

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Д.Ю. Качанов^{1,2}, Р.Т. Абдуллаев^{1,3}, Т.В. Шаманская¹, Е.В. Инюшкина^{1,2}, К.В. Добренков¹,
Р.Ф. Савкова², С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздрава России, Москва;

²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха;

³Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области
и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва

Контакты: Денис Юрьевич Качанов totti111@list.ru

Цель настоящего исследования — изучение распространенности генетических синдромов у детей со злокачественными новообразованиями (ЗН) на территории Московской области (МО). Данные о пациентах были получены из базы данных Детского популяционного канцер-регистра МО. Всего за период с января 2000 по февраль 2010 г. на территории МО зарегистрировано 1173 случая заболевания детей ЗН, из них генетические синдромы выявлены у 35 (3,0%) пациентов. В 9 (25,7%) случаях имела место наследственная ретинобластома, по 8 (22,8%) случаев пришлось на синдром Дауна и нейрофиброматоз I типа. Наиболее часто генетические синдромы выявлялись у больных с ретинобластомой — 31%, герминогенными опухолями — 6,8% и саркомами мягких тканей — 4,5%. Показан повышенный риск развития лейкозов у детей с синдромом Дауна. Относительный риск (ОР) развития лейкозов и острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) составил 15,0 (95% ДИ=1,9–333,1) и 57,1 (95% ДИ=9,3–1398,0) соответственно. Подтверждена ассоциация нейрофиброматоза I типа с развитием опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и сарком мягких тканей. ОР составил 62,5 (95% ДИ=8,1–1388,6) и 150,0 (95% ДИ=26,9–3480,9) соответственно.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, генетические синдромы, канцер-регистр

CANCER PREDISPOSITION SYNDROMES IN CHILDREN

D. Yu. Kachanov^{1,2}, R. T. Abdullaev^{1,3}, T. V. Shamanskaya¹, Ye. V. Inyushkina^{1,2}, K. V. Dobrenkov¹, R. F. Savkova², S. R. Varfolomeeva¹

¹Federal research center of pediatric hematology, oncology and immunology, Moscow;

²Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha,

³Scientific and Applied Center for the Treatment of Children with Craniofacial and Neurological Disorders, Moscow

The aim of the study was to assess the prevalence of cancer predisposition syndromes among children with cancer in Moscow Region (MR). The data on patients were retrieved from the database of Childhood Population-based Cancer Registry of MR. 35 (3.0%) children with cancer predisposition syndromes were revealed among 1173 registered from 2000 till February 2010. The most prevalent syndromes were hereditary retinoblastoma (RB) — 9 (25.7%), Down syndrome — 8 (22.8%) and neurofibromatosis type 1 — 8 (22.8%). Genetic syndromes were observed in patients with retinoblastoma — 31%, germ-cell tumors — 6.8% and soft tissue sarcomas (STS) — 4.5%. The increased risk of development of leukemia in patients with Down syndrome was observed. The relative risk (RR) of 15.0 (95% CI 1.9–333.1) for leukemia and 57.1 (95% CI 9.3–1398.0) for AML was observed. The association of neurofibromatosis type 1 with the development of tumors of central nervous system and soft tissue sarcomas was proved. The RR was 62.5 (95% CI 8.1–1388.6) for CNS tumors and 150.0 (95% CI 26.9–3480.9) for STS.

Key words: children, cancer, cancer predisposition syndromes, cancer registry

Злокачественные новообразования (ЗН) у детей относятся к редким заболеваниям с частотой встречаемости 12–15 на 100 тыс. детского населения [1, 2]. Семейная агрегация ряда ЗН детского возраста была известна еще в XIX в. [3]. В середине прошлого века появились описания случаев развития ЗН у детей с генетическими заболеваниями, такими как синдром Дауна [4]. В дальнейшем было описано несколько десятков генетических синдромов, предрасполагающих к развитию ЗН у детей [5–7]. Тем не менее в настоящее время большинство случаев ЗН, развившихся в дет-

ском возрасте, рассматриваются как спорадические. Показано, что генетическая предрасположенность к формированию опухолевого процесса выявляется лишь у 1–10% пациентов со ЗН [8].

Данные о распространенности генетических синдромов, предрасполагающих к развитию ЗН, у детей в Российской Федерации (РФ) изучены недостаточно полно. Ряд работ посвящен вкладу генетических факторов в возникновение определенных видов ЗН, таких как нефробластома [9]. Однако это не дает представления о масштабах проблемы на уровне

всей популяции детей, страдающих онкологическими заболеваниями.

Цель настоящего исследования — изучение распространенности генетических синдромов у детей со ЗН на территории Московской области (МО).

Пациенты и методы

Данные о пациентах были получены из базы данных Детского популяционного канцер-регистра (КР) МО, регистрирующего случаи заболевания у детей и подростков на территории МО. В базе данных КР проспективно регистрируется информация, способствующая идентификации пациента, и информация, касающаяся заболевания, включающая дату постановки диагноза, локализацию первичного ЗН, гистологический вариант ЗН, распространенность опухолевого процесса, вид лечения, которому подвергся пациент. Кроме того, систематически проводится регистрация сопутствующих заболеваний, включая генетические синдромы.

Для сбора и уточнения информации использовали разработанную карту учета пациентов с онкологическими заболеваниями, состоящих на учете в медицинских учреждениях МО [10]. Карта учета пациентов с онкологическими заболеваниями разработана совместно сотрудниками детского онкологического отделения №7 Московского областного онкологического диспансера и Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии и является документом обязательной ежегодной отчетности руководителей муниципальных управлений/департаментов здравоохранения муниципальных образований МО.

Морфологические диагнозы стратифицировались согласно Международной классификации болезней в онкологии 3-го пересмотра (International Classification of Diseases for Oncology, 3 ed., ICD-O-3) [11], далее опухоли группировались согласно Международной классификации ЗН детского возраста 3-го пересмотра (International Classification of Childhood Cancer, 3 ed., ICC-3) [12]. В исследование включались пациенты со злокачественными опухолями (код биологического поведения по ICD-O-3 «3»). Исключение составили опухоли центральной нервной системы (ЦНС) (диагностическая группа III) и интракраниальные и интраспинальные герминогенные опухоли (диагностическая подгруппа Ха). Согласно международным рекомендациям опухоли, относящиеся к указанным группам, регистрировались вне зависимости от биологического поведения [12].

В исследование включались дети 0–14 лет с установленным диагнозом ЗН и генетическими синдромами, предрасполагающими к развитию ЗН. К наследственным формам ретинобластомы, в основе которых лежит герминальная мутация гена *RB1*, относили все случаи билатеральных опухолей и унilaterальных опухолей при наличии положительного семейного анамнеза [3].

Пациенты, имеющие врожденные аномалии развития, не укладывающиеся в диагностические критерии известных генетических синдромов, предрасполагающих к развитию ЗН, в настоящее исследование не вошли.

В исследование были включены пациенты за период с января 2000 по февраль 2010 г. (122 мес). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Excel 2003 и Statistica 6.0. Статистический анализ проведен на 01.03.2010 г. Относительный риск (ОР) развития ЗН рассчитывался как отношение наблюдаемого числа случаев заболевания у детей с генетическими синдромами к ожидаемому числу случаев. Ожидаемое число случаев заболевания рассчитывалось как произведение распространенности генетических синдромов в популяции к общему числу зарегистрированных случаев заболевания ЗН у детей. Распространенность синдрома Дауна была рассчитана по данным регистра врожденных пороков развития, функционирующего на территории МО, и составила 1 на 850 человек [13]. Распространенность нейрофиброматоза I типа сопоставима в различных географических регионах и равна 1 на 3000 [14]. Значения *p* и 95% доверительные интервалы (ДИ), ассоциированные с ОР развития ЗН, рассчитывались с использованием двустороннего теста Пуассона (метод Блейкера) в пакете программ R (версия 2.10.1) [15, 16].

Результаты исследования

За период с 2000 по февраль 2010 г. зарегистрировано 1173 случая ЗН у детей, из них генетические синдромы выявлены у 35 (3,0%) пациентов. В 9 (25,7%) случаях имела место наследственная ретинобластома, по 8 (22,8%) случаев пришлось на синдром Дауна и нейрофиброматоз I типа (табл. 1). В 4 (11,4%) случаях диагностирован синдром Ниймеген, в 2 (5,7%) случаях — 46XY дисгенезия гонад, по 1 (2,9%) случаю пришлось на атаксию-телеангиэктазию, синдром Тюрко, туберозный склероз, WAGR синдром

Таблица 1. Генетические синдромы у детей со ЗН

Генетический синдром	Число больных (%), абс.
Наследственная ретинобластома	9 (25,7)
Синдром Дауна	8 (22,8)
Нейрофиброматоз I типа	8 (22,8)
Синдром Ниймеген	4 (11,4)
46XY дисгенезия гонад	2 (5,7)
Атаксия-телеангиэктазия	1 (2,9)
Туберозный склероз	1 (2,9)
Синдром Тюрко	1 (2,9)
WAGR синдром	1 (2,9)
Всего	35 (100,0)

(Wilms tumor, Aniridia, Genital abnormalities, Mental Retardation – нефробластома, аниридия, пороки развития мочеполовой системы, задержка умственного развития).

Наиболее часто генетические синдромы выявлялись у больных с ретинобластомой – 31%, герминогенными опухолями – 6,8% и саркомами мягких тканей – 4,5% (табл. 2).

Таблица 2. Частота встречаемости генетических синдромов в различных группах ЗН у детей

Диагностическая группа	Число больных, абс.	Число больных с генетическими синдромами, (%)
Лейкозы	365	8 (2,2)
Лимфомы	151	4 (2,6)
Опухоли ЦНС	252	6 (2,4)
Нейробластома	71	0 (0,0)
Ретинобластома	29	9 (31,0)
Опухоли почек	73	1 (1,4)
Опухоли печени	19	0 (0,0)
Опухоли костей	70	0 (0,0)
Саркомы мягких тканей	67	3 (4,5)
Герминогенные опухоли	44	3 (6,8)
Карциномы	32	1 (3,1)
Все ЗН	1173	35 (3,0)

Чаше других в популяции детей со ЗН в МО встречалась наследственная ретинобластома. Соотношение мальчики:девочки было равно 1,25:1. Из 9 пациентов с наследственной ретинобластомой в 7 (77,7%) случаях имела место билатеральная опухоль. Медиана возраста на момент постановки диагноза билатеральной ретинобластомы составила 6 мес (разброс 3,2–17,9 мес). Живы с медианой наблюдения 87,1 мес 5 пациентов, 2 – потеряны из-под наблюдения через 44,5 и 45,5 мес с момента постановки диагноза. В 2 (22,3%) случаях имела место унилатеральная опухоль, сочетающаяся с положительным семейным анамнезом. Возраст больных на момент постановки диагноза был 24,4 и 14,1 мес, оба пациента живы с длительностью наблюдения 4,8 и 116,8 мес.

Из 8 пациентов с синдромом Дауна в 4 (50,0%) случаях был диагностирован острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), у 2 (25,0%) больных – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), по 1 (12,5%) случаю пришлось на лимфому и незрелую тератому. Соотношение мальчики:девочки составило 1:1.

Возраст пациентов с синдромом Дауна и ОМЛ варьировал от 21,2 до 41,1 мес. В 3 (75,0%) случаях был диагностирован острый мегакариоцитарный

лейкоз (М7 вариант по FAB-классификации (French-American-British cooperative group)), в 1 (25,0%) случае – ОМЛ без признаков созревания (М1 вариант по FAB-классификации). Родители пациента с ОМЛ, М1 вариантом отказались от терапии – ребенок погиб через 2,3 мес с момента постановки диагноза. Все пациенты с ОМЛ, М7 вариантом живы, двое из них продолжают получать специальное лечение на момент написания статьи.

У 2 пациентов с синдромом Дауна в возрасте 53,2 и 58,7 мес был диагностирован ОЛЛ, ВП-иммуновариант. Оба больных живы с длительностью наблюдения 29,0 и 31,5 мес.

В 1 случае у ребенка в возрасте 9,3 года установлен клинический диагноз неходжкинской лимфомы с поражением внутрибрюшных лимфатических узлов. Морфологически диагноз подтвержден не был. Больной погиб через 0,4 мес с момента постановки диагноза из-за развития полиорганной недостаточности.

У девочки в возрасте 11,5 мес был установлен диагноз незрелой тератомы левой почки. В настоящее время ребенок жив без признаков заболевания (длительность наблюдения 55,6 мес).

ОР развития всех видов ЗН у детей с синдромом Дауна был равен 5,7 (95% ДИ=0,9–126,4), ОР развития лейкоза – 15,0 (95% ДИ=1,9–333,1), ОР развития ОМЛ – 57,1 (95% ДИ=9,3–1398,0) (табл. 3).

За исследуемый период времени выявлено 8 случаев развития ЗН у детей с нейрофиброматозом I типа. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10 лет. При распределении по полу отмечено превалирование лиц мужского пола, соотношение мальчики:девочки равно 3:1. В 5 (62,5%) случаях были выявлены опухоли ЦНС: у 4 больных диагностированы астроцитарные опухоли, у 1 пациента – менингиома. При распределении больных с опухолями ЦНС по локализации первичной опухоли по 2 (40%) случая пришлось на поражение зрительных нервов и спинного мозга, в 1 (20%) случае отмечено вовлечение четверохолмия. У больной с менингиомой отмечено первично множественное поражение спинного мозга. Четыре пациента с астроцитарными опухолями живы с медианой наблюдения 63,5 мес. Пациентка с менингиомой потеряна из-под наблюдения через 29,6 мес с момента постановки диагноза.

В 3 (37,5%) случаях у пациентов с нейрофиброматозом I типа выявлены саркомы мягких тканей. У 2 больных диагностирована злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов с локализацией в области шеи и ягодичной области. Опухоли на момент постановки диагноза признаны неоперабельными. Оба пациента погибли от прогрессирования заболевания через 4,0 и 7,6 мес с момента постановки диагноза. У 1 больного в возрасте 1,4 года установлен диагноз эмбриональной рабдомиосаркомы брюшной полости. В настоящее время пациент

Таблица 3. Относительный риск развития ЗН при синдроме Дауна и нейрофиброматозе I типа

ЗН	Число наблюдаемых больных	Число ожидаемых больных	ОР (95% ДИ)	p
Синдром Дауна				
Лейкозы	6	0,40	15,0 (1,9–333,1)	0,003
ОЛЛ	2	0,33	6,0 (1,5–170,6)	0,16
ОМЛ	4	0,07	57,1 (9,3–1398,0)	< 0,001
Лимфомы	1	0,17	5,8 (0,1–216,8)	0,279
Герминогенные опухоли	1	0,05	20,0 (0,5–744,2)	0,096
Все ЗН	8	1,38	5,7 (0,9–126,4)	0,089
Нейрофиброматоз I типа				
Опухоли ЦНС	5	0,08	62,5 (8,1–1388,6)	< 0,001
Саркомы мягких тканей	3	0,02	150,0 (26,9–3480,9)	< 0,001
Все ЗН	8	0,39	20,5 (3,2–446,1)	< 0,001

жив без признаков заболевания при длительности наблюдения 20,2 мес.

ОР развития ЗН у пациентов с нейрофиброматозом I типа был равен 20,5 (95% ДИ=3,2–446,1). ОР развития опухолей ЦНС и сарком мягких тканей составил 62,5 (95% ДИ=8,1–1388,6) и 150,0 (95% ДИ=26,9–3480,9) соответственно (табл. 3).

У 4 пациентов диагностирован синдром Ниймеген, при этом во всех случаях у больных развивались различные формы гемобластозов. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 7,1 года (разброс 3,6–12,2). При распределении по полу соотношение мальчики:девочки было равно 0,33:1. В 2 (50,0%) случаях у пациентов в возрасте 10,4 и 12,2 года диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. По 1 (25,0%) случаю пришлось на ОЛЛ, ВП-иммунологический вариант и ОМЛ, М5а вариант по FAB-классификации, развившихся в возрасте 3,9 и 3,6 мес, соответственно.

Трое пациентов живы с медианой наблюдения 56,2 мес. Больная с ОМЛ погибла на фоне проведения терапии от инфекционных осложнений.

В 2 случаях выявлено сочетание 46ХУ дисгенезии гонад и дисгерминомы. У обоих пациенток, имеющих женский фенотип, диагноз был подтвержден путем проведения кариотипирования. Возраст на момент постановки диагноза составил 14,4 и 14,6 года. Опухоль исходила из гонад, при этом у одной больной отмечено билатеральное поражение. Обе пациентки живы с длительностью наблюдения 63,7 и 95,6 мес.

Редкие варианты генетических синдромов, выявленные в популяции детей со ЗН, представлены в таблице 4.

Обсуждение

Канцерогенез представляет собой сложный много-стадийный процесс, для реализации которого необходимо несколько последовательных генетических событий. Первой ступенью процесса канцерогенеза могут быть

Таблица 4. Редкие виды генетических синдромов у детей со ЗН

Генетический синдром	Пол	Диагноз	Возраст (годы)	Длительность наблюдения (мес)	Исход
Синдром Тюрко	Ж	Первая опухоль – Глиобластома лобной доли головного мозга	7,8	83,5	Жив
		Вторая опухоль – Аденокарцинома толстой кишки	13,6		
Туберозный склероз	М	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома левого бокового желудочка	11,2	103,2	Жив
WAGR синдром	М	Билатеральная нефробластома	2,0	23,6	Жив
Атаксия-телеангиэктазия	М	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, IIA	10,6	14,3	Умер

наследуемые мутации генов, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Необходимо подчеркнуть, что под наследственными формами ЗН понимают как генетические изменения, полученные от отца или матери, так и конституциональные мутации, развившиеся в гаметах до оплодотворения [17]. Как уже отмечалось выше, наследственные формы ЗН у детей достаточно редки. В крупном исследовании, проведенном в Великобритании, авторы проанализировали более 16 тыс. случаев ЗН у детей и показали, что частота наследственных форм ЗН составила всего 3,1% [8]. При этом частота встречаемости генетических синдромов варьировала в зависимости от вида ЗН. Наибольший вклад наследственных факторов был выявлен при ретинобластоме (37,2%), опухолях почек (7,2%) и лейкозах (2,6%) [8].

Пропорция пациентов с генетическими синдромами, предрасполагающими к развитию ЗН, полученная в нашем исследовании (3,0%), сопоставима с данными цитируемого выше исследования. Как и в работе английских авторов, наибольший вклад генетических факторов в развитие ЗН отмечался при ретинобластоме (31,0%). Тремя наиболее частыми генетическими синдромами, как у детей со ЗН в МО, так и в Великобритании, служили наследственная ретинобластома, синдром Дауна и нейрофиброматоз I типа.

Ретинобластома является редкой опухолью, на долю которой приходится 2–3% от всех ЗН у детей [1, 2]. В основе развития заболевания лежит мутация в гене *RBI*. Наследственные формы заболевания, обусловленные герминальной мутацией гена *RBI*, описаны в 40% случаев [18]. При наличии герминальной мутации в большинстве случаев развивается билатеральное и/или мультифокальное поражение, реже унилатеральное поражение. Положительный семейный анамнез выявляется примерно в 10% случаев. Показано, что билатеральные опухоли диагностируются раньше, чем унилатеральные. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 11 и 22 мес соответственно [3]. В группе пациентов с наследственной формой ретинобластомы в МО также было отмечено превалирование случаев билатеральных опухолей, при этом медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 6 мес. Тем не менее удельный вес наследственной формы заболевания был меньше ожидаемого, что может быть обусловлено отсутствием данных о семейном анамнезе у части пациентов.

Синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21) — один из наиболее частых генетических синдромов, предрасполагающих к развитию ЗН. Большое число опубликованных эпидемиологических исследований подтвердило его ассоциацию с повышенным риском развития лейкозов, особенно ОМЛ [19, 20]. Лейкозы составляют до 95% от всех случаев ЗН у детей с синдромом Дауна [21], при этом механизмы лейкемогенеза существенно отличаются от таковых у пациентов с отсутствием данного синдрома. В качестве ранних событий канцерогенеза

не рассматривается как «дозовый» эффект дополнительной 21-й хромосомы, так и мутации в гене *GATA1*, расположенном на X-хромосоме [22]. ОР развития лейкоза составляет 10–20 [23], при этом для отдельных редких в детской популяции форм лейкозов ОР существенно выше. Так, ОР развития миелодиспластического синдрома у детей с синдромом Дауна равен 175, для острого мегакариоцитарного лейкоза (M7 вариант) ОР составляет 400 [23]. Показано, что у детей с синдромом Дауна риск развития ОЛЛ не зависит от возраста ребенка, тогда как наибольший риск развития ОМЛ отмечается в первые 5 лет жизни [8, 24]. Кумулятивный риск развития лейкоза составляет 2,1% к возрасту 5 лет и только 2,7% к возрасту 30 лет [21]. Интересной особенностью является то, что повышенный риск развития лейкозов, преимущественно в детском возрасте, компенсируется низким риском формирования солидных опухолей, сохраняющимся во взрослом возрасте. Так, международное европейское исследование не выявило ни одного пациента с синдромом Дауна из более чем 6 тыс. больных с нейробластомой [25].

Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов. Из 8 случаев ЗН у детей с синдромом Дауна у 6 пациентов диагностирован острый лейкоз, при этом в 50% случаев был диагностирован острый мегакариоцитарный лейкоз. Наибольший ОР отмечен для ОМЛ, при этом у всех пациентов с ОМЛ возраст на момент постановки диагноза был меньше 5 лет.

Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингаузена) — относительно частое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежит мутация гена *NFI*. Диагноз в большинстве случаев устанавливается клинически с использованием специально разработанных диагностических критериев [26]. Частота встречаемости ЗН у больных с нейрофиброматозом I типа различается в зависимости от методики сбора информации и включения в исследование больных с астроцитомами зрительных нервов. В работах, анализирующих пациентов с нейрофиброматозом I типа по данным госпитальных регистров, частота ЗН может достигать 18% [27]. Напротив, международное исследование показало, что частота развития опухолей ЦНС (за исключением астроцитом зрительных нервов) и экстракраниальных ЗН (за исключением нейрофибром) не превышает 2,0% и 4,9% соответственно [28]. Между тем при проведении визуализирующих методов исследования число пациентов, имеющих астроцитомы зрительных нервов, может составлять 15% [29]. Крупное популяционное исследование, проведенное в Японии, выявило 56 (0,21%) случаев ЗН (включая глиомы зрительных нервов), ассоциированных с нейрофиброматозом I типа, из более чем 26 тыс. детей со ЗН [30]. Наиболее частые опухоли, за исключением нейрофибром, у пациентов с нейрофиброматозом I типа — опухоли ЦНС и саркомы мягких тканей [27, 30, 31]. Опухоли ЦНС могут поражать различные отделы головного и спинного мозга, однако наиболее исклю-

бленной локализацией является вовлечение зрительных нервов. В структуре заболеваемости саркомами мягких тканей преобладают злокачественные опухоли оболочек периферических нервов и рабдомиосаркома.

Частота встречаемости нейрофиброматоза I типа у детей со ЗН в МО (8/1173, 0,68%) была сопоставима с результатами исследований зарубежных авторов. Тем не менее известные трудности сбора информации о пациентах с опухолями ЦНС, обусловленные тем, что ряд больных получает лечение только в специализированных нейрохирургических стационарах и не попадает в поле зрения детских онкологов, могли привести к недоучету части случаев нейрофиброматоза I типа из-за отсутствия информации о сопутствующей патологии у больных. Вместе с тем наше исследование подтвердило ассоциацию нейрофиброматоза I типа с развитием опухолей ЦНС и сарком мягких тканей. ОР развития всех видов ЗН, опухолей ЦНС и сарком мягких тканей у больных с данным синдромом составил 20,5, 62,5 и 150 соответственно. В исследовании английских авторов ОР был равен 16,3, 46,5, и 53,8 [8].

Интересным результатом настоящего исследования явилось выявление 4 случаев синдрома Ниймеген, ассоциированных с развитием ЗН. Данный синдром, описанный в 1981 г., характеризуется триадой симптомов: иммунодефицит, микроцефалия и хромосомная нестабильность [32, 33]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. В основе заболевания лежит мутация в гене *NBS1*, кодирующем белок нибрин, участвующий в репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Точная распространенность синдрома в популяции в настоящее время неизвестна, что не позволило нам рассчитать ОР развития ЗН. Данные международного регистра больных с синдромом Ниймеген, опубликованные в 2000 г., свидетельствуют о четкой предрасположенности к развитию ЗН, являющихся наряду с инфекциями наиболее частой причиной смерти больных. Из 55 пациентов, включенных в регистр, ЗН развились у 22 (40%) [32]. Возраст на момент диагноза ЗН варьировал от 1 до 22 лет. Наиболее частыми видами ЗН служили лимфомы (16/22, 72,7%), преимущественно В-клеточные, к редким видам ЗН относились лейкозы, рабдомиосаркома и опухоли ЦНС. В нашем исследовании у 2 (50,0%) больных развилась В-клеточная лимфома, по 1 (25,5%) случаю пришлось на ОЛЛ и ОМЛ.

Полученная в настоящем исследовании частота генетических синдромов, ассоциированных с развитием ЗН, по-видимому, несколько ниже реально существующих величин. С одной стороны, на это могли повлиять особенности сбора информации на популяционном уровне, с другой — недостаточная подготовка врачей-педиатров и детских онкологов в области генетики, затрудняющая выявление указанных синдромов.

Своевременное выявление генетических синдромов, как у здоровых детей, так и у детей с уже развившемся ЗН, является чрезвычайно важным по нескольким причинам. Прежде всего, для многих генетических

синдромов разработаны эффективные программы скрининга с целью выявления ЗН на более ранних стадиях. Примерами могут служить проведение ультразвукового скрининга пациентам с синдромами, предрасполагающими к развитию нефробластомы, такими как изолированная гемигипертрофия, синдром Беквита—Видемана, WAGR синдром [34] и регулярные осмотры офтальмологом детей, имеющих семейный анамнез по ретинобластоме [5]. Тем не менее впервые о наличии генетического синдрома у ребенка чаще всего задумывается детский врач-онколог уже после развития у больного ЗН.

Кроме того, наличие генетического синдрома у больного со ЗН может, с одной стороны, оказывать существенное влияние на прогноз заболевания, а с другой — определять выбор программы противоопухолевой терапии, поскольку для многих заболеваний разработаны специальные протоколы лечения (например, ОМЛ при синдроме Дауна, лимфомы у больных с дефектами репарации ДНК) [35].

Один из важных аспектов ведения пациентов с генетическими синдромами — возможность развития первично-множественных и вторых злокачественных опухолей (ВЗО). Повышенный риск развития ВЗО описан при многих синдромах. Например, показано, что пациенты с наследственной ретинобластомой имеют огромный риск развития ВЗО, существенно превышающий (в 19 раз) риск для общей популяции и пациентов с ненаследственной формой [36].

Кроме того, при ряде генетических синдромов возможно более частое развитие тяжелых отдаленных последствий противоопухолевой терапии, связанное как с повышенной чувствительностью к определенным группам химиопрепаратов и лучевой терапии, так и с уже имеющимися на момент постановки диагноза ЗН заболеваниями отдельных органов и систем организма. Так, показана частая встречаемость застойной сердечной недостаточности у больных с синдромом Дауна и ОМЛ, получавших терапию антрациклинами в связи с наличием у значительной части пациентов врожденного порока сердца [22]. Кумулятивная заболеваемость терминальной хронической почечной недостаточностью к 20 годам наблюдения при нефробластоме составляет 74% у больных с синдромом Денис—Драш и 36% у больных с WAGR синдромом против 0,6% у пациентов, не имеющих указанных заболеваний [37].

Для улучшения выявления семейных форм ЗН чрезвычайно важным является тщательно собранный семейный анамнез, включающий информацию обо всех случаях ЗН в 3 предшествующих поколениях с обязательным указанием возраста на момент постановки диагноза и возраста смерти больных, а также данных об этническом происхождении и возможных близкородственных браках [38]. Одной из мер, которая, по нашему мнению, позволит улучшить выявление генетических синдромов у детей со ЗН, станет активное включение клинического генетика в мультидисциплинарную ко-

манду, занимающуюся оказанием специализированной помощи детям с онкологическими заболеваниями. В пользу этого свидетельствуют данные исследования, проведенного в Нидерландах. Авторы обследовали 1073 лиц, излеченных от ЗН в детском возрасте, и выявили генетические синдромы у 42 (3,9%) больных, при этом в 47,6% (20/42) случаев ранее они не устанавливались

[39]. Кроме того, в случае выявления генетического синдрома необходимо проведение медико-генетического консультирования для решения вопроса о проведении генетического тестирования родственников больного, в первую очередь сиблингов, и необходимости включения их в программы скрининга для раннего выявления ЗН [5].

Л и т е р а т у р а

- Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – annual report 2006/07 (1980–2006). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany, 2008. www.kinderkrebsregister.de. [access 15.08.2009].
- Desandes E., Clavel J., Berger C. et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(7):742–8.
- Lohmann D.R., Gallie B.L. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;129C(1):23–8.
- Krivit W., Good R.A. The simultaneous occurrence of leukemia and mongolism; report of four cases. *AMA J Dis Child* 1956;91(3):218–22.
- Tischkowitz M., Rosser E. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2459–70.
- Strahm B., Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer* 2006;119(9):2001–6.
- Clericuzio C.L. Recognition and management of childhood cancer syndromes: a systems approach. *Am J Med Genet* 1999;89(2):81–90.
- Narod S.A., Stiller C., Lenoir G.M. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991;63(6):993–9.
- Козлова В.М., Шароев Т.А., Соколова И.Н. и др. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм билатеральной нефробластомы (опухоли Вильмса). *Детская онкология* 2008;2:13–8.
- Шаманская Т.В. Дескриптивная эпидемиология гемобластозов у детей и подростков Московской области. Дисс. ... кан. мед. наук. М., 2005.
- Fritz A., Percy C., Jack A. et al. (eds). *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000; p. 43–104.
- Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B., Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer*, Third Edition. *Cancer* 2005;103:1457–67.
- Жученко Л.А., Летуновская А.Б., Демикова Н.С. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области. Материалы регистра врожденных пороков развития за период 2000–2005 гг. *Рос вестн перинат и пед* 2008;2:30–8.
- OMIM 162200. Neurofibromatosis, type 1. [access 01.03.2010]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=162200>.
- Blaker H. Confidence curves and improved exact confidence intervals for discrete distributions. *Canad J of Statist* 2000;28:783–98.
- Fay M.P. Confidence intervals that Match Fisher's exact and Blaker's exact tests. *Biostatistics* 2010;11(2):373–4.
- Plon S.E., Malkin D. Childhood cancer and heredity. In: *Principles & Practice of Pediatric Oncology*. Editor(s): Pizzo P.A., Poplack, D.G. 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005;15–37.
- Sanders B.M., Draper G.J., Kingston J.E. Retinoblastoma in Great Britain 1969–80: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988;72(8):576–83.
- Mili F., Khoury M.J., Flanders W.D., Greenberg R.S. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968–1988. *Am J Epidemiol* 1993;137(6):629–38.
- Björge T., Cnattingius S., Lie R.T. et al. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(3):500–6.
- Hasle H., Clemmensen I.H., Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165–9.
- Zwaan M.C., Reinhardt D., Hitzler J., Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):53–70.
- Ross J.A., Spector L.G., Robison L.L., Olshan A.F. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):8–12.
- Zeller B., Gustafsson G., Forestier E. et al.; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 2005;128(6):797–804.
- Satgé D., Sasco A.J., Carlsen N.L.T. et al. A lack of neuroblastoma in Down's syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 1998;58:448–52.
- Gutmann D.H., Aylsworth A., Carey J.C. et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51–7.
- Blatt J., Jaffe R., Deutsch M. et al. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer* 1986;57:1225–9.
- Friedman J.M., Birch P.H. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138–43.
- Lewis R.A., Gerson L.P., Axelsson K.A. et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984;91:929–35.
- Matsui I., Tanimura M., Kobayashi N. et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993;72(9):2746–54.
- Korf B.R. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist* 2000;5(6):477–85.
- International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000;82:400–6.
- Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families. *J Pediatr* 2002;140(3):355–61.
- Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., Norkool P. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(3):188–92.
- Creutzig U., Reinhardt D., Diekamp S. et al. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005;19(8):1355–60.
- Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272–9.
- Breslow N.E., Collins A.J., Ritchey M.L. et al. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005;174(5):1972–5.
- Acton R.T., Nabell L.M. Assessing genetic risk of cancer. In: *Inherited cancer syndromes: current clinical management*. Editor Ellis C.N. Springer-Verlag, New York;2004:1–29.
- Merks J.H., Caron H.N., Hennekam R.C. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005;134A(2):132–43.