

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616-006.04-031.14:575

*В. М. Козлова, Т. П. Казубская, Т. А. Шароев,
О. П. Кириченко, Н. А. Кошечкина, Е. И. Моисеенко*

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ОПУХОЛИ ВИЛЬМСА И ИХ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

*НИИ клинической онкологии, НИИ детской онкологии
ОНЦ РАМН, Москва*

Одним из наиболее обещающих и эффективных подходов к профилактике эмбриональных опухолей у детей является идентификация лиц, предрасположенных к их развитию. Хотя семейные накопления опухоли Вильмса (или нефробластомы) хорошо известны, генетическая детерминация этой опухоли в конкретных случаях не всегда ясна. Опухоль Вильмса представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной стадии дифференцировки. Большинство исследователей считают, что опухоль возникает из аномально пролиферирующей метанефрогенной бластомы [1]. Нефробластома составляет 5—11% от всех опухолей детского возраста, а ее частота — 0,4 до 1 на 10 000 живорожденных детей [1, 3]. Наиболее часто встречается у детей в возрасте до 5 лет, редко у новорожденных и взрослых. Оценивая классическую модель наследования рака, предложенную Knudson в 1971 г., следует признать, что опухоль Вильмса является одним из лучших примеров, подтверждающих двухступенчатую гипотезу канцерогенеза [19]. Согласно этой модели, начальные изменения (первая мутация в гене) происходит в половой клетке, которая наследуется из поколения в поколение. Все клетки организма несут эту мутацию. Мутация альтернативного гена в гомологичной хромосоме уже соматической клетки ткани-мишени носителя (вторая ступень) обеспечивает переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние, что является важной причиной злокачественной трансформации клетки. Действие этих генов в неизменном состоянии предотвращает развитие опухоли, поэтому они были названы «генами-супрессорами» опухоли [7]. И теперь общепризнано, что потеря гетерозиготности, т. е. переход в гомозиготное состояние, приводит к полной инактивации тканеспецифичного опухолевого гена-супрессора, что является началом ини-

CLINICAL INVESTIGATIONS

*V. M. Kozlova, T. P. Kazubskaya, T. A. Sharoyev,
O. P. Kirichenko, N. A. Koshechkina, E. I. Moiseyenko*

HEREDITARY WILMS TUMORS AND ASSOCIATED MEDICOGENETIC CONSULTING

*Research Institute of Clinical Oncology, Research Institute
of Pediatric Oncology, CRC RAMS, Moscow*

Identification of persons with predisposition to embryomas is a most promising and efficient approach to prophylaxis of the childhood malignancies. Although there are reports of cases with a familial history of Wilms tumor (or nephroblastomas), the tumor genetic determination is not always clear. The Wilms tumor is a solid malignant neoplasm consisting of nephrogenic tissue derivatives at various differentiation stages. Most investigators believe the tumor to originate from abnormally proliferating metanephrogenic blastoma [1]. Nephroblastoma accounts for 5 to 11% of all childhood tumors, its frequency being 0.4 to 1 per 10,000 infants [1, 3]. The tumor most often occurs in children under 5 years of age, rarely in newborns and adults. The Wilms tumor is a best example to confirm the double-step carcinogenesis theory within the Knudson's (1971) classical model of cancer heredity [19]. According to this model initial changes (first gene mutation) occur in germ cells inherited by further generations. All cells of the body bear this mutation. Mutations of the alternative gene of the homologous chromosome in the bearer's somatic target-tissue cells (step two) determine the gene transition from hetero- to homozygous state which is an important cause of malignant transformation of cells. Functioning of unchanged genes prevents the tumorigenesis, therefore these genes are referred to as tumor suppressor genes [7]. It is commonly adopted now that the loss of heterozygosity, i. e. transition into homozygous state, leads to complete inactivation of tissue-specific tumor suppressor genes, which is the beginning of cell malignization. Sporadic, non-familial Wilms tumors are characterized by both the mutations occurring in somatic cells only.

Medicogenetic consultants have big difficulties in differentiating gametic and somatic mutations which is of much significance for evaluation of the risk of familial

циации злокачественного процесса (малигнизация клеток). При спорадических, ненаследственных формах опухоли Вильмса обе мутации происходят только в соматической клетке.

При медико-генетическом консультировании возникают большие трудности в дифференциации гаметических и соматических мутаций, что имеет принципиальное значение при определении риска развития заболевания в семье. Наибольшие проблемы в плане консультирования связаны со спорадическими односторонними нефробластомами, поскольку в подобных случаях может быть частичная экспрессия наследственной формы заболевания.

Работа посвящена анализу современных представлений о клинических и генетических особенностях опухоли Вильмса, возможностей индивидуального прогнозирования развития этого заболевания среди родственников при различных формах ее проявления. За последние 3 года в медико-генетический кабинет НИИ детской онкологии обратились за консультацией 108 семей, имеющих детей, больных опухолью Вильмса, что составило 25% от всех солидных злокачественных неоплазий детского возраста. Из них только в двух случаях были выявлены семейные формы этой опухоли. Учитывая редкость семейных случаев опухоли Вильмса, приводим пример значительной концентрации этой опухоли в семье М. (рис.).

Больная К. (III—11), 6,5 мес, поступила в детскую клинику ОНЦ с опухолевым образованием в брюшной полости, которое было обнаружено ее матерью полмесяца назад. При обследовании у ребенка выявлена опухоль левой почки, после предварительной химиотерапии проведена левосторонняя нефрэктомия. Гистологическое заключение: нефробластома. Через несколько дней после операции обнаружено опухолевое поражение второй почки.

При клиническом обследовании больной пороков развития и данных, подтверждающих синдромальную патологию, не обнаружено. Цитогенетическое исследование методом G-окрашивания протематических и метафазных хромосом у больной показало нормальный кариотип.

Старший брат больной (III—9) умер в возрасте 1,5 года от двусторонней нефробластомы.

По генеалогическим данным, отец больной имел три брака. Сводная сестра больной от первого брака отца (III—6) умерла в возрасте 2 лет от двусторонней нефробластомы. У сводной сестры от второго брака отца (III—7) в возрасте 11 мес была обнаружена правосторонняя опухоль Вильмса. После нефрэктомии в течение 11 лет находится в ремиссии под наблюдением онкологов.

Отец, 37 лет (II—8), был обследован в поликлинике ОНЦ, anomalies внутренних органов и висцеромегалии не обнаружено. Цитогенетическое исследование хромосом показало нормальный кариотип 46(XY).

Мать пробанда, 37 лет (II—9), на момент консультирования имела беременность на сроке 17—18 нед. Дородовая диагностика — УЗИ плода и исследование α -фетопротеина (АФП) сыворотки крови матери — на данном сроке беременности патологии плода не выявила. Цитогенетическое изучение кариотипа матери патологии не обнаружило.

В представленной родословной, хотя заболевание поражает одно поколение, носителем мутантного туморесупрессорного гена, предрасполагающего к опухоли Вильмса, является отец, и данная опухоль имеет наследственную природу с аутосомно-доминантным типом наследования. Из анамнеза отца известно, что масса его тела при рождении была более 5000 г. Согласно данным

disease. Sporadic one-side nephroblastoma presents the most difficulty since partial expression of hereditary disease may be present in such cases.

The purpose of this study was to analyze modern concepts of Wilms tumor clinical and genetic characteristics, the possibility of individual prediction of the disease in relatives. Over the last three years the Medico-genetic Consulting service of the Institute of pediatric Oncology gave consultations to 108 families having children with Wilms tumor, i. e. 25% of all solid childhood malignancies. There were only two cases of familial disease among them. Since familial Wilms tumor is rather rare, consider an example of a notable concentration of the disease in a family (see the figure).

Patient K., (III-11), a girl 6.5 months of age was admitted to the CRC clinic with an abdominal tumor, which her mother detected when the girl was 6 months of age. At admission the patient had a left kidney tumor. The girl received preoperative chemotherapy and underwent left nephrectomy. Histology: nephroblastoma. A neoplastic disease of the second kidney was detected at several days following surgery.

Clinical examination found no developmental anomalies in favor of the syndromal pathology. Cytogenetic study involving G-staining of prometaphase and metaphase chromosomes demonstrated normal karyotype.

The patient's elder brother (III-9) died at the age of 1.5 years from two-side nephroblastoma.

The patient's father was married three times. The patient's step-sister from the first marriage (III-6) died 2 years of age from two-side nephroblastoma. The patient's step-sister from the second marriage (III-7) developed right kidney Wilms tumor at 11 months of age. The girl underwent nephrectomy and is alive and under follow-up for 11 years.

The father (II-8) was examined at the CRC to demonstrate no visceral abnormalities or visceromegaly. Cytogenetic chromosomal study showed normal karyotype 46(XY).

The proband mother (37 years of age) (II-9) was 17-18-week pregnant at consultation. Prenatal diagnosis (fetus ultrasound and mother's serum AFP test) discovered no pathology of the fetus at the time of study. Cytogenetic study of the mother's karyotype also failed to find any pathology.

Although the disease occurred in one generation only, it was the father who borne the mutant tumor suppressor gene responsible for predisposition to Wilms tumor, the tumor being of autosomal dominant heredity type. The father's weight at birth was more than 5,000 g. According to the literature a birth weight more than 4,200 g is a risk factor of gametic mutation [2]. However, the children in the three marriages had normal weight at birth (within 3,000-3,600 g) and no congenital defects. They developed clinical disease in the second half of the first year of life. The genealogy shows incomplete penetrance of the character as confirmed by the absence of the kidney neoplastic transformation in the father. According to A. Knudson [20] Wilms tumor penetrance is 63%, i. e. 37% of the gene bearers do not present with malignant tumorigenesis. The genealogy demonstrates variability in the character expression, e. g. one-side Wilms tumor in a half sibling (III-7), and in this case the mother's intrauterine conditions might have certain effect on degree of expression of the character in the half sibling III-7 (taking into account the father's several marriages). The genetic risk of Wilms tumor for siblings is high to reach 30% (high genetic risk

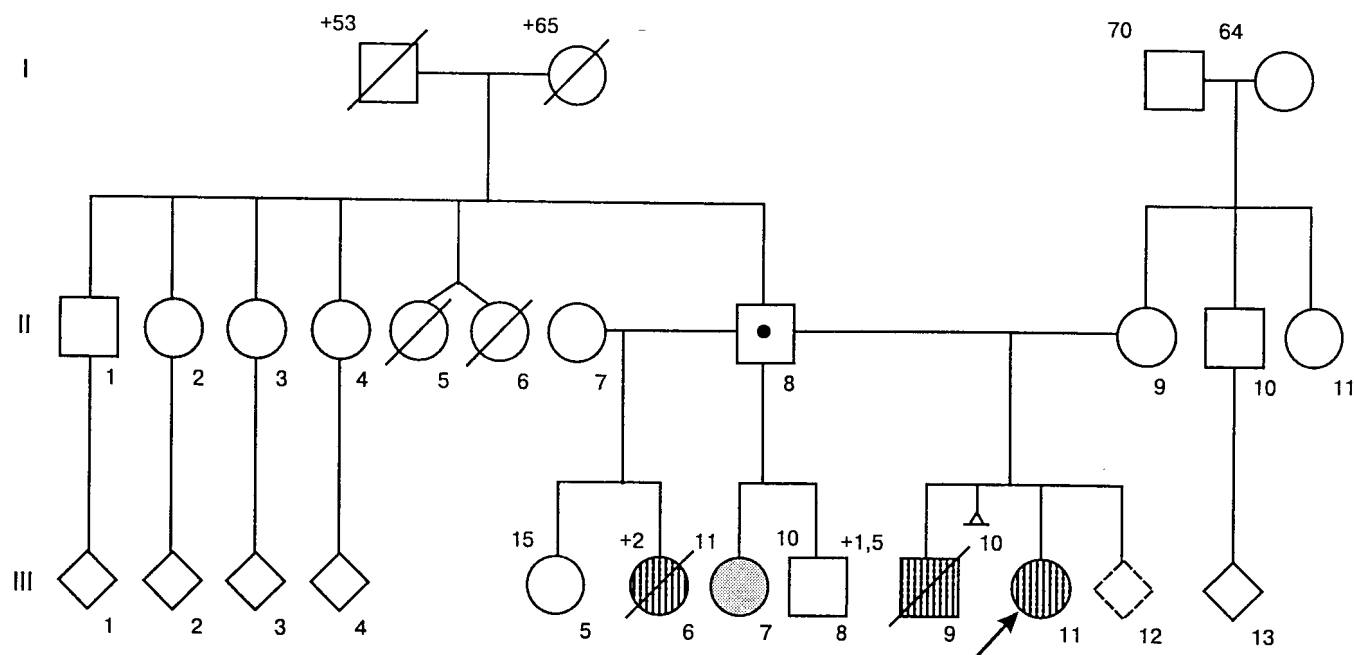


Рис 1. Родословная семьи М.

□ — мужчина; ○ — женщина; ● — односторонняя опухоль Вильмса; ■ — двусторонняя опухоль Вильмса; ◇ — пол неизвестен; ◇ — беременность 18 нед; △ — выкидыш; ● — гетерозиготный носитель; ☒ — умершие.

Fig. 1. Genealogy of Family M.

□ — male; ○ — female; ● — one-side Wilms tumor; ■ — two-side Wilms tumor; ◇ — sex unknown; ◇ — pregnancy 18 weeks; △ — abortion; ● — heterozygous bearer; ☒ — dead.

литературы, массу ребенка при рождении свыше 4200 г можно расценивать как фактор риска носительства гаметической мутации [2]. Однако его дети, больные опухолью Вильмса, в трех браках родились с нормальной массой тела (в пределах 3000—3600 г) и врожденных пороков развития не имели. Начало клинических проявлений опухоли у всех больных детей отмечалось во втором полугодии жизни. В родословной отмечается неполная пенетрантность признака, о чем свидетельствует отсутствие опухолевой трансформации почек у отца. По данным А. Knudson [20], пенетрантность опухоли Вильмса составляет 63%, это значит, что у 37% носителей гена злокачественный рост отсутствует. В представленной родословной отмечается и варьирующая экспрессивность признака — односторонняя форма опухоли Вильмса у полусибса (III—7), в этом случае нельзя исключить значение материнской внутриутробной среды (учитывая разные браки отца), которая могла влиять на степень выраженности (экспрессивность) признака у полусибса (III—7). Генетический риск развития опухоли Вильмса для сибсов велик и составляет 30% (категория высокого генетического риска). Семья по религиозным убеждениям приняла решение сохранить беременность.

Учитывая высокий генетический риск, наблюдение за плодом будет продолжено в динамике до и после рождения в медико-генетическом кабинете, функцио-

category). The family under consideration wanted to preserve the pregnancy by religious convictions. Medico-genetic consultants from the Department for Out-Patient Diagnosis and Treatment, Pediatric Oncology Institute shall continue to follow the baby pre- and postnatal development.

Nephroblastoma is both an idiopathic disease of hereditary or non-hereditary character and a component of inherited syndromes. About 1/3 (38%) of children have the hereditary Wilms tumor mainly as *de novo* mutations [20]. Familial Wilms tumors are rather rare, the rate varying from 1 to 3% [2,10].

There was intensive study of nephroblastoma carcinogenesis mechanism in several hereditary syndromes such as WAGR, Denys-Drash, Wiedemann-Beckwith. A small percentage of children had Wilms tumor in association with aniridia, the aniridia as a rule being complete and double-sided. Other symptoms encountered in the children were urogenital anomalies, delay in mental development, etc. (cataract, microcephalia). Later this symptom complex was referred to as WAGR syndrome [5, 14, 25]. As demonstrated by cytogenetic findings these patients often present with a short-arm deletion of chromosome 11 always involving 11p13 region [14, 25]. It was recently discovered that the deletion in the syndrome in question involves a certain number of genes including the aniridia gene Pax 6 and the Wilms tumor suppressor gene WT1 [6, 15, 28]. Of interest is the

нирующем на базе отделения амбулаторных методов диагностики и лечения НИИ детской онкологии.

Нефробластома встречается как идиопатический тип, имеющий наследственную и ненаследственную природу, и как компонент наследственных синдромов. Наследственно детерминированный вариант опухоли Вильмса имеет примерно 1/3 детей (38%), в основном это мутации, возникшие *de novo* [20]. Семейные случаи опухоли Вильмса встречаются довольно редко и составляют, по данным разных авторов [2, 10], от 1 до 3%.

Механизм канцерогенеза нефробластомы интенсивно изучался при нескольких наследственных синдромах, предрасполагающих к развитию этой опухоли: WAGR, Дениса — Драша, Беквита — Видемана. В небольшом проценте случаев у детей, больных опухолью Вильмса, была обнаружена ассоциация с аниридией, причем аниридия в сочетании с нефробластомой — как правило, полная и двусторонняя. Среди других симптомов, обнаруженных у больных детей, были пороки развития мочеполовой системы, задержка психического развития и др. (катаракта, микроцефалия). Позднее общепринятым названием описанного симптомокомплекса стало название «синдром WAGR» [5, 14, 25]. Цитогенетические исследования показали, что эти больные часто имеют конституциональную делецию в коротком плече хромосомы 11, всегда включающую 11p13 [14, 25]. Недавно было установлено, что делеция при этом синдроме представляет собой определенное число тесно сцепленных генов, включающих ген аниридии — Pax 6 и ген-супрессор опухоли Вильмса — WT₁ [6, 15, 28]. Интересным и теперь уже доказанным является тот факт, что мутация одного аллеля гена Pax 6 приводит к аниридии, в то же время мутация одного аллеля гена-супрессора WT₁ может приводить к дефектам мочеполовой системы [8, 23, 24]. Малигнизация почечной ткани происходит в случае потери гетерозиготности по гену-супрессору WT₁, что приводит к полной инактивации гена, т. е. потери его функции как фактора транскрипции, что также согласуется с моделью A. Knudson и соавт. [11, 27].

Синдром Дениса — Драша характеризуется интерсексуальным развитием половых органов, врожденной нефропатией и развитием опухоли Вильмса. У лиц женского пола с синдромом Дениса — Драша в большинстве случаев наружные половые органы нормальны, однако отмечаются аномалии внутренних половых органов. В настоящее время гену-супрессору WT₁ отводят важную роль в формировании этого синдрома. Выявлена точечная мутация гена WT₁ (экзоны 8 и 9) [4, 9, 23]. Механизм канцерогенеза при данном синдроме также согласуется с моделью A. Knudson и соавт. Однако потеря гетерозиготности в хромосомном регионе 11p13 была обнаружена, по данным разных авторов [10, 29], только в 10—30% опухолей, что указывает на более сложный механизм развития нефробластомы.

В клиническую характеристику синдрома Беквита — Видемана входят пре- и постнатальная макросомия

fact (already proven) that mutation of a Pax 6 allele leads to aniridia while mutation of a WT1 allele may lead to urogenital anomalies [8, 23, 24]. Renal tissue malignization occurs after loss of WT1 heterozygosity which leads to the gene complete inactivation, i. e. loss of the gene function as a transcription factor which is also in agreement with A. Knudson's model [11, 27].

The Denys-Drash syndrome is characterized by intersexual genital development, congenital nephropathy and Wilms tumor. Most females with Denys-Drash syndrome have normal externalia and abnormal internalia. At present the WT1 suppressor gene is thought to play a significant role in development of this syndrome. A point mutation was discovered in the WT1 gene (exons 8 and 9) [4, 9, 23]. Mechanism of carcinogenesis in this syndrome is also in compliance with A. Knudson's model. However, the loss of heterozygosity at 11p13 region was found in 10 to 30% of the tumors only [10, 29] which suggested a more intricate mechanism of nephroblastoma development.

The Wiedemann-Beckwith syndrome includes pre- and postnatal macrosomy (weight at birth greater than 4,000 g), macroglossy, visceromegaly, omphalocele, neonatal hyperglycemia, specific auricular changes, often hemihypertrophy, heart hamartoma, pediatric embryomas, in particular Wilms tumor. Etiologic study discovered sporadic and hereditary forms of the syndrome. Molecular study found loss of heterozygosity at the same WT1-independent locus 11p15 [21, 22]. These findings suggest that this human genome region contains a nephroblastoma suppressor gene WT2 [13]. Of interest is also the fact that in a considerable fraction of patients with Wiedemann-Beckwith syndrome both copies of chromosome short-arm region 11p15 are passed on from the father (paternal disomy/maternal nullisomy) [16]. This observation suggests the existence of a genome imprinting phenomenon, i. e. differentiated monoallele expression (transcription inactivation) of a gene associated with an allele inherited from a certain parent [18]. Specific changes occurring during formation of male and female gametes that result in transmitting two homologous regions by the same parent underlie the genome imprinting or genome memory [12, 13, 16]. Principal molecular genetic mechanism of the imprinting is unclear. The genetic (mutation) and epigenetic (imprinting) inactivations of the tumor suppressor gene are supposed to be functionally equivalent [13]. Thus, the imprinting may be a new important mechanism of nephroblastoma development seemingly accounting for both clinical polymorphism and non-complete penetrance of the syndrome. However, study of expressivity of WT1 which is thought to be an object of the imprinting based on the selective loss of the maternal allele in tumor tissue showed that both parenteral alleles of WT1 were equally active [30].

There is no evidence of the fact that the Wiedemann-Beckwith syndrome and the WT2 genes are the same or close genes, and the specific mutation at 11p15 was found in 15% of Wilms tumors only [10].

Over the last 3 years there were 2 cases with Wilms

(то есть при рождении масса новорожденного превышает 4000 г), макроглоссия, висцеромегалия, омфалоцеле, неонатальная гипогликемия, специфические изменения ушных раковин, часто встречаются гемигипертрофия, гамартомы сердца, детские эмбриональные опухоли, в том числе опухоль Вильмса. При изучении этиологии синдрома были выявлены его спорадические и наследственные формы. Молекулярные исследования обнаружили в семейных и в спорадических формах синдрома Беквита — Видемана потерю гетерозиготности в одном и том же новом, независимом от WT₁ локусе хромосомы 11p15 [21, 22]. Эти данные позволили предположить, что в этом регионе генома человека может быть ген-супрессор нефробластомы — WT₂ [13]. Интересным является и тот факт, что у значительной части больных с синдромом Беквита — Видемана обе копии региона короткого плеча хромосомы 11p15 происходят от отца (отцовская дисомия/материнская нулессомия) [16]. Это наблюдение предполагает наличие феномена геномного импринтинга, представляющего собой дифференцированную моноаллельную экспрессию генов (инактивация транскрипции), которая зависит от аллеля, полученного от определенного родителя [18]. Специфические изменения, происходящие во время формирования мужских и женских гамет, в результате которых два гомологичных региона наследуются от одного и того же родителя, лежат в основе геномного импринтинга, или геномной памяти [12, 13, 16]. Основной молекулярно-генетический механизм импринтинга не раскрыт. Полагают, что генетическая (мутация) и эпигенетическая (импринтинговая) инактивации гена-супрессора опухоли являются функциональными эквивалентами [13]. Таким образом, импринтинг может быть новым важным механизмом в процессе развития нефробластомы, с помощью которого, по-видимому, можно объяснить и клинический полиморфизм, и неполную пенетрантность синдрома. Однако изучение экспрессии гена WT₁ в опухолевой ткани нефробластомы, который, как думали, является объектом импринтинга, основанного на избирательной потере материнского аллеля в опухолевой ткани, показало, что оба родительских аллеля гена WT₁ одинаково активны [30].

В настоящее время доказательств, подтверждающих, что ген синдрома Беквита — Видемана и ген WT₂ являются одним и тем же геном или тесно сцепленными генами, не получено, и специфическая мутация хромосомного региона 11p15 была обнаружена только в 15% случаев опухолей Вильмса [10].

В практике нашего медико-генетического кабинета за последние 3 года у 2 больных мужского пола с опухолью Вильмса был выявлен синдром Беквита — Видемана. Во всех случаях процесс был односторонним. Клинические признаки нефробластомы проявились в возрасте 2 лет. В одном случае установлена наследственная форма синдрома Беквита — Видемана, так как признаки этого синдрома были обнаружены у отца (пре- и постнатальная макросомия, характерные насечки на ушных раковинах, висцеромегалия без ма-

tumor and Wiedemann-Beckwith syndrome diagnosed at our Medicogenetic Room. The disease was single-sided in both cases. Clinical signs of nephroblastoma were detected at the age of 2 years. In one of the patients the Wiedemann-Beckwith syndrome was hereditary as its signs were also traced in the father (pre- and postnatal macrosomy, characteristic auricular changes, malignization-free visceromegaly). Of note that the risk of neoplasia in Wiedemann-Beckwith patients with hemihypertrophy reaches 20% versus 5% without hemihypertrophy [26].

Wilms tumor may also be associated by origin with another genetic syndrome, i.e. hemihypertrophy. The hemihypertrophy clinical pattern includes body asymmetry (total, segmental or cross-over) involving soft tissues, musculoskeletal system and viscera. Pigment nevus and hemangioma may also occur. The syndrome genetic origin is unclear, though monogenic forms are also known [3]. Embryomas similar to those characteristic of the Wiedemann-Beckwith syndrome are often present in this syndrome too: nephroblastoma, hepatoblastoma, adrenocortical carcinoma. Hyperplasia of some organs and tissues characteristic of these two syndromes are factors of predisposition to malignant transformation of cells. Over the last 3 years we detected hemihypertrophy in 6 patients (5 girls and 1 boy) with Wilms tumor. Clinical nephroblastoma onset in these cases was observed at the age ranging from 8 months to 5 years. Double-sided nephroblastoma is most frequent in this syndrome: 4 of the 6 hemihypertrophic patients had double nephroblastoma. Mother of one of the patients with hemihypertrophy and two-sided nephroblastoma presented with hemihypertrophy without affection of kidneys. Of note that in cases with one-sided nephroblastoma the tumor occurred on the lesion side.

All these syndromes are factors of predisposition to most hereditary nephroblastomas. There are reports of Wilms tumor in patients with Sotos syndrome (cerebral gigantism), with Shereshevsky-Turner syndrome, with neurofibromatosis [3]. The rate of Wilms tumor in patients with congenital anomalies of kidneys (fused kidney, double kidney) is about 6% [17]. Wilms tumor may be a component of familial cancer syndromes, in particular Li-Fraumeni syndrome with characteristic autosomal dominant inheritance of premenopausal breast cancer, brain tumor, soft-tissue sarcoma, lymphoma and embryoma. Our medical genetic consultants discovered the Noonan syndrome in one and the Silver-Russell syndrome in another patients with Wilms tumor occurring against the background of congenital renal polycystosis. Of interest is the combination of Wilms tumor with retinoblastoma.

Patient K., a girl aged 1 year and 1 month, underwent surgery for right retinoblastoma followed by chemoradiotherapy. At the age of 16 years the girl presented with right nephroblastoma confirmed histologically after nephrectomy. There was no cancer pathology in the family.

There are reports of very rare occurrence of Wilms tumor together with other embryomas.

лигнизации органов). Следует отметить, что риск развития неоплазии у больных с синдромом Беквита — Видемана в сочетании с гемигипертрофией возрастает до 20%, а в ее отсутствие — всего 5% [26].

Опухоль Вильмса также может быть связана по своему происхождению с другим генетическим синдромом — гемигипертрофией. Клинические признаки синдрома гемигипертрофии включают асимметрию тела (тотальную, сегментарную или перекрестную), которая может затрагивать мягкие ткани, костно-мышечную систему, а также внутренние органы. нередко встречаются пигментные невусы, гемангиомы. Генетическая природа этого синдрома остается неясной, но встречаются и моногенные формы [3]. При этом синдроме описаны такие же эмбриональные опухоли, как и при синдроме Беквита — Видемана: нефробластома, гепатобластома, карцинома коры надпочечников. Очевидно гиперпластические процессы роста ряда органов и тканей, присутствующие в клинике этих двух синдромов, predisполагают к злокачественной трансформации клеток. Нами за последние 3 года у 6 больных с опухолью Вильмса был выявлен синдром гемигипертрофии (у 5 девочек и 1 мальчика). Начало клинических признаков нефробластомы у этих больных колебалось от 8 мес до 5 лет. Двусторонняя нефробластома при этом синдроме встречается наиболее часто. У 4 из 6 наших больных с синдромом гемигипертрофии обнаружена двусторонняя нефробластома. В одном случае клиника гемигипертрофии без поражения почек выявлена у матери больного с синдромом гемигипертрофии и двусторонней нефробластомой. Следует отметить, что при односторонней нефробластоме опухоль обнаруживалась на стороне порока развития.

В совокупности указанные синдромы predisполагают к возникновению большей части наследственно детерминированных нефробластом. В литературе встречаются описания случаев опухоли Вильмса у больных с синдромом Сотоса (церебральный гигантизм), с хромосомным синдромом Шерешевского — Тернера, с нейрофиброматозом [3]. Частота опухоли Вильмса у больных с врожденными пороками почек (подковообразные, удвоенные почки) составляет около 6% [17]. Опухоль Вильмса может быть компонентом синдрома семейного рака, в частности синдрома Li—Fraumeni, для которого характерно аутосомно-доминантное наследование доменопаузного рака молочной железы, опухоли мозга, мягкотканых сарком, лимфом и эмбриональных опухолей. При нашем медико-генетическом консультировании у больных с односторонней нефробластомой были обнаружены: в одном случае синдром Нуна, в другом — синдром Сильвера — Рассела, при котором опухоль Вильмса возникла на фоне врожденного поликистоза почки. Также интересным является сочетание опухоли Вильмса с ретинобластомой.

Больная К. в возрасте 1 года и 1 мес была прооперирована по поводу ретинобластомы справа и получила химиолучевое лечение. В процессе диспансерного наблюдения в возрасте 16 лет у нее была обнаружена нефробластома почки, которая была подтверждена гистологическими исследованиями после нефрэктомии, причем при клинико-генетическом изучении семьи онкологической патологии обнаружено не было.

Children with Wilms tumor also have developmental abnormalities, most often with urogenital, skeletal and ocular disorders. The supposition may be made that some cells of these systems have common origin in carcinogenesis and tissues of these systems are involved in the process in different combinations. Molecular genetic mechanism of nephroblastoma is unknown. Although, the tumor is thought to be etiologically and genetically heterogeneous, chromosome 11 being a critical point in the tumorigenesis. The imprinting mechanism suggests a new way of cellular control of nephroblastoma.

The theoretical findings, clinical genealogy analysis, molecular cytogenetic study of nephroblastoma patients provide a more accurate prognosis of the familial malignancy. Identification of hereditary nephroblastomas is a basic point of the medical genetic consulting. Main objectives of the medical genetic consulting of families having children with nephroblastoma are: 1) identification of hereditary Wilms tumors; 2) prognosis for the patients' relatives and offsprings; 3) recording of cases including individuals at high risk of the disease; 4) follow-up of the cases. Complex evaluation of some clinical signs of nephroblastoma such as double-sided or polyfocal affection, early onset (under 2 years of age), a familial history of similar tumors, combination of the tumor with congenital developmental abnormalities are suggestive of hereditary Wilms tumor and the patient should be referred to a genetic consultant. Recording and follow-up of subjects at high risk of Wilms tumor is necessary for families with the hereditary predisposition. The carefully composed genealogy should be used as a dynamic tool and should be replenished continuously to provide adequate information for the follow-up of families at high risk. Ultrasound of the abdomen and psychotherapeutic monitoring are preferable methods of observation of the families. The group at risk is a good basis for cancer prophylaxis by advocating correct life-style, nutrition, occupational orientation. This approach will contribute to prevention and early diagnosis of the tumor and eventually to improvement of the treatment results.

В литературе описаны единичные случаи сочетания опухоли Вильмса и с другими эмбриональными опухолями.

Как видно из представленных данных, у детей с опухолью Вильмса достаточно часто встречаются врожденные пороки развития, из них наиболее частыми являются аномалии развития мочеполового тракта, скелета и глаз. Можно предположить, что некоторые клетки этих систем в онтогенезе имеют общее происхождение. Биологический смысл указанных данных, по-видимому, в том, что ткани этих систем могут поражаться в различных комбинациях. К настоящему времени молекулярно-генетический механизм, приводящий к развитию нефробластомы, до конца не раскрыт. Однако ясно, что этиологически и генетически эта опухоль гетерогенна, а хромосома 11 является «горячей точкой» в ее канцерогенезе.

Следует отметить, что механизм импринтинга предполагает наличие нового пути клеточного контроля нефробластомы.

Теоретическая база, клинико-генеалогический анализ, молекулярно-цитогенетические исследования больных с нефробластомой позволяют приблизиться к более точному прогнозу злокачественной опухоли в семье. Идентификация наследственных форм нефробластом является основополагающим этапом для медико-генетического консультирования. Основными задачами медико-генетического консультирования семей, имеющих детей с нефробластомой, являются: 1) выявление наследственно-детерминированных форм опухоли Вильмса; 2) определение прогноза для родственников больного и его потомства; 3) формирование диспансерных регистров, включающих лиц с повышенным риском развития опухоли; 4) организация динамического наблюдения за ними. Комплексная оценка некоторых клинических критериев нефробластомы, таких как двусторонность или полифокусность поражения, более ранний возраст начала развития опухоли (до 2 лет), наличие аналогичной опухоли в семье, сочетание опухоли с врожденными пороками развития, дает возможность врачу-онкологу заподозрить наследственную предрасположенность в этиологии опухоли Вильмса и своевременно направить больного на консультацию к врачу-генетику. Непременным условием ведения наследственно отягощенных семей является формирование диспансерных регистров групп риска и осуществление динамического наблюдения совместно с онкологом. Тщательно собранная родословная должна рассматриваться как динамический инструмент и постоянно пополняться так, чтобы нести информацию, которую могли бы удовлетворительно использовать врачи, участвующие в наблюдении за членами семьи из групп риска. Предпочтительным методом динамического наблюдения является УЗИ органов брюшной полости в комбинации с психотерапевтическим наблюдением. Данная группа риска является реальной основой для проведения противораковых мероприятий, направленных на популяризацию здорового образа жизни, питания, профориентации. Такой метод работы врача-генетика в онкологической клинике позволит подойти к решению проблем профилактики и ранней диагностики опухоли, что в свою очередь улучшит результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка /Под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. — М., 1989. — С. 261—262.
2. Сотникова Е. Н. Медико-генетическое консультирование и принципы формирования групп риска в детской онкологии: Автореф. — дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
3. Шимке Р. Н. Генетика человека. — М., 1981. — С. 27—35.
4. Baird P. N., Santos A., Groves N. et al. //Hum. Mol. Genet. — 1992. — Vol. 1. — P. 301—305.
5. Brown K. W., Watson J. E., Poirier V., Mott M. G. et al. //Oncogene. — 1992. — Vol. 7. — P. 763—768.
6. Call K. M., Glaser T., Ito C. Y. et al. //Cell. — 1990. — Vol. 60. — P. 509—520.
7. Cavenee W., Drayja P. T., Phillips R. A. et al. //Nature. — 1983. — Vol. 305. — P. 779—784.
8. Coppes M. J., Campbell C. B., Williams B. R. //FASEB J. — 1993. — Vol. 7. — P. 886—889.
9. Coppes M. J., Huff V., Pellier J. //J. Pediatr. — 1993. — Vol. 123. — P. 673—678.
10. Coppes M. J. //International Society of Pediatric oncology, 26-th: Meeting. Symposium of Genetic Predisposition to Childhood Cancer. — Paris, 1994. — P. 11—13.
11. Cowell J. K., Groves N., Baird P. //Br. J. Cancer. — 1993. — Vol. 67. — P. 1259—1261.
12. Evans H. J., Prosser J. //Environm. Hlth Perspect. — 1992. — Vol. 98. — P. 25—37.
13. Ferguson-Smith A. C., Reak W., Surani A. //Cancer Surv. — 1993. — Vol. 9, N 3. — P. 477—503.
14. Francke U., George D. L., Brown M. G., Riccardi V. M. //Cytogen. Cell Genet. — 1977. — Vol. 19, N 4. — P. 297—208.
15. Gessler M., Poustka A., Cavenee N. et al. //Nature. — 1990. — Vol. 343. — P. 774—778.
16. Henry I., Bonaiti-Pellie C., Chehenssee V. et al. //Ibid. — 1991. — Vol. 351. — P. 665—667.
17. Jagasia K. N., Thurman W. G. //Pediatrics. — 1965. — Vol. 35. — P. 338—340.
18. Junien C. //International Society of Pediatric Oncology, 26-th: Meeting. Symposium of Genetic Predisposition to Childhood Cancer. — Paris, 1994. — P. 14—16.
19. Knudson A. G. //Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1971. — Vol. 68. — P. 820—823.
20. Knudson A. G., Strong L. C. //J. natl. Cancer Inst. — 1972. — Vol. 48. — P. 313—324.
21. Koufos A., Grundy P., Morgan R., Alek K. et al. //Amer. J. Hum. Genet. — 1989. — Vol. 44. — P. 711—719.
22. Little M., van Hayningen V., Hastee N. //Nature. — 1991. — Vol. 351. — P. 609—610.
23. Pelletier J., Bruening W., Kashtan C. E. et al. //Cell. — 1991. — Vol. 67. — P. 437—447.
24. Pelletier J., Bruening W., Li F. P. et al. //Nature. — 1991. — Vol. 353. — P. 431—434.
25. Riccardi V. M., Sujansky E., Smith A. C., Francke U. //Pediatrics. — 1978. — Vol. 61. — P. 604—610.
26. Sotelo-Avila C., Gooch W. M. //Persp. Pediat. Path. — 1976. — Vol. 3. — P. 255—272.
27. Stanbridge E. J. //Am. Rev. Genet. — 1990. — Vol. 24. — P. 615—657.
28. Ton C. C., Hirvonen H., Miwa H. et al. //Cell. — 1991. — Vol. 67. — P. 1059—1074.
29. Wadey R. B., Pal N. P., Buckle B. et al. //Oncogene. — 1990. — Vol. 5. — P. 901—907.
30. Zhang Y., Tycko B. //Nat. Genet. — 1992. — Vol. 1. — P. 40—44.

Поступила 26.05.97 / Submitted 26.05.97