

© С.А. Кулева, Е.Н. Имянитов,
Т.В. Юхта, Е.В. Цырлина,
Б.А. Колыгин

ДЕМОНСТРАЦИЯ СЛУЧАЕВ НАСЛЕДСТВЕННЫХ РАКОВЫХ СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

*Чем глубже скрыт недуг,
тем злей он и опасней*
Марон Публий Вергилий

Резюме. В статье представлены клинические примеры наиболее часто встречающихся у детей и подростков наследственных раковых синдромов.

Ключевые слова: дети; подростки; наследственные раковые синдромы.

В настоящее время в литературе появляется все больше и больше сведений о генетически-обусловленных раковых заболеваниях. Генетическая предрасположенность людей к раку — это результат мутаций в генах, а также появления эпигенетических модификаций-альтераций, что приводит к дополнительной экспрессии генного продукта. Мутации генома чаще бывают соматическими, реже герминальными. Последние являются основным фактором повышенной восприимчивости людей к раку.

Мультифокальный и билатеральный рак, первичная множественность, повторные случаи в семье, необычно молодой возраст пациента, сочетание с пороками развития и стигмами дисэмбриогенеза — дополнительные характеристики, позволяющие заподозрить наследственную природу злокачественного процесса.

В статье представлены случаи наиболее распространенных наследственных раковых синдромов.

РЕТИНОБЛАСТОМА

Ретинобластома встречается с частотой приблизительно 1:20 000. Шестьдесят процентов выявленных опухолей являются ненаследственными (спорадическими) и, как правило, односторонними; остальные 40% составляют наследственно-обусловленные формы, при этом 15% — это унилатеральное заболевание, 25% — билатеральное.

В 1971 г. А. G. Knudson высказал предположение о наличии при обеих формах заболевания (наследственной и ненаследственной) мутаций, вовлекающих обе аллели предрасполагающего к развитию опухоли гена (двухударная теория Knudson) [6].

Клинический пример 1. У больного С. в возрасте 2 г. 11 мес. родители заметили изменение цвета зрачка правого глаза. С диагнозом «подвывих хрусталика» ребенок поступил в специализированный стационар, где при КТ головного мозга и орбит обнаружено объемное образование правого глаза с кальцификатами и прорастанием в зрительный и глазодвигательный нервы. Гистологическое заключение по материалу после энуклеации правого глазного яблока и создания опорно-двигательной культы — низкодифференцированная ретинобластома, врастание в диск зрительного нерва, микрометастаз в клетчатку, прилегающую к глазу. С диагнозом «ретинобластома правого глазного яблока IIIВ ст. (T4bN0M0)» мальчику проведено 4 цикла полихимиотерапии с использованием карбоплатина, вепезида, винкристина, циклофосфамида и доксорубицина. В течение 5 лет сохраняется полная ремиссия.

В данном случае имеет место развитие спорадической ретинобластомы, при которой в ретинобласте оба аллеля RB повреждаются двумя независимыми соматическими мутациями; таким образом, происходит полная инактивация данного гена, что приводит к развитию

УДК: 616-006.6-053.2: 575.1

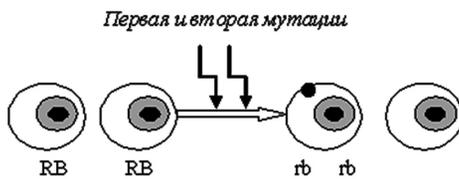


Рис. 1. Молекулярно-генетический механизм ненаследственной ретинобластомы (обе мутации происходят в соматической клетке)

опухоли (рис. 1). Мутация носит гомозиготный характер, обнаруживается только в клетках опухоли и не наследуется.

Наследственная форма ретинобластомы характеризуется передачей мутированной копии гена RB из поколения в поколение [6]. Каждый ретинобласт гетерозиготного носителя мутации уже имеет инактивированный аллель RB; таким образом, для ретинобластомы достаточно всего одной соматической мутации, затрагивающей оставшуюся копию гена (рис. 2).

Клинический пример 2. Мальчик Н., 1 г., лечился в отделении с диагнозом «ретинобластома правого глазного яблока». В возрасте 1 мес. мать заметила симптом лейкокории (амавротического кошачьего глаза) справа. При МРТ головного мозга обнаружена опухоль в области правой орбиты (рис. 3).



Рис. 3. МРТ больного Н., 1 г. (эндофитное образование, вдающееся в стекловидное тело, с очагами кальцификации)

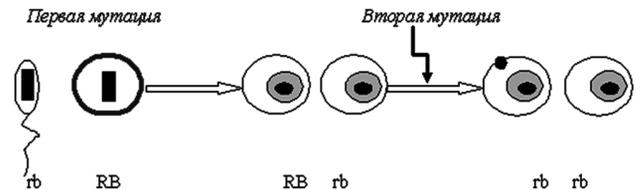


Рис. 2. Молекулярно-генетический механизм наследственной ретинобластомы (первая мутация передается через половые клетки, вторая происходит в соматических клетках)

В 4 мес. выполнена энуклеация правого глазного яблока (гистологическое заключение — опухоль представлена мелкими мономорфными клетками с округлыми базофильными ядрами, скудной цитоплазмой, образующими солидные участки с большим количеством розеток Flexner-Wintersteiner, митозов, зонами некрозов с воспалительной инфильтрацией; в исследованном материале фрагменты нерва и оболочек глаза без опухолевой инвазии. Заключение: ретинобластома). Далее больной наблюдался в поликлинике института. После травмы в возрасте 1 г. 11 мес. при обследовании обнаружены очаги в сетчатке левого глазного яблока. Неоднократно выполнялась лазерная коагуляция этих очагов. При медико-генетическом обследовании обнаружена мутация гена RB. При составлении родословной заболевания в поколениях не было.

Следует отметить, что повышению частоты семейных случаев рака способствует наследование высокопенетрантных генов, наличие же у человека генов с низкой пенетрантностью объясняет не частое появление рака у сибсов.

Ранний возраст, выраженная экспрессивность мутации (двухсторонность и многофокусность поражения), обнаружение зародышевой мутации в гене RB доказывают наследование ретинобластомы у ребенка в клиническом примере 2. Отсутствие заболевания в поколениях дает возможность предположить либо наличие мутации, возникшей в родословной впервые («*de novo*»), либо в поколении имеются случаи не диагностированной доброкачественной опухоли — ретиоцитомы, т. к. пенетрантность гена при заболевании ретинобластомой составляет 80–100%. В литературе описаны случаи низкой пенетрантности (50%), обусловленной миссенс-мутациями, но в таких случаях, как правило, низка и экспрессивность гена, клинически проявляющаяся унилатеральным поражением [4].

Клинический пример 3. У пациента М., 1 г. 4 мес. начало заболевания связано с появлением сходяще-

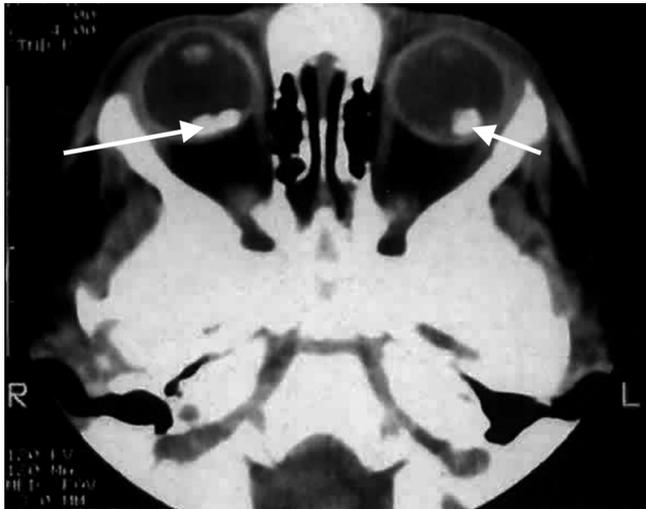


Рис. 4. КТ больного М., 1 г. 4 мес. (двусторонняя ретинобластома)

гося косоглазия слева. При обследовании обнаружена билатеральная ретинобластома (рис. 4).

Лечение больного состояло из энуклеации слева, лазерной деструкции очагов справа, полихимиотерапии. После комплексной терапии в течение 6 лет сохраняется полная ремиссия.

Использование у пробанда клинико-генеалогического метода диагностики выявило наличие заболевания в предыдущих поколениях (рис. 5).

Данный пример является яркой иллюстрацией наследственной формы ретинобластомы с высокой пенетрантностью гена (100%) и выраженной экспрессивностью болезни (билатеральный, мультифокальный характер).

Излеченные от ретинобластомы пациенты имеют повышенный риск развития остеогенной и мягкотканной сарком [13], меланомы, пинеалобластомы (трилатеральной ретинобластомы).

ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА

Опухоль Вильмса впервые описана в конце XIX в. как эмбриональное заболевание с частотой 1:10 000 и сочетающееся с врожденными аномалиями [15]. В 86% случаев поражается одна почка, однако у 6% больных заболевание носит билатеральный характер, а у 8% — мультифо-

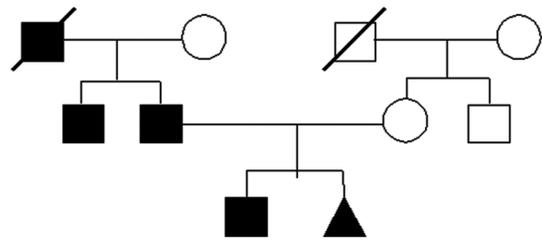


Рис. 5. Родословная больного М. 1 г. 4 мес. с билатеральной ретинобластомой

- — мужской пол
- — женский пол
- — больные
- ▲ — выкидыш

кальный. Нефробластома нередко является одним из симптомов врожденных пороков и генетических синдромов. Из врожденных аномалий чаще всего встречаются гемигипертрофия, аниридия, пороки развития мочеполовой системы. Среди генетических синдромов наиболее известны WAGR-синдром, Денис–Драш синдром и синдром Беквита–Видемана (табл. 1). Мутации в различных генах определяют фенотипическое развитие того или иного синдрома.

На рис. 6 представлены два клинических случая развития билатеральной нефробластомы у больной С. 10 мес. и опухоли Вильмса с нефробластомозом второй почки у пациентки М., 1 г. 3 мес.

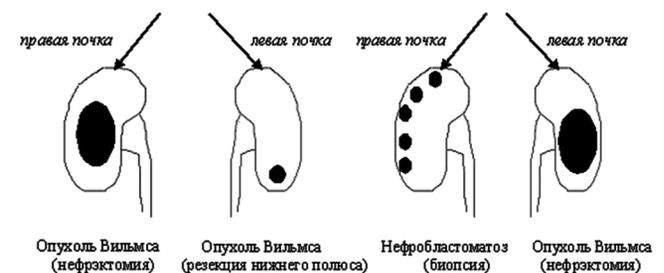


Рис. 6. Клинические случаи (4 и 5) двух пациенток с билатеральным заболеванием и WT1-мутациями

Таблица 1

Синдромы, ассоциированные с опухолью Вильмса

Синдром	Ген	Клинические симптомы
WAGR-синдром	WT1 (11p13)	Опухоль Вильмса, аниридия, мальформации мочеполовой системы, задержка умственного развития
Денис–Драш синдром	WT1 (11p13)	Опухоль Вильмса, тяжелая нефропатия, дисгенетический псевдогермафродитизм у мальчиков
Синдром Беквита–Видемана	H19 (11p15)	Опухоль Вильмса, пренатальный и постнатальный гигантизм, макроглоссия, дефекты брюшной стенки, висцеромегалия, мышечная гипертрофия, опережение костного возраста, черепно-мозговые пороки и аномалии развития ушных раковин, неонатальная гипогликемия

Клинический пример 4. У больной С. внутриутробно была диагностирована киста правой почки. Девочка была с пренатальным и постнатальным крупным весом. В течение года постнатального периода больная наблюдалась педиатром с диагнозом «поликистоз почек». В возрасте 1 г. 1 мес. заподозрена билатеральная нефробластома, диагноз которой подтвердился после пункционной биопсии. Пациентка получила комбинированное лечение в полном объеме. Слева была выполнена резекция нижнего полюса почки, справа нефрадrenalуретерэктомия. В 3 г. диагностирован рецидив заболевания в среднем полюсе оставшейся почки.

Клинический пример 5. У пациентки М. в 1 г. 3 мес. обнаружено билатеральное опухолевое заболевание, при гистологическом исследовании трактуемое как опухоль Вильмса слева, нефробластоматоз справа. Получив комплексное лечение (неoadъювантную и адъювантную лекарственную терапию, оперативное пособие в объеме нефруретерэктомии слева, биопсии опухоли справа), девочка остается в полной ремиссии в течение двух лет.

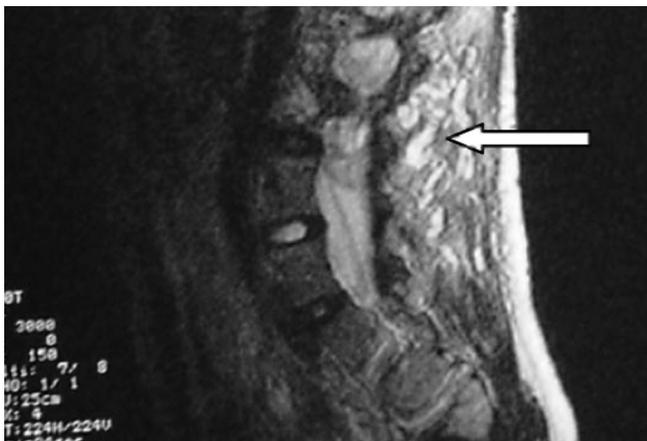


Рис. 7. МРТ-картина злокачественной шванномы в паравертебральной области у пациентки М., 14 лет

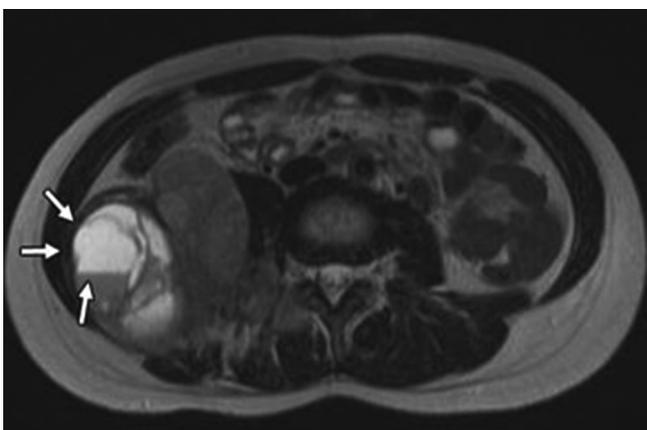


Рис. 8. МРТ-картина злокачественной шванномы в забрюшинном пространстве у пациента П., 15 лет

Вышеуказанные синдромы нередко ассоциируются с различными опухолевыми заболеваниями: кроме нефробластомы, встречаются рабдомиосаркома, гепатобластома, нейробластома, аденокортикальная карцинома. Многие исследования доказывают наличие предрасположенности у больных с опухолью Вильмса к развитию вторых индуцированных неоплазий (контралатеральной опухоли, базально- и плоскоклеточной карцином), особенно если комбинированное лечение включало лучевую терапию [5].

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Выделяют два больших класса нейрофиброматоза: класс 1 и класс 2. Нейрофиброматоз класса 1 впервые описан в 1882 г. F.D. von Recklinghausen [14]. Его причиной являются мутации в гене-супрессоре NF1, содержащем 59 экзонов и локализуемом в 17q11.2 [2, 3]. Большинство мутаций (70–80%) приводит к продукции процессированного (подвергнутого посттрансляционной модификации) белка. Вероятность заболевания составляет 1:3000. Клиническая картина нейрофиброматоза класса 1 складывается из появления на коже пятен «кофе с молоком», нейрофибром, пигментов в подмышечных и паховых областях, аномалий скелета, глом зрительного нерва и гамартм радужной оболочки (узелки Лиша). У пациентов с нейрофиброматозом повышен риск развития как доброкачественных, так и злокачественных процессов (нейрофибросарком, астроцитом, феохромоцитом, нейробластом, рабдомиосарком, опухоли Вильмса и лейкозов) [7]. По данным I. Matsui и соавт. (1993), риск развития злокачественных опухолей у больных нейрофиброматозом в 6–8 раз выше, чем в здоровой популяции [9].

Кроме того, дети с нейрофиброматозом класса 1 имеют большую вероятность возникновения метастазов, причинным фактором которых может выступать не только генетическая предрасположенность, но и мутагенный эффект противоопухолевой терапии [8].

Клинический пример 6. Больная М. до 14 лет наблюдалась онкологом с диагнозом «болезнь Реклингаузена». В 14 лет была диагностирована малигнизация нейрофиброматозного узла в поясничной области (рис. 7).

Несколько раз выполнялись попытки удаления опухоли. Иммуно-, полихимио- и лучевая терапия были также безрезультатны. Девочка погибла от отдаленных метастазов.

Клинический пример 7. Больной П., 15 лет, лечился в отделении по поводу злокачественной шванномы забрюшинного пространства справа на фоне болезни Реклингаузена (рис. 8).

Таблица 2

Клиническая симптоматика, наблюдаемая у пациентов с нейрофиброматозом класса 1

Симптомы	Пациентка М., 14 лет	Пациент П., 15 лет
Неврологический статус		
Задержка психомоторного развития	–	+
Нарушение внимания	+	+
Головные боли	+	+
Трудности в обучении	–	+
Судороги	–	–
Костные изменения		
Сколиоз	+	+
Задержка развития зубов	–	+
Дисплазия длинных трубчатых костей	–	–
Вальгусное искривление стоп	+	+
Выступающий лоб	–	+
Низкорослость	+	–
Воронкообразная деформация грудной клетки	–	–
Нарушения со стороны зрительной системы		
Узелки Лиша	–	+
Глиома зрительного нерва	–	–
Дисплазия сосудов	–	–
Нарушения остроты зрения	+	+
Эндокринная система		
Раннее половое развитие	–	+
Феохромоцитома	–	–
Желудочно-кишечный тракт		
Склонность к запорам	+	+
Гастро-интестинальные стромальные опухоли	–	–

В неоадьювантном режиме проводилась полихимиотерапия, на фоне которой отмечено прогрессирование заболевания с метастатическим поражением головного мозга.

В табл. 2 приведены клинические симптомы заболевания у пациентов М., 14 лет, и П., 15 лет, со злокачественными шванномами, возникшими на фоне нейрофиброматоза класса 1.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время различают 3 типа синдрома множественных эндокринных опухолей: тип 1, тип 2a и тип 2b [12]. В детском возрасте обычно проявляются синдромы множественных эндокринных опухолей 2a и 2b. Среди опухолей при данных типах синдрома чаще выявляются медуллярный рак щитовидной железы, аденома паращитовидных желез, феохромоцитома. При типе 2b синдрома множественных эндокринных опухолей развившиеся в более раннем возрасте злокачественные опухоли имеют агрессивное течение и сочетаются с множественными пороками скелета. Типы 2a и 2b связаны со специфическими мутациями в RET-проонкогене,

локализованном в длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Данные мутации, как правило, приводят к повышенной клеточной пролиферации и появлению злокачественного фенотипа опухоли [1, 11]. Частота встречаемости типа 1 — 1:100 000, типа 2 — 1:500 000.

Клинический пример 8. Больная В., 15 лет, марфаноподобного фенотипа (пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, толстые губы, вывернутые веки, множественные невротомы языка) имела отягощенный анамнез: у матери диагностирован диффузный узловый зоб. Впервые была обследована по месту жительства по поводу повышенной утомляемости, головных болей, гипотонии. При УЗИ выявлены солитарные образования обеих долей щитовидной железы с микрокальцинатами. Специфичный для медуллярной карциномы иммунохимический маркер кальцитонин составил 112 пг/мл (референтные пределы до 5,5 пг/мл). Обнаружена мутация проонкогена RET, кодирующего тирозиновую протеинкиназу рецепторного типа. Дважды девочка была оперирована (субтотальная резекция щитовидной железы, экстирпация щитовидной железы с левосторонней футлярно-

Таблица 3

Эмпирическая вероятность развития наследственного ракового синдрома у сибсов и потомства пробанда при отсутствии возможности идентификации герминальной мутации

Клиническая картина			Семейная история	Вероятность у сибсов, %	Вероятность у потомства, %
билатеральная	унилатеральная				
		мультифокальная	унифокальная		
+			отрицательная	2*	50
	+		отрицательная	1–2	6–50
		+	отрицательная	менее 1	6
		+	положительная	вариации**	вариации**
+			положительная	50	50

* – если нет больных сиблингов; ** – вариации пенетрантности широки

фасциальной лимфодиссекцией). Гистологически подтвержден медуллярный рак щитовидной железы. Большая наблюдается в поликлинике института.

В целом в 1–3% случаев первичных эндокринных неоплазий и в 10% случаев вторичных эндокринных опухолей доказано носительство мутантных генов и наличие синдрома множественных эндокринных опухолей [10].

При отсутствии возможности молекулярно-генетического исследования можно использовать таблицу эмпирической вероятности возникновения наследственного ракового синдрома у сибсов, основанную на клинической картине и семейном анамнезе (табл. 3). При негативной семейной истории не исключено присутствие мутации проонкогена, но с низкой пенетрантностью у одного из родителей или наличие соматического мозаицизма.

Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки Российской Федерации (№ 02.740.11.0780) и Правительства Москвы (№ 15/11-Ген-М).

ЛИТЕРАТУРА

1. Carlson K.M., Dou S., Chi D. et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 1579–1583.
2. Cawthon R.M., Weiss R., Xu G.F. et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations // Cell. – 1990. – Vol. 62. – P. 193–201.
3. Cichowski K., Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP // Cell. – 2001. – Vol. 104. – P. 593–604.
4. Eng C., Hampel H., de la Chapelle A. Genetic testing for cancer predisposition // Annu. Rev. Med. – 2001. – Vol. 52. – P. 371–400.
5. Hartley A.L., Birch J.M., Blair V. et al. Second primary neoplasms in a population-based series of children diagnosed with renal tumours in childhood // Medical Pediatric Oncology. – 1994. – Vol. 22. – P. 318–324.
6. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1971. – Vol. 68. – P. 820–823.
7. Lindor N.M., Greene M.H. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program // Natl. Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 1039–1071.
8. Maris J.M., Wiersma S.R., Mahgoub N. et al. Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1 // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P. 1438–1446.
9. Matsui I., Tanimura M., Kobayashi N. et al. Neurofibromatosis type-1 and childhood cancer // Cancer. – 1993. – Vol. 72. – P. 2746–2754.
10. Moline J., Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview // Genet. Med. – 2011. – Vol. 13. – P. 755–764.
11. Mulligan L.M., Kwok J.B., Healey C.S. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A // Nature. – 1993. – Vol. 363. – P. 458–460.
12. Pang J.T., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // Eur. J. Cancer. – 1994. – Vol. 30A. – P. 1961–1968.
13. Roarty J.D., McLean I.W., Zimmerman L.E. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastomas // Ophthalmology. – 1988. – Vol. 95. – P. 1583–1587.
14. Von Recklinghausen F.D. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin: 1882.
15. Wilms M. Die Mischgeschwülste der Niere. In: Die Mischgeschwülste. Leipzig: A Georgi, 1899.

CASE REPORTS OF HEREDITARY CANCER SYNDROMES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Kuleva S.A., Imyanitov E.N., Yukhta T.V., Tsyrlina E.V., Kolygin B.A.

◆ **Resume.** Cases of the most often hereditary cancer syndromes in children and adolescents are presented.

◆ **Key words:** Children; adolescents; hereditary cancer syndromes.

◆ Информация об авторах

Кулева Светлана Александровна — д. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии, врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Имянитов Евгений Наумович — д. м. н., профессор, заведующий лаборатории молекулярной онкологии. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Юхта Татьяна Валерьевна — н. с. отдела терапевтической онкологии, врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Tania_juh@mail.ru.

Цырлина Евгения Владимировна — к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач отделения онкоэндокринологии. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: evg.tsyrlina@gmail.com.

Колыгин Борис Александрович — д. м. н., профессор. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

Kuleva Svetlana Aleksandrovna — MD, PhD, Senior researcher, Dept. Therapeutic oncology, Physician, Dept. Chemiotherapy and Combined Treatment of Malinancies in Children. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Imyanitov Evgeniy Naumovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Laboratory of molecular oncology. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Yukhta Tatyana Valeryevna — Junior researcher, Dept. Therapeutic oncology, Physician, Dept. Chemiotherapy and Combined Treatment of Malinancies in Children. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation. E-mail: Tania_juh@mail.ru.

Tsyrlina Yevgeniya Vladimirovna — MD, PhD, Senior researcher. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation. E-mail: evg.tsyrlina@gmail.com.

Kolygin Boris Aleksandrovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 68, Leningradskaya St., St. Petersburg, pos. Pesochnyy, 197758, Russian Federation.