трансформация ПЖ без изменений по сравнению с предыдущим исследованием. Солитарные кисты печени размерами 4 и 6 мм, в верхнем и нижнем полюсах правой почки размерами 4 и 7 мм, 2 и 3 мм соответственно (рис. 2а). По данным МРТ головного мозга в правой гемисфере мозжечка кистозно-солидное образование 34 × 24 × 21 мм, размеры солидного компонента 9 × 6 × 8 мм, в кистозном компоненте определяется перегородка (рис. 2б). Послеоперационные изменения в левой гемисфере мозжечка. В НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 17.02.2016 выполнено удаление опухоли мозжечка справа. Морфологическое исследование: гемангио-

бластома (четкая экспрессия CD34, отрицательная экспрессия EMA, AE1/3, CD10; Ki-67 менее 5%). Послеоперационный период протекал гладко. Также проведена консультация офтальмолога. Выявлен ангиоматоз сетчатки обоих глаз (в верхнем наружном квадранте сетчатки обоих глаз ангиомы до 2 × 4 мм). Продолжается динамическое наблюдение.

Обсуждение

Синдром ФХЛ (OMIM¹ 193300) – наследственный онкологический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, пенетрантностью более 90% и различными вариантами проявления. Частота синдрома – 1:36000. Он обусловлен мутацией в гене-супрессоре опухолевого роста *VHL*. Ген *VHL* локализован на 3-й хромосоме (3p25-26) и состоит из трех экзонов. Существуют по меньшей мере две изоформы белка VHL (pVHL) [6]. Спектр генетических изменений в гене *VHL*: 80% – точечные мутации, 20% – протяженные делеции [1, 7, 8].

Белок VHL является непосредственным негативным регулятором транскрипционных факторов HIF1 и HIF2, которые играют важную роль в клеточном ответе на гипоксию. Вследствие генетических или эпигенетических изменений (протяженных делеций, миссенс-мутаций или гиперметилирования промотора гена) происходит нарушение формирования или нормального функционирования белка pVHL. При этом не происходит блокировки транскрипционных факторов HIF, что приводит к запуску процессов ангиогенеза и неконтролируемой клеточной пролиферации. Этим в свою очередь обусловлены клинические проявления синдрома в виде доброкачественных и злокачественных новообразований в органах-мишенях [9].

Чаще синдром ФХЛ проявляется гемангиобластомами центральной нервной системы (ЦНС) (44–72%) и сетчатки (25–60%), кистами в висцеральных органах: почках (25–60%), ПЖ (35–70%), надпочечниках, репродуктивных органах и др. [10]. Характерны также почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли ПЖ (8–17%), феохромоцитома (параганглиома) (10–20%). Практически у всех носителей мутации гена *VHL* те или иные клинические проявления развиваются до 65 лет [1, 10, 11]. Примерно в 80% наблюдений синдрома ФХЛ дефектный ген передается от одного из родителей, в 20% наблюдений мутация возникает *de novo* [3].

Синдром ФХЛ отличается тем, что не имеет определенных первичных симптомов, может затрагивать различные органы, нет определенной возрастной группы манифестации заболевания. Несмотря на то что синдром наследственный, его проявления даже в пределах членов одной семьи могут сильно отличаться. Клиническая картина и тяжесть проявлений настолько варьируют, что некоторые члены семьи с синдромом ФХЛ могут иметь лишь достаточно безвредные образования, в то время как другие — злокачественные, агрессивные процессы [12].

При постановке диагноза необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими наследственными онкологическими синдромами, имеющими те же органы-мишени и клинические проявления, что и синдром ФХЛ, например синдромом МЭН2, синдромом Берта—Хогга—Дюбе, наследственным лейомиоматозом, почечно-клеточной карциномой и др. [13]. В соответствии с рекомендациями VHL Alliance [14] генетическая консультация показана в том числе пациентам с серозной цистаденомой и нейроэндокринными опухолями ПЖ в сочетании с еще

одним или несколькими характерными для синдрома новообразованиями.

В настоящее время для пациентов с синдромом ФХЛ наиболее эффективной превентивной мерой, направленной против развития осложнений, является скрининг. Однако не все пациенты приходят на консультацию к генетику на ранних этапах манифестации синдрома. Считают, что первичное лечение всех ФХЛ-ассоциированных опухолей — локальное. Миниинвазивные оперативные вмешательства или органосохраняющие операции для пациентов с синдромом ФХЛ являются предпочтительными [15]. Однако многократные локальные вмешательства на различных органах-мишенях или постоянные рецидивы в пределах одного органа могут увеличивать травматичность лечения и существенно ухудшать качество жизни пациента [16]. Для пациентов с прогрессирующими, нерезектабельными опухолями, связанными с синдромом ФХЛ, не поддающимися локальному хирургическому или лучевому лечению, методом выбора является таргетная терапия по схеме, предложенной для соответствующих sporadических опухолей [17]. Например, применение мультитирозинкиназных ингибиторов, таких как сунитиниб и пазопаниб, показало выраженный ответ на терапию у пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком, ассоциированным с синдромом ФХЛ [18–20], феохромоцитомой [21], гемангиобластомами ЦНС [18, 22]. Описано успешное применение бевацизумаба у пациентов с гемангиобластомами ЦНС и сетчатки [23, 24], темсиrolимуса — специфического ингибитора mTOR-киназ — у пациентов с метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком с неблагоприятным прогнозом [25].

Несмотря на современные методы диагностики и лечения, средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом ФХЛ составляет 50 лет. Основной причиной смертности является светлоклеточный почечно-клеточный рак [3]. Постоянный динамический контроль, позволяющий рано выявить заболевание, может существенно увеличить продолжительность жизни пациента.

В заключение хотелось бы подчеркнуть важность раннего выявления и своевременной постановки диагноза синдрома ФХЛ, а также необходимость междисциплинарного подхода к лечению подобных пациентов. В представленном клиническом наблюдении наличие у больной синдрома ФХЛ было подтверждено клинически и генетически лишь через 12 лет после первого обнаружения множественных кист ПЖ. Ранняя диагностика и применение рекомендуемых программ скрининга имеют критическое значение для предотвращения ранней заболеваемости и смертности среди пациентов с синдромом ФХЛ.

¹ Интернет-вариант медицинской базы данных Mendelian Inheritance in Man (MIM), в которой собрана информация об известных генетических заболеваниях и генах, ответственных за их развитие.

● Список литературы / References

1. Feletti A., Anglani M., Scarpa B., Schiavi F., Boaretto F., Zovato S., Taschin E., Gardi M., Zanoletti E., Piermarocchi S., Murgia A., Pavesi G., Opocher G. Von Hippel–Lindau disease: an evaluation of natural history and functional disability. *NeuroOncol.* 2016; 18 (7): 1011–1020. DOI: 10.1093/neuonc/nov313.
2. Chen F., Slife L., Kishida T., Mulvihill J., Tisherman S.E., Zbar B. Genotype-phenotype correlation in von Hippel–Lindau disease identification of a mutation associated with VHL type A. *J. Med. Genet.* 1996; 33 (8): 716–717.
3. Frantzen C., Klasson T.D., Links T.P., Giles R.H. Von Hippel–Lindau Syndrome. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Fong C.T., Mefford H.C., Smith R.J.H., Stephens K., eds. Gene Reviews, 2000. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2016. ISSN: 2372-0697.
4. Ершова Е.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Мустафаева Э.З. Синдром фон Хиппеля–Линдау. Ожирение и метаболизм. 2011; 2: 65–68.
Ershova E.V., Yukina M.Yu., Troshina E.A., Beltsevich D.G., Mustafaeva E.Z. Von Hippel–Lindau Syndrome. *Ojirenie i metabolism.* 2011; 2: 65–68. (In Russian)
5. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Исаев А.Р., Москвина Л.В., Нюшко К.М., Воробьев Н.В., Каприн А.Д. Органо-сохраняющее лечение больных с VHL-синдромом. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014; 5: 57–60.
Alekseev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Isaev A.R., Moskvina L.V., Nyushko K.M., Vorobiev N.V., Kaprin A.D. Organ-sparing treatment in patients with von Hippel–Lindau syndrome. *Oncologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2014; 5: 57–60. (In Russian)
6. Latif F., Tory K., Gnarr J., Yao M., Duh F.M., Orcutt M.L., Stackhouse T., Kuzmin I., Modi W., Geil L. Identification of the von Hippel–Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993; 260 (5112): 1317–1320.
7. Kaelin W.G. Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2 (9): 673–682.
8. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. The von Hippel–Lindau tumor suppressor, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) degradation, and cancer pathogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2003; 13 (1): 83–89.
9. Vaganovs P., Bokums K., Miklaševics E., Plonis J., Zarina L., Geldners I., Gardovskis J., Vjaters E. Von Hippel–Lindau syndrome: diagnosis and management of hemangioblastoma and pheochromocytoma. *Case Rep. Urol.* 2013; 2013: 624096. DOI: 10.1155/2013/624096.
10. Friedrich C.A. Genotype-phenotype correlation in von Hippel–Lindau syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10 (7): 763–767.
11. Lonser R.R., Glenn G.M., Walther M., Chew E.Y., Libutti S.K., Linehan W.M., Oldfield E.H. Von Hippel–Lindau disease. *Lancet.* 2003; 361 (9374): 2059–2067.
12. MD Anderson Cancer Center URL: <https://www.mdanderson.org/cancer-types/von-hippel-lindau-disease.html>
13. Binderup M.L., Bisgaard M.L., Harbud V., Møller H.U., Gimsing S., Friis-Hansen L., Hansen T., Bagi P., Knigge U., Kosteljanetz M., Bøgeskov L., Thomsen C., Gerdes A.M., Ousager L.B., Sunde L.; Danish vHL Coordination Group. Von Hippel–Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition. *Dan. Med. J.* 2013; 60 (12): B4763.
14. VHL Alliance URL: <https://vhl.org/>
15. Pavesi G., Feletti A., Berlucchi S., Opocher G., Martella M., Murgia A., Scienza R. Neurosurgical treatment of von Hippel–Lindau-associated hemangioblastomas: benefits, risks and outcome. *J. Neurosurg. Sci.* 2008; 52 (2): 29–36.
16. Capitanio J.F., Mazza E., Motta M., Mortini P., Reni M. Mechanisms, indications and results of salvage systemic therapy for sporadic and von Hippel–Lindau related hemangioblastomas of the central nervous system. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 86 (1): 69–84. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.10.001.
17. Schmid S., Gillesen S., Binet I., Brändle M., Engeler D., Greiner J., Hader C., Heinemann K., Kloos P., Krek W., Krull I., Stoeckli S.J., Sulz M.C., van Leyen K., Weber J., Rothermundt C., Hundsberger T. Management of von Hippel–Lindau disease: an interdisciplinary review. *Oncol. Res. Treat.* 2014; 37 (12): 761–771. DOI: 10.1159/000369362.
18. Jonasch E., McCutcheon I.E., Waguespack S.G., Wen S., Davis D.W., Smith L.A., Tannir N.M., Gombos D.S., Fuller G.N., Martin S.F. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel–Lindau disease. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (12): 2661–2666. DOI: 10.1093/annonc/mdr011.
19. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J., Barrios C.H., Salman P., Gladkov O.A., Kavina A., Zarbá J.J., Chen M., McCann L., Pandite L., Roychowdhury D.F., Hawkins R.E. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (6): 1061–1068. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764.
20. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J., Nathan P., Staehler M., deSouza P., Merchan J.R., Boleti E., Fife K., Jin J., Jones R., Uemura H., De Giorgi U., Harmenberg U., Wang J., Sternberg C.N., Deen K., McCann L., Hackshaw M.D., Crescenzo R., Pandite L.N., Choueiri T.K. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (8): 722–731. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989.
21. Jimenez C., Cabanillas M.E., Santarpia L., Jonasch E., Kyle K.L., Lano E.A., Martin S.F., Nunez R.F., Perrier N.D., Phan A., Rich T.A., Shah B., Williams M.D., Waguespack S.G. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel–Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel–Lindau disease related tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (2): 386–391. DOI: 10.1210/jc.2008-1972.
22. Kim B.Y., Jonasch E., McCutcheon I.E. Pazopanib therapy for cerebellar hemangioblastomas in von Hippel–Lindau disease: case report. *Target Oncol.* 2012; 7 (2): 145–149. DOI: 10.1007/s11523-012-0214-0.
23. Omar A.I. Bevacizumab for the treatment of surgically unresectable cervical cord hemangioblastoma: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 238. DOI: 10.1186/1752-1947-6-238.
24. von Buelow M., Pape S., Hoerauf H. Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85 (1): 114–116.
25. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (22): 2271–2281.

Статья поступила в редакцию журнала 05.10.2016.

Received 5 October 2016.