

Научно-практический журнал
Российского общества детских онкологов

Онкопедиатрия

2015 / том 2 / №4



ОНКОПЕДИАТРИЯ / 2015 / том 2 / № 4

СОДЕРЖАНИЕ

381 ПО СТРАНИЦАМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЖУРНАЛОВ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

383 С НОВЫМ ГОДОМ!

ЛЕКЦИЯ

Т.П. Казубская, Н.Ф. Белев, В.М. Козлова, Р.И. Тамразов,
М.Г. Филиппова, В.Д. Ермилова, Е.И. Трофимов, Т.Т. Кондратьева

384 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОЛИПАМИ И РАЗВИТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.Н. Бондаренко, С.В. Разумова, Н.В. Станчева, Е.В. Семёнова,
О.А. Слесарчук, А.Л. Алянский, Ю.Г. Федюкова, О.В. Паина, А.В. Боровкова,
П.В. Кожокар, Б.И. Смирнов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

396 ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С МИЕЛОАБЛАТИВНЫМ РЕЖИМОМ И РЕЖИМОМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СО СНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А. Штернхайм, Д. Левин, М. Министерский, А. Ниркин, Дж. Бикелс, С. Дадиа, Е. Коллендер,
Е. Гортзак, М.Ю. Рыков, Э.Р. Сенжапова, А.З. Дзампаев, В.Г. Поляков

404 МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ОСТЕОСАРКОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Е.Г. Головня, А.И. Салтанов, А.В. Сотников, В.Н. Байкова

409 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕСЕПСИНА (sCD14-ST) В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА СЕПСИСА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, П.Л. Володин, О.С. Кривовяз, О.В. Голубева, Т.Л. Ушакова

414 КАВЕРНОЗНАЯ ГЕАНГИОМА СЕТЧАТКИ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 1 ГОДА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, А.Ф. Карелин

420 ПРОБЛЕМАТИКА ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ИЗЛЕЧЕННЫХ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

424 ДАРИТЕ ДЕТЯМ РАДОСТЬ!

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ

426 VI СЪЕЗД ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ»

429 РЕЗОЛЮЦИЯ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДОСТИЖЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ»

АНОНСЫ, МЕРОПРИЯТИЯ

431 АНОНС МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ В 2016 Г.

432 КОНКУРС ДЛЯ ВРАЧЕЙ ОТ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОГО ФОНДА «ИМПЕРАТОРСКИЙ ФОНД ИССЛЕДОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1465

**Т.П. Казубская¹, Н.Ф. Белев³, В.М. Козлова¹, Р.И. Тамразов¹, М.Г. Филиппова¹,
В.Д. Ермилова¹, Е.И. Трофимов², Т.Т. Кондратьева¹**¹ Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация² Научный клинический центр оториноларингологии ФМБА, Москва, Российская Федерация³ Институт онкологии Молдовы, Кишинев, Республика Молдова

Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей

В статье представлена характеристика генетически обусловленных аденоматозно- и гамартомно-полипозных наследственных синдромов (семейного аденоматозного полипоза, Гарднера, Туркота, Пейтца–Егерса) и широкий спектр их проявлений у детей. Современные данные молекулярно-го патогенеза синдромов указывают на то, что каждый из них имеет свою генетическую основу. Приведены сведения о фенотип-генотип корреляции, которая может служить ориентиром не только варианта проявления заболевания, но и возможной его тяжести; представлены данные по оценке риска развития злокачественных опухолей и их локализаций у носителей синдромов в разном возрасте. Для своевременного распознавания патологии и лучшего прогноза для таких пациентов необходим объединенный подход педиатров, проктологов, онкологов, морфологов, генетиков и молекулярных биологов.

Ключевые слова: синдром семейного аденоматозного полипоза, синдром Пейтца–Егерса, гены APC и STK11, неоплазии разных локализаций.

(Для цитирования: Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д., Трофимов Е.И., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 384–395. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465)

384

**T.P. Kazubskaya¹, N.F. Belev³, V.M. Kozlova¹, R.I. Tamrazov¹, M.G. Filippova¹,
V.D. Ermilova¹, E.I. Trofimov², T.T. Kondrat'eva¹**¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation² Federal State Budgetary Institution Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation³ Institute of Oncology of Moldova, Kisinev, Moldova

The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children

In this paper we characterized a wide range of manifestation of hereditary adenomatous and hamartomatous polyposis syndromes observed in children (Adenomatous Polyposis (FAP), Gardner, Turcot and Peuts–Jeghers). Modern data of molecular pathogenesis of these disorders confirms that each of the syndromes has its own distinctive genetics foundation. The data of genotype-phenotype correlation can serve as a reference point of the possible severity and the various manifestations of disease. The joint approach of pediatricians, proctologists, oncologists, morphologists, geneticists and molecular biologists is necessary for timely detection of a syndrome and the most favourable prognosis for such patients.

Key words: Familial adenomatous polyposis, Peuts–Jeghers syndromes, APC and STK11 genes, neoplasms.

(For citation: Kazubskaya T.P, Belev N.F., Kozlova V.M., R.I. Tamrazov, M.G. Filippova, V.D. Ermilova, E.I. Trofimov, Kondrat'eva T.T. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 384–395. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465)

ВВЕДЕНИЕ

Генетически обусловленные мультиопухолевые синдромы представляют собой отдельную группу заболеваний, характеризующихся полипами в желудочно-кишечном тракте с высоким риском развития рака, в том числе и внекишечной локализации. Это гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний — семейный аденоматозный полипоз (САП), синдром Пейтца–Егерса, синдром Кауден, ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Банаяна–Райли–Рувалькаба, при которых частота и локализация аденоматозных или гамартомных полипов у пораженных пациентов значительно варьирует. Значительно варьирует и риск развития рака различных отделов желудочно-кишечного тракта и других органов. Эти синдромы могут быть условно разделены на аденоматозные и гамартомные (табл. 1).

Многие клиницисты не придают большого значения наследственным факторам при оценке вероятности развития рака, и члены семьи, как правило, также не знают о наличии такой опасности. Однако клиническое распознавание этих синдромов необходимо не только из-за высокого риска смертности от малигнизации полипов, что составляет до 1% колоректального рака, но также из-за угрозы развития специфически ассоциированных внекишечных неоплазий, которые у пациентов в течение жизни манифестируют в разном возрасте. Кроме того, для носителей этих синдромов клиническое течение заболевания может сопровождаться опасными осложнениями, такими как кровотечение, инвагинация, обструкция кишечника. За последние десятилетия изучение наследственно детерминированных синдромов привело к открытию генов, герминальные мутации которых предрасполагают индивидов к специфически ассоциированным неоплазиям, а также к разработке клинико-диагностических критериев этих синдромов. Эти открытия стали необходимым элементом для своевременной диагностики наследственного синдрома, опре-

деления индивидуального риска возникновения рака, оптимальных сроков наблюдения и адекватных форм лечения.

Цель исследования: представить обзор современных наиболее важных клинических и молекулярно-генетических особенностей проявления генетически обусловленных синдромов САП и Пейтца–Егерса, возможности диагностики, мониторинга и лечения этих заболеваний у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный анализ семей 41 пациента, находившихся на обследовании и лечении по поводу различных вариантов наследственных полипозных синдромов с 1994 по 2014 г.

Генеалогический анализ

Клинико-генеалогические сведения получены о 273 родственниках первой степени родства. Из анализируемой группы у 24 пациентов был выявлен САП, у 5 — синдром Гарднера, у 3 — Пейтца–Егерса. У 6 пациентов с САП диагностирован колоректальный рак на фоне аденоматоза, в том числе у 2 из них выявлены метакронные первично-множественные опухоли (колоректальный рак и рак щитовидной железы) и у 1 — синхронный рак тощей и двенадцатиперстной кишки. Молекулярно-генетическое тестирование проведено у 11 детей из 5 семей (4 семьи с САП, одна — с синдромом Гарднера). Кроме того, использованы современные данные из PubMed, Medline (включающие обзоры, оригинальные статьи, случаи наблюдений).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Семейный аденоматозный полипоз

В некоторых генетически обусловленных синдромах злокачественные опухоли являются интегральной частью: примером является семейный аденоматозный полипоз (синонимы: диффузный семейный полипоз, болезнь Schmieden–Westhues, описанная уже в 1927 г.; OMIM 175100). Это забо-

Таблица 1. Генетика наследственных полипозных синдромов [1]

Синдром	Наследование	Хромосома	Ген	Функция
Аденоматозные полипозные синдромы:				
– семейный аденоматозный полипоз (САП)	АД	5q21-22	APC	TS
– синдром Гарднера (фенотипический вариант САП)	АД	5q21-22	APC	TS
– синдром Туркота (фенотипический вариант САП)	АД	5q21-22	APC	TS
– «разжиженный» САП (фенотипический вариант САП)	АД	5' end of 5q	APC	TS
Гамартомные полипозные синдромы:				
– синдром Пейтца–Егерса	АД	19q13.4, 19p3.3	STK11, LKB1	TS
– ювенильный полипозный синдром	АД	18q21.1	SMAD4/DPC4	Медиатор TGF-β сигнала
– синдром Кауден	АД	10q23	PTEN	TS
– синдром Банаяна–Райли–Рувалькаба	АД	10q23	PTEN	TS

Примечание. САП — семейный аденоматозный полипоз, АД — аутосомно-доминантный тип наследования.

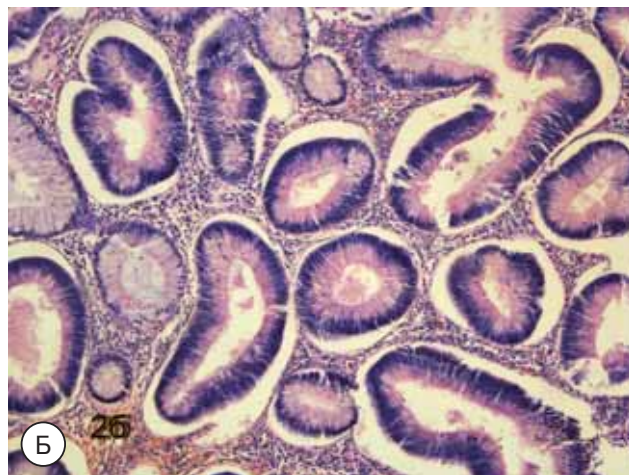
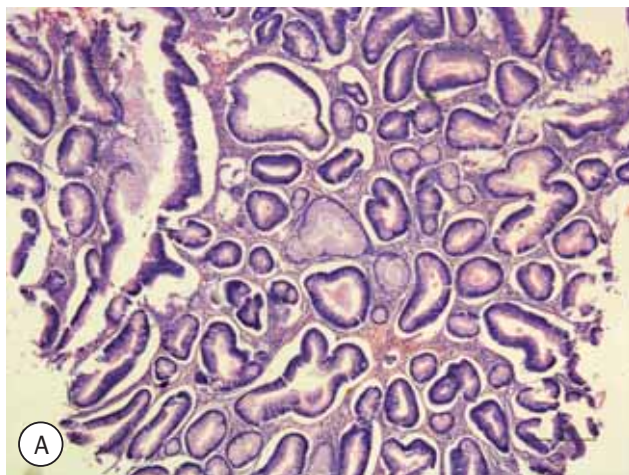


Рис. 1. Тубулярно-ворсинчатая аденома с умеренной дисплазией эпителия
Примечание. Окраска гематоксилином-эозином: А — 4×10, Б — 10×10.

левание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Характеризуется наличием большого числа (≥ 100) тубулярных и тубулярно-ворсинчатых аденом в толстой кишке, с микроаденомами между ними, выявляемыми при гистологическом исследовании (рис. 1, 2).

Этот синдром с распространенностью 1 к 10 000 новорожденных преимущественно поражает женский пол, соотношение женщины/мужчины — 17:1, что значительно превышает таковое соотношение в общей популяции (3:1, соответственно). Характеризуется множеством полипов, озлокачествление которых наступает в 100% случаев, и именно при этом синдроме возможна идентификация пораженных индивидов до появления рака. Аденомы (в количестве от 100 и более) могут быть рассредоточены по всей толстой кишке. Кроме толстой, аденомы локализуются и в тонкой кишке, включая двенадцатиперстную, а также в желудке. По сравнению с толстой кишкой эти повреждения, как правило, появляются на более позднем этапе жизни и гораздо в меньшем количестве.

Классическая форма синдрома. Клиническая картина заболевания включает три фенотипа — тяжелую, умеренно тяжелую и слабовыраженную

форму. *Тяжелая (классическая) форма* САП характеризуется диффузным полипозом (от 2000 до 5000 полипов), преимущественным поражением левой половины толстой кишки, ранним появлением полипов и их быстрой малигнизацией (рис. 3). Неминуемое развитие колоректального рака у таких пациентов происходит в возрасте 35–40 лет. *Умеренная (классическая) форма* определяется наличием сотен и более аденоматозных полипов, также локализующихся в дистальных отделах толстой кишки. И третья, слабовыраженная форма САП, называемая также *аттенуированной, или синдромом АСАП*, характеризуется небольшим числом (20–100) аденом, в большинстве случаев локализующихся в правой половине толстой кишки, которые появляются в более позднем (старше 15 лет) возрасте. У 10% носителей синдрома первых двух форм полипы появляются в возрасте до 10 лет, а к 20 годам аномальное разрастание тканей над слизистой оболочкой развивается у 95% пациентов. Семейный анамнез отягощен у большинства пациентов. Аденоматозные полипы доброкачественные, но некоторые из них, если их не удаляют хирургическим путем, в среднем к 35 годам жизни прогрессируют в колоректальный рак [2, 3].

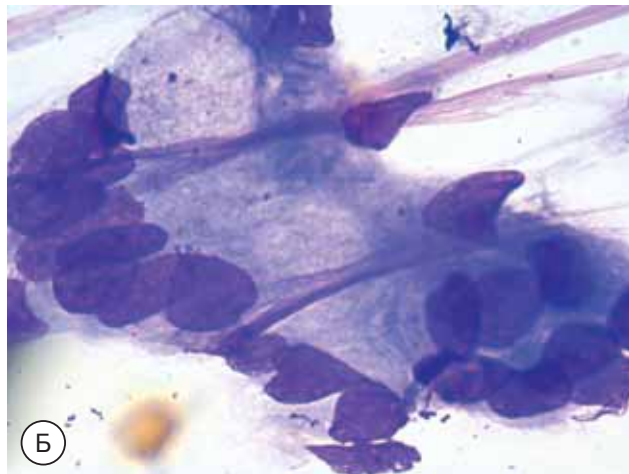
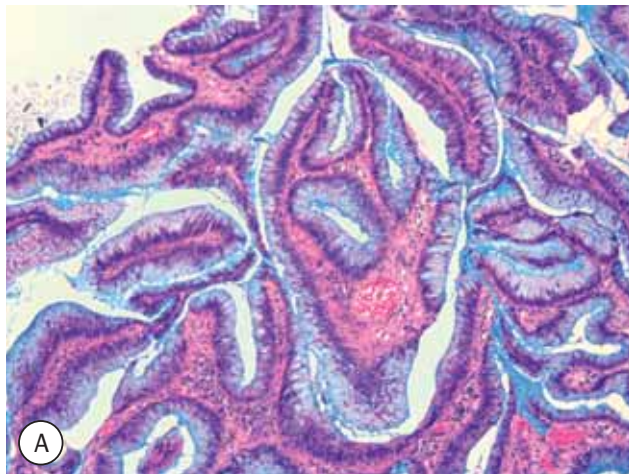


Рис. 2. Тубуло-виллезная аденома при синдроме семейного аденоматозного полипоза
Примечание. А — гистологическая окраска гематоксилином-эозином, ×100; Б — цитологический препарат.

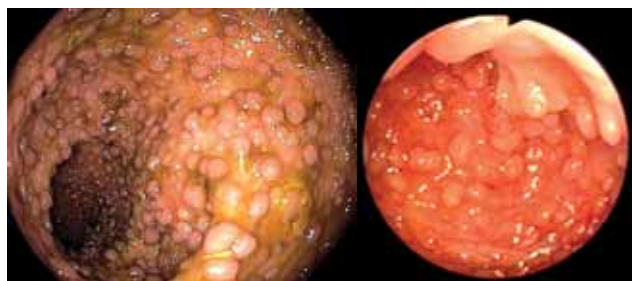


Рис. 3. Диффузный полипоз (тяжелая классическая форма семейного аденоматозного полипоза)

По нашим данным, наиболее раннее озлокачествление отмечено у одного из пациентов с семейной формой САП, у которого полипы были диагностированы в 4 года, колонэктомия проведена в 14 лет. Рак оставшейся части прямой кишки, выявленный в процессе наблюдения, удален в возрасте 21 года на ранней стадии развития (рис. 4).

Синдром САП — мультиопухолевый синдром, при котором пациенты имеют предрасположенность к появлению доброкачественных и злокачественных образований мезенхимального, эктодермального и эндодермального происхождения в разных органах и тканях. До 75% пациентов с САП имеют врожденную гипертрофию пигментного эпителия сетчатки глаза, а у 10–15% развиваются десмоидные опухоли. Последние, как правило, появляются чаще всего после операции на органах брюшной полости, но также могут возникнуть и спонтанно. В семьях пациентов, пораженных САП, десмоидные опухоли обнаруживаются у 25% родственников первой степени родства и даже у 8% — третьей степени родства, что может служить дополнительным признаком при идентификации синдрома. Несмотря на то, что эти опухоли редко метастазируют, они часто являются локально инвазивными, прорастают в забрюшинные органы, такие как мочеточники, крупные сосуды или в стенку кишки, что может привести к кишечной непроходимости.



Рис. 4. Семейный аденоматозный полипоз: тотальная колонэктомия
Примечание. Слизистая оболочка толстой кишки усеяна бесчисленным количеством аденом («сидячих» и на ножках), которые поражают всю длину образца.

Синдром Гарднера. Совместное проявление десмоидных опухолей с полипами желудочно-кишечного тракта, остеомами лицевых костей, а также кожные фибромы относят к синдрому Гарднера (Gardner syndrome), описанному в 1952 г., который рассматривается как вариант САП. Основанием для диагноза служит классическая триада: аденомы толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты. Нередко обнаруживаются костные аномалии (остеоомы черепа, костно-хрящевые экзостозы, кортикальное утолщение трубчатых костей), аномальный прикус. Следует отметить, что внекишечные проявления весьма вариабельны и могут развиваться до разрастания аденом в толстой кишке. Вероятность малигнизации новообразований при данном синдроме — ~100%.

У наших пациентов с синдромом Гарднера остеомы костей лица, кишечные полипы и полипы в желудке обнаружены в 12 и 16 лет. Причем у одного из них в возрасте 23 лет был диагностирован рак желудка. В семьях пациентов были указания на опухоли желудочно-кишечного тракта у родственников, от которых они умирали, но в пожилом (> 54 лет) возрасте.

Синдром Туркота. Для пациентов с САП, а также для их родственников отмечен высокий риск развития опухолей печени, в том числе гепатобластомы или гепатоцеллюлярного рака, которые могут возникать раньше полипов (в 2- и 3-летнем возрасте). Кроме того, существует опасность возникновения опухоли мозга, которая также наблюдается в раннем возрасте, до появления полипов. Гистологически это может быть медуллобластома (в 80%), пинеобластома, астроцитомы или аденома (пинеалома), или кисты шишковидной железы. Важно отметить, что у носителя синдрома возможно совместное поражение опухоли мозга и печени. Сочетание множественных аденом в толстой кишке с опухолью мозга известно как глиома-полипозный синдром, или синдром Туркота, который также классифицирован как вариант САП. Однако, несмотря на высокий риск, эти опухоли у пациентов с САП возникают редко [4, 5].

Важно отметить, что врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки глаза (ВПЭС), эпидермоидные кисты, аномалии костей и зубов, остеомы, как правило, не ассоциируют со злокачественными опухолями. Злокачественный потенциал несут в себе десмоидные, аденокортикальные опухоли, полипы двенадцатиперстной кишки и желудка, аденомы печени. Опухоли щитовидной железы, яичников, панкреатобилиарной зоны, мозга и печени при этом синдроме часто манифестируют как злокачественные [6–10].

Вместе с тем отмечены случаи сочетанного поражения раком щитовидной железы (РЩЖ) и ВПЭС. Частым компонентом САП являются доброкачественные узлы в щитовидной железе и РЩЖ, которые поражают от 2 до 11,8 и 38–79% пациен-