

Наследственные опухолевые синдромы представляют собой группу заболеваний, характеризующихся повышенным риском развития злокачественных новообразований в течение жизни. Распространенность наследственных опухолевых синдромов при разных типах образований значительно варьирует, но в среднем составляет 10-15%. Большинство наследственных опухолевых синдромов повышают риски развития злокачественных новообразований в нескольких локализациях. Клинически наследственные опухолевые синдромы имеют ряд характерных черт: молодой возраст появления опухолей, более агрессивное течение, семейный анамнез болезни.

Важным понятием в контексте наследственного рака является **пенетрантность** – вероятность развития заболевания при носительстве патогенного варианта в гене, изменения в котором предрасполагают к появлению болезни. В контексте злокачественных образований данное понятие подразумевает, что при выявлении носительства патогенного варианта в одном из исследованных генов у пациента без выявленного злокачественного образования риск появления рака в течение жизни не равен 100%. Однако выявление патогенного варианта при отсутствии опухоли позволяет изменить подходы к скринингу злокачественных образований у пациента и в некоторых случаях провести профилактические медицинские манипуляции, снижающие риск развития болезни.

Выявление патогенного или вероятно патогенного варианта при идентифицированном опухолевом образовании значительно влияет на терапевтическую тактику (предполагает использование определенных схем химиотерапии, назначение таргетной терапии) и хирургическое лечение пациента, а также является показанием к обследованию родственников первой линии (первой степени родства) больного.

Синдромы предрасположенности к полипам и раку желудочно-кишечного тракта

Синдром Линча – это один из самых частых наследственных онкологических синдромов, обуславливающий высокий риск развития рака толстой кишки, злокачественных новообразований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, головного мозга, женской репродуктивной системы. Риск развития рака толстой кишки при синдроме Линча достигает 75%. Как правило, опухоли диагностируются у пациентов в возрасте от 40 до 45 лет, что существенно раньше, чем у больных со sporadическим раком толстой кишки (средний возраст – 69 лет). Помимо колоректального рака у пациентов с синдромом Линча повышен риск развития других опухолей: эндометрия (50-71%), простаты (30%), мочевыделительной системы (25%), яичников (20%), молочной железы (18%), желудка (13%), тонкой кишки (12%) и других органов.

Наследственные полипозные синдромы характеризуются развитием множественных эпителиальных образований в желудочно-кишечном тракте, обладающих высоким риском малигнизации (риск во многих случаях достигает 100%), и развитием неоплазий других локализаций.

Семейный аденоматозный полипоз, тип 1 (семейный аденоматоз толстой кишки) характеризуется наличием большого числа (>100) тубулярных и тубулярно-ворсинчатых аденом в толстой кишке. Кроме толстой кишки, аденомы локализуются и в тонкой кишке, включая двенадцатиперстную, а также в желудке, но в гораздо меньшем количестве. Развитие колоректального рака происходит в возрасте 35-40 лет у 100% пациентов с тяжелой формой и 70% с аттенуированной формой. Риск онкологического поражения других отделов ЖКТ: двенадцатиперстная кишка 4-12%, желудок < 1%, поджелудочная железа 1,7%.

Синдром Гарднера является разновидностью семейного аденоматозного полипоза 1-го типа, для него типична триада проявлений: аденомы толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты. Вероятность малигнизации новообразований при данном синдроме – 100%.

Синдром опухоли головного мозга и полипоза кишки 2-го типа (ранее – синдром Тюрко) является разновидностью семейного аденоматозного полипоза 1-го типа и характеризуется развитием аденом и аденокарцином толстой кишки и опухолей головного мозга. Также описано развитие опухолей печени (гепатобластомы или гепатоцеллюлярного рака).

MUTYH-ассоциированный полипоз клинически сходен с аттенуированной формой APC-ассоциированного семейного аденоматозного полипоза 1-го типа и характеризуется наличием в толстой кишке наравне с аденоматозными полипами также стелющихся зубчатых аденом, гиперпластических полипов, смешанных полипов (гиперпластических и аденоматозных). Риск развития колоректального рака: 43-63%. Риск онкологического поражения других отделов ЖКТ: желудок 1%, двенадцатиперстная кишка 4%, также может развиваться рак яичников, мочевого пузыря, молочных желез, эндометрия.

Наследственный ювенильный полипоз относится к группе гамартомных полипозов. Заболевание характеризуется наличием множественных эпителиальных образований в разных отделах ЖКТ, преимущественно в толстой кишке. Отмечается высокий риск развития колоректального рака (39-68%) и злокачественных опухолей желудка, тонкой кишки и поджелудочной железы (21%), возникающих преимущественно в возрасте старше 15 лет.

Синдром наследственного смешанного полипоза характеризуется полипами толстой кишки смешанного гиперпластического, аденоматозного и иногда ювенильного типов, часто с прогрессированием в колоректальный рак.

Семейный аденоматозный полипоз, тип 4 характеризуется развитием множественных аденом толстой кишки во взрослом возрасте, часто с прогрессированием в колоректальный рак.

Синдром Коудена относится к группе гамартомных полипозов и характеризуется образованием множественных гамартом в разных органах и тканях, включая желудочно-кишечный тракт: желудок (75%), толстая кишка (66%), пищевод (66%) и двенадцатиперстная кишка (37%). Риск развития колоректального рака: 9-16%. Риск других онкологических заболеваний: рак молочной железы (25-85%), щитовидной железы (3-38%), эндометрия (5-28%), рак почки (15-34%), меланома (6%). Другими характерными клиническими проявлениями синдрома Коудена являются макроцефалия, расстройства аутистического спектра, задержка умственного развития и кожные изменения: макулярная пигментация головки полового члена, трихилемомы, ладонно-подошвенный кератоз, веррукозные папулы кожи лица.

RPS20-ассоциированный наследственный неполипозный колоректальный рак. При данном наследственном синдроме развитие неполипозного колоректального рака наблюдается в возрасте от 24 до 75 лет.

NTHL1-ассоциированный наследственный рак (наследственный аденоматозный полипоз, тип 3) характеризуется развитием множественных аденом толстой кишки, часто

с прогрессированием в колоректальный рак. Также могут встречаться карциномы, поражающие другие органы.

Наследственный синдром диффузного рака желудка и рака молочной железы – это заболевание, при котором гетерозиготные носители патогенных вариантов развития диффузного рака желудка в течение жизни составляют 70-80%. Помимо рака желудка, у 60% женщин-носительниц вариантов развивается дольковая карцинома молочной железы, а у некоторых носителей может развиваться колоректальный рак.

Синдром олигодонтии-колоректального рака характеризуется тяжелой агенезией постоянных зубов (олигодонтия), развитием колоректального рака или предраковых заболеваний разных типов.

Синдром Пейтца–Егерса относится к синдромам множественных гамартоматозных полипозов. Полипы при данном заболевании поражают все отделы желудочно-кишечного тракта. Заболевание нередко сопровождается тяжелыми осложнениями: изъязвлениями, кровотечением, кишечной инвагинацией, обструкцией. У пациентов с синдромом Пейтца-Егерса риск развития рака любой локализации в 15 раз выше, чем в общей популяции, и к 65 годам жизни составляет 93%. Рак тонкой кишки развивается у 96% пациентов, колоректальный рак – у 15-57%, рак желудка – у 24%. Другие локализации: рак молочной железы (32-54%), яичек (15%), матки (9%), шейки матки (10%), яичников (21%), легких (7-17%). Для синдрома Пейтца-Егерса характерна пигментация слизистой оболочки губ, ротовой полости, ладоней, подошв, перианальной области и влагалища.

Синдром рака с зубчатым полипозом (sessile serrated polyposis cancer syndrome) – это редкое заболевание, характеризующееся наличием множественных зубчатых полипов в толстой кишке и повышенным риском развития колоректального рака. У данной категории пациентов риск развития рака толстой кишки в течение жизни достигает 54%, также наблюдался повышенный риск развития рака поджелудочной железы.

Синдромы предрасположенности к эндокринным неоплазиям

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) – это генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое проявляется гиперплазией двух и более эндокринных желез. Для данной патологии характерна высокая степень пенетрантности, которая к 20-летнему возрасту составляет 50%, к 40 годам – 95%.

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН-1, синдром Вермера) характеризуется гиперплазией или неопластической трансформацией околощитовидных желез, нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы и опухолью аденогипофиза. Реже у пациентов возникают нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, тимуса, легких, щитовидной железы, надпочечников. Гиперплазии становятся причиной избыточного синтеза гормонов, что определяет клиническую картину заболевания.

Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (МЭН-2) характеризуется развитием медулярного рака щитовидной железы. МЭН-2 классифицируют на три подтипа: синдром Сиппла (МЭН-2А), синдром Горлина (МЭН-2В) и семейная форма медулярного рака щитовидной железы. МЭН-2А появляется как сочетание медулярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез. МЭН-2В представляет собой редкую и агрессивную форму МЭН-2, к которой относят сочетание медулярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и множественных ганглионейром слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Множественная эндокринная неоплазия 4-го типа (МЭН-4) проявляется первичным гиперпаратиреозом, аденомами гипофиза, нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и другими новообразованиями, являясь фенотипической копией синдрома МЭН-1, однако возраст манифестации и течение заболевания могут отличаться.

Синдром наследственной параганглиомы и феохромоцитомы представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся возникновением нейроэндокринных опухолей – параганглиом и феохромоцитом. Средний возраст манифестации – 40-50 лет. Феохромоцитомы и часть параганглиом синтезируют катехоламины, из-за чего возникают симпатоадреналовые кризы.

Комплекс Карнея, тип 1 (синдром Карнея, Карни-комплекс) характеризуется множественными неоплазиями, в том числе органов эндокринной системы. Для комплекса Карнея описано 12 клинических признаков: 1) лентигоноз («пятнистая пигментация») с типичной локализацией вокруг губ, на конъюнктиве, слизистой влагалища и полового члена; 2) миксома кожи или слизистых с гистологическим подтверждением; 3) миксома сердца; 4) опухоль молочной железы (миксоматоз); 5) первичная пигментная микронодулярная гиперплазия коры надпочечников с синдромом Кушинга или парадоксальное повышение кортизола в моче при тесте Лиддла; 6) соматотропинома; 7) крупноклеточная кальцифицированная опухоль клеток Сертоли или типичные кальцификаты в яичках; 8) карцинома щитовидной железы или многоузловой зоб со сниженной экзогенностью у молодых пациентов; 9) голубые невусы; 10) псаммозные меланотические шванномы; 11) внутривнутрипротоковая аденома молочной железы (двусторонняя); 12) остеохондромиксома.

Синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти характеризуется синхронным или метакронным возникновением первичного гиперпаратиреоза, оссифицирующей фибромы верхней и/или нижней челюсти, опухоли почки и/или матки. Несмотря на название синдрома, опухоли челюсти встречаются лишь в 30-40% случаев. Карцинома паращитовидных желез встречается в 10-21,6% случаев. Опухоли матки (лейомиомы, гиперплазия эндометрия, аденосаркомы, аденофибромы, множественные аденоматозные полипы) встречаются у 57,3% больных женщин. Поражение почек (гамартомы, поликистоз почек, опухоли Вильмса, аденокарциномы) встречается в 13,3% случаев.

Синдромы предрасположенности к раку почки

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) – это наследственный эктодермальный нейрокожный синдром (факоматоз), характеризующийся мультисистемным поражением кожи, костей, органа зрения, эндокринной системы и ЦНС и формированием опухолей во внутренних органах и тканях. Почти у 100% больных наблюдаются кожные проявления, к ним относятся ангиофибромы лица, суб- и периунгвальные ангиофибромы Кенена, фиброзные бляшки, «шагреновые» пятна, витилигоподобные и «кофейные» пятна, полиоз зубной эмали. Системные поражения туберозного склероза очень разнообразны и в значительной степени определяют прогноз заболевания. Судорожный синдром наблюдается у 80-92% больных, на фоне судорожного синдрома у 40-70% детей отмечают отставание развития. Психоневрологические нарушения обусловлены поражением тканей мозга, прежде всего узловатым разрастанием нейроглии (туберы) в коре, которые располагаются преимущественно субтенториально в лобных долях. Опухоли ЦНС являются ведущей причиной смерти при данном заболевании. Важным признаком поражения глаз являются одно- или двусторонние гамартомы (факомы) сетчатки, обнаруживаемые у 50% больных. Патология сердечно-сосудистой системы проявляется,

прежде всего, развитием рабдомиом сердца (в 30-60% случаев). Патология почек является второй ведущей причиной летальности при туберозном склерозе. Примерно у 80% детей (усредненный возраст 10,5 года) выявляют доброкачественные опухоли почек. Злокачественные опухоли почек выявляют примерно в 4% случаев, превалирует одностороннее поражение.

Опухоль Вильмса (нефробластома, аденосаркома почки, эмбриональная нефрома) – это врожденная эмбриональная злокачественная опухоль почки у детей, выявляется преимущественно в возрасте 1-6 лет. Боль в животе – наиболее частый начальный симптом (30-40%), за ним следуют гипертония (25%) и гематурия (12-25%). До 1/3 пациентов с нефробластомой имеют пороки развития, такие как аниридия, гемигипертрофия, пороки развития мочеполовой системы, пороки развития костно-мышечной системы.

Синдром Перлмана – это наследственное заболевание, которое характеризуется большим весом при рождении, мышечной гипотонией, органомегалией, лицевым дисморфизмом, почечными аномалиями (нефромегалия и гидронефроз), а также задержкой психомоторного развития. Синдром Перлмана связан с высоким риском развития опухоли Вильмса, частота которой составляет 64%. У этих детей опухоль диагностируется в более раннем возрасте по сравнению со спорадическими случаями (до 2 лет и 3-4 года, соответственно), наблюдается высокая частота двусторонних опухолей (55%).

Синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром, цереброретинальный ангиоматоз) – это наследственный факоматоз, характеризующийся образованием доброкачественных или злокачественных сосудистых и кистозных опухолей в тканях нервной системы, включая головной и спинной мозг, внутреннее ухо, орган зрения, в висцеральных органах (почки, надпочечники, поджелудочная железа), придатках яичка и широкой связке матки. Наиболее часто встречаются гемангиобластома сетчатки (ретиальная ангиома или гемангиома), гемангиобластома головного и спинного мозга, почечно-клеточный рак, кисты почек, феохромоцитомы. Болезнь фон Гиппеля-Линдау – наиболее распространенная причина наследственного рака почки. Почечно-клеточная карцинома встречается примерно у 70% пациентов.

Наследственная папиллярная почечно-клеточная карцинома характеризуется развитием двустороннего мультифокального папиллярного рака почки I-го типа. Это медленно прогрессирующая опухоль почки с относительно благоприятным прогнозом.

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак характеризуется риском развития лейомиомы кожи (практически у всех пациентов к 40 годам) и лейомиомы матки (у женщин к 30 годам, диапазон 17-52 года; реже развиваются лейомиосаркомы), а также агрессивной формы почечно-клеточного рака типа II (у 20% пациентов). Из-за агрессивной и инфильтративной природы опухоли рекомендуется раннее хирургическое вмешательство.

Синдром Берта-Хога-Дьюба (синдром Хорнштейна-Кникенберга) характеризуется развитием множественных доброкачественных опухолей кожи – фиброфолликулом (80% случаев), которые локализуются чаще всего на лице, шее, верхней части туловища. С той же частотой у пациентов встречаются легочные кисты, которые заполнены воздухом. Со временем количество и диаметр кист увеличиваются, что создает риск спонтанного пневмоторакса. Около 20% случаев синдрома протекают с развитием рака почки, который представлен хромофобной или гибридной хромофобно-онкоцитарной карциномой почки.

Факоматозы и нейрокутаные синдромы

Нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена, периферический нейрофиброматоз) – это полисиндромное прогрессирующее наследственное заболевание, характеризующееся сочетанным поражением центральной и периферической нервной системы, органа зрения, кожи, опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы. Заболевание чаще всего проявляется в виде множественных нейрофибром по ходу периферических нервов. Склонность к злокачественному перерождению нейрофибром отмечается у 3-15% пациентов. Поражение ЦНС при нейрофиброматозе 1-го типа характеризуется появлением астроцитом, менингиом, эпендимом, шванном, нейролеммом и т. д. Возможно развитие феохромоцитомы. Офтальмологические проявления включают меланоцитарные гамартомы радужной оболочки и глиому зрительного нерва. Типично появление на коже пятен цвета «кофе с молоком».

Вестибулярный шванноматоз (нейрофиброматоз 2-го типа, центральный нейрофиброматоз) характеризуется развитием множественных доброкачественных опухолей – шванном, которые поражают преимущественно вестибулярный нерв, а также черепные, спинномозговые и периферические/кожные нервы. Двусторонние вестибулярные шванномы признаны абсолютным диагностическим критерием заболевания, они возникают у 95% больных, сопровождаются нарушением слуха, манифестируют в возрасте 18-24 лет, хотя могут проявляться и позже (в 60-70 лет). Потеря слуха является характерным симптомом у 60% взрослых и 30% детей с нейрофиброматозом 2-го типа, часто она двухсторонняя. Также опухоли могут привести к вестибулярной дисфункции, параличу лицевого нерва, нарушению походки, болям и судорогам, существует риск ранней смерти от сдавления ствола головного мозга. Также часто встречаются менингиомы (80% пациентов), эпендимомы (20-35% случаев). Наблюдаются офтальмологические проявления, включая катаракту, гамартомы сетчатки и эпиретинальные мембраны. Кожные проявления могут предшествовать вестибулярным шванномам на несколько лет и представлены нейрофибромами и пятнами цвета «кофе с молоком».

Шванноматоз – это группа наследственных заболеваний, проявляющихся множественными новообразованиями периферической и центральной нервной системы (шванномами) без сопутствующего поражения вестибулярного нерва. Шванномы обычно поражают спинной мозг (74%) и периферические нервы (89% случаев). Шванномы черепных нервов встречаются редко и при первичном появлении чаще всего поражают тройничный нерв (8% случаев). Пациенты чаще всего жалуются на хроническую боль (в 46% случаев) или на наличие опухолевидного образования (в 27% случаев). Липомы и ангиолипомы, встречаются у 11% и 3% пациентов, соответственно. Менингиомы встречаются у 5% пациентов. Риск злокачественного новообразования низкий.

Синдромы предрасположенности к саркомам и опухолям мягких тканей

Синдром множественных экзостозов (множественная экзостозная болезнь, экзостозная хондродисплазия) – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся образованием многочисленных доброкачественных костно-хрящевых экзостозов (остеохондром) в зонах роста костей, что приводит к деформациям конечностей, ограничению движений и потенциально может переродиться в злокачественную опухоль (хондросаркому). Как правило, заболевание манифестирует до 4 лет в виде множественных остеохондром, развивающихся преимущественно в области метафизов и диафизов длинных трубчатых костей, в том числе ребер, значительно реже в патологический процесс вовлекаются лопатки, позвонки, кости таза и основания черепа.

Увеличение количества экзостозов наблюдается в периоды активного роста ребенка и завершается после 18 лет. Число экзостозов колеблется от единичных до сотен. Размеры экзостозов варьируют от маленькой горошины до величины яблока и головы ребенка. Рост костно-хрящевых образований приводит к деформации кости и развитию вторичных изменений в соседних костях. Также наблюдается сдавливание экзостозами сосудов, нервов и других анатомических образований. Риск трансформации в хондросаркому составляет до 10%.

Синдром Ли-Фраумени (наследственный TP53-ассоциированный опухолевый синдром) – это редкий наследственный синдром, характеризующийся возникновением мягкотканых и остеогенных сарком, одно- и двустороннего рака молочной железы, опухолей головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиобластомы), аденокортикального рака, гемобластозов и других злокачественных новообразований. У 50% пациентов с синдромом Ли-Фраумени хотя бы одно злокачественное новообразование разовьется к 30-35 годам, а более чем у 80% – к 60 годам. Кроме того, пациенты с синдромом Ли-Фраумени подвергаются повышенному риску развития первично-множественных опухолей. Диагноз устанавливается по критериям Шомпрет.

Синдром Ротмунда-Томсона (врожденная пойкилодермия) – это наследственный синдром, первые признаки которого проявляются к 3-6 месяцу жизни ребенка. Эритематозные пятна, особенно выраженные на лице, шее, ушных раковинах, ягодицах, дорсальных поверхностях кистей и стоп, постепенно подвергаются обратному развитию, формируя участки сетчатой гиперпигментации и депигментации с телеангиэктазиями (пойкилодермия), развиваются атрофические полосы, расширяются сосуды. Примерно у половины больных в возрасте 4-7 лет формируется двусторонняя катаракта, почти всегда приводящая к слепоте. К другим проявлениям заболевания относятся низкорослость, различные скелетные аномалии, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, предрасположенность к злокачественным новообразованиям, особенно к остеосаркоме (32% случаев). Имеются симптомы преждевременного старения, сходные с синдромом Вернера. Данное заболевание относится к RecQ-ассоциированным прогероидным синдромам.

Синдром Вернера (прогерия взрослых) относится к наследственным RecQ-ассоциированным прогероидным синдромам. Заболевание манифестирует в возрасте 15-30 лет. Первый характерный признак – отсутствие пубертатного скачка роста и относительно низкий рост по сравнению со средней нормой для взрослого человека. Характерны маскообразное лицо, клювовидный нос и выступающий подбородок. На третьем десятке жизни отмечается появление седых волос, алопеция, развиваются катаракта и гипогонадизм. В молодом возрасте развиваются заболевания, которые обычно наблюдаются у пожилых людей: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет. Риск развития злокачественных новообразований при синдроме Вернера в 54 раза выше по сравнению с общей популяцией. До 50% зарегистрированных злокачественных новообразований составляют саркомы мягких тканей – рабдомиосаркома, злокачественная фибринозная гистиоцитома, лейомиосаркома и саркомы верхних конечностей.

Наследственная ретинобластома – это злокачественное новообразование, развивающееся в сетчатке глаза. Средний возраст на момент первичной диагностики заболевания – 1,5 года. Первый и наиболее характерный клинический признак заболевания – лейкокория (симптом «кошачьего глаза»), проявляющаяся феноменом беловато-желтого свечения зрачка вследствие отражения света от поверхности опухоли в стекловидном теле. Другими частыми проявлениями заболевания являются косоглазие, ослабление прямой реакции на свет, раздражение глазного яблока, гифема, изменение

цвета радужной оболочки и др. Опухоль развивается быстро, в результате распространения по глазной орбите и зрительному нерву происходит образование метастазов в центральной нервной системе и отдаленных органах. Для наследственных форм ретинобластомы характерны ранняя манифестация, билатеральность, мультифокальность поражения, положительный семейный анамнез. Заболевание может развиваться как одновременно в обоих глазах, так и метастатично.

Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям – это наследственный синдром, который характеризуется появлением в младенчестве, детстве или молодом возрасте различных низкодифференцированных опухолей. Пик заболеваемости приходится на возраст до года. Злокачественные рабдоидные опухоли могут возникать практически в любой части организма, часто – в центральной нервной системе (атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль ЦНС, при этом более 50% случаев приходится на расположение в мозжечке). Другие возможные локализации: голова и шея, печень, мочевого пузыря, средостение, таз, почки, яичники, сердце. Все опухоли очень агрессивны. У взрослых людей с данным синдромом повышен риск развития шванном.

Диафизарный медуллярный стеноз со злокачественной фиброзной гистиоцитомой – это наследственный синдром, который характеризуется патологическими переломами вследствие аномального роста кортикального слоя и диафизарного медуллярного стеноза. Переломы плохо заживают, наблюдается прогрессирующее искривление нижних конечностей. В двух семьях у пациентов также наблюдалась пояснично-конечностная миопатия с мышечной слабостью и атрофией. Примерно у 35% пациентов развивается агрессивная форма саркомы костей (злокачественная фиброзная гистиоцитома или остеосаркома).

Синдромы предрасположенности к гематологическим злокачественным новообразованиям

Анемия Фанкони – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся геномной нестабильностью, врожденными аномалиями развития, нарушением гемопоэза (прогрессирующая панцитопения) и высоким риском развития онкогематологических заболеваний (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз) и солидных опухолей (плоскоклеточный рак головы и шеи, гинекологических органов, рак печени, пищевода, молочной железы, простаты, желудочно-кишечного тракта и опухоли головного мозга). У 60-75% больных также встречаются врожденные дефекты развития.

Наследственный рак, ассоциированный с генами теломерного комплекса. Онкогенные синдромы могут быть связаны как с укорочением теломер, так и с поддержанием длины/удлинением теломер. ***Легочный фиброз и/или синдром недостаточности костного мозга, связанный с теломерами, типы 1 и 8*** характеризуется легочным фиброзом с началом во взрослом возрасте, гепатопульмональным синдромом и повышенным риском развития апластической анемии, миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза и плоскоклеточного рака. ***Синдром предрасположенности к опухолям, тип 3*** характеризуется повышенным риском развития новообразований из эпителиальных, мезенхимальных и нейрональных тканей, а также клональных гемопоэтических синдромов. ***Врожденный дискератоз*** (синдром Цинссера-Энгмена-Коула) связан с укорочением теломер из-за патогенных вариантов генов субъединиц теломеразного комплекса. Данное заболевание характеризуется триадой симптомов: дистрофией ногтей, закупоркой слезных канальцев и лейкоплакией слизистых оболочек, которые проявляются на фоне апластической анемии. Апластическая анемия встречается

у 85% больных. Пациенты с этим заболеванием представляют собой группу высокого риска по развитию лейкозов и солидных опухолей.

Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) характеризуется атаксией вследствие мозжечковой дегенерации, телеангиэктазиями на бульбарной конъюнктиве и на коже, тяжелым иммунодефицитом и предрасположенностью к онкологическим заболеваниям (лимфомы, лейкозы, солидные опухоли).

Синдром Блума характеризуется геномной нестабильностью, низкорослостью, иммунодефицитом с рецидивирующими инфекционными осложнениями, светочувствительными изменениями кожи, высокой предрасположенностью к злокачественным новообразованиям (лимфомы, лейкозы, солидные опухоли).

Синдром Ниймегена проявляется врожденными аномалиями развития, микроцефалией, иммунодефицитом с рецидивирующими инфекционными осложнениями, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии и склонностью к злокачественным новообразованиям (лимфомы, лейкозы, солидные опухоли).

Синдром Вискотта-Олдрича характеризуется тромбоцитопенией, экземой и комбинированным первичным иммунодефицитом с инфекционными, аутоиммунными и онкологическими проявлениями. Среди аутоиммунных проявлений наиболее часто встречаются гемолитическая анемия, васкулиты и поражение почек. Большинство опухолей имеют лимфоидное происхождение.

Синдром Швахмана-Даймонда, тип 1 характеризуется недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, нейтропенией, нарушением хемотаксиса нейтрофилов, апластической анемией, тромбоцитопенией, метафизарной дисплазией, задержкой физического развития.

Семейная тромбоцитопения/тромбоцитопатия с предрасположенностью к развитию острого миелоидного лейкоза характеризуется тромбоцитопенией, повышенной кровоточивостью, повышенным риском развития гемобластозов (миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз).

Наследственный синдром предрасположенности к миелоидным новообразованиям характеризуется предрасположенностью к развитию миелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, лимфом.

Острый миелоидный лейкоз с вариантами в гене СЕВРА характеризуется высокой частотой рецидивов (до 90%), однако у пациентов с герминальными вариантами в гене СЕВРА отмечается более благоприятный отдаленный исход с 10-летней выживаемостью 67%.

Синдромы предрасположенности к раку молочной железы и яичников (наследственный рак, ассоциированный с генами гомологической рекомбинации)

Нарушение репарации ДНК является одним из ключевых механизмов канцерогенеза. При наследственном раке, ассоциированном с генами гомологической рекомбинации (HRR), значительно повышается риск развития злокачественных новообразований разных локализаций. Варианты в генах BRCA1 и BRCA2 ассоциированы с синдромом наследственного рака молочной железы и рака яичников. Наличие патогенных вариантов в этих генах приводит к значительному увеличению риска развития рака молочной

железы и рака яичников (в 7 и 25 раз соответственно) по сравнению с уровнем риска в общей популяции. Рак молочной железы характеризуется ранним возрастом манифестации заболевания, высокой встречаемостью билатерального рака, тройного негативного подтипа, развитием рака груди у мужчин, высокой встречаемостью рака яичников, рака маточных труб и первичного рака брюшины. Также варианты в генах BRCA1/2 предрасполагают к развитию рака поджелудочной железы. Варианты в гене BRCA2 ассоциированы с развитием рака предстательной железы, глиобластомы, медуллобластомы и опухоли Вильмса. Варианты в других генах гомологической рекомбинации также ассоциированы с повышенным риском онкопатологии.

Синдромы предрасположенности к раку кожи и меланоме

Пигментная ксеродерма – это наследственное заболевание, которое характеризуется повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению и крайне высоким риском возникновения рака кожи и меланомы на открытых участках тела. У 75% пациентов заболевание манифестирует в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. При рождении кожа у детей с пигментной ксеродермой вначале имеет нормальный вид. В возрасте двух и более лет можно наблюдать пигментные высыпания по типу веснушек или лентиго. В дальнейшем в этих зонах формируется картина атрофических изменений кожи. В 80% случаев одновременно наблюдается поражение органов зрения: светобоязнь, кератоконъюнктивит, эктропион, блефарит, изъязвление слизистой оболочки век и прочее. В дальнейшем происходит развитие доброкачественных (папилломы, кератоакантомы, ангиомы, ангиомиомы, фибромы) и злокачественных опухолей кожи. У пациентов с пигментной ксеродермой риск развития немеланоцитарного рака кожи в течение жизни в 10 000 раз выше, чем в общей популяции, а риск развития меланомы в 2000 раз выше. Средний возраст манифестации рака кожи составляет 9 лет (возрастной диапазон 1-32 года) для немеланоцитарного рака кожи и 22 года для меланомы (возрастной диапазон 2-47 лет). Некоторые формы заболевания сопровождаются поражением центральной нервной системы.

Синдром Горлина-Гольца (синдром базальноклеточного невуса) – это наследственный синдром, который характеризуется нарушением эмбриогенеза в виде скелетных, офтальмологических, неврологических и других аномалий развития, а также предрасположенностью к развитию первично-множественного базальноклеточного рака кожи (БКРК) и медуллобластомы. БКРК может развиваться с двухлетнего возраста, но в среднем проявляется к 20 годам. Риск развития БКРК в течение жизни достигает 90%, при этом количество опухолевых образований может варьировать от нескольких единиц до нескольких тысяч. В 75-90% случаев также наблюдаются пороки развития.

Синдром семейных атипичных невусов и меланомы представляет собой наследственное заболевание кожи с наличием множественных атипичных невусов, что ассоциировано с повышенным риском развития меланомы кожи. Атипичные невусы возникают в раннем детстве и продолжают развиваться на протяжении всей дальнейшей жизни. У 60% пациентов с данным синдромом к 80 годам жизни развивается меланома. Также повышен риск развития рака поджелудочной железы.

Синдром Фергюсона-Смита (множественные самозаживающие эпителиомы) – это наследственный синдром, для которого характерно появление десятков или сотен обычных кратероформных кератоакантом. Чаще всего опухолевые элементы появляются на участках кожи, подверженных инсоляции: лицо и конечности. Атипичные кератоакантомы спонтанно разрешаются только в 20% случаев, у 19-20% больных они трансформируются в плоскоклеточный рак.

Синдром Брука-Шпиглера – это наследственный синдром, который характеризуется наличием различных опухолей придаточного аппарата кожи, включая множественные цилиндромы, трихоэпителиомы, спираденомы и спираденоцилиндромы. Заболевание чаще всего манифестирует на втором или третьем десятилетии жизни. Малигнизация новообразований придатков кожи при синдроме Брука-Шпиглера наблюдается у 10% пациентов, чаще – в базальноклеточный рак.

RAS-патии (синдромы нарушения развития с онкологическим риском)

Синдром Нунан – это наследственное мультисистемное заболевание из группы RAS-патий. Пациенты характеризуются низким ростом, типичными чертами лица, врожденными пороками сердца, кардиомиопатией и повышенным риском развития новообразований в детстве. До 50-80% пациентов с синдромом Нунан имеют заболевания сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца и/или гипертрофическую кардиомиопатию). Пациенты с синдромом Нунан подвержены повышенному риску развития некоторых видов онкологических заболеваний: нейробластомы, эмбриональной рабдомиосаркомы, ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, низкодифференцированной глиомы.

Синдром Легиуса – это наследственный синдром, который имеет некоторое сходство с нейрофиброматозом 1 типа. Характерные кожные проявления: пятна цвета «кофе с молоком» и пятна типа «веснушчатые грозди» в кожных складках (особенно подмышечные впадины и паховые складки). В отличие от нейрофиброматоза 1 типа для синдрома Легиуса не характерны узелки Лиша, опухоли зрительной системы, аномалии развития скелетной системы. Данные о наличии нейрофибром противоречивы. Опухолевые заболевания выявляются редко (острая монобластная лейкемия, рак молочной железы, шваннома и др.).

Синдром Костелло – это наследственный синдром с характерными лицевыми дисморфиями. Как и при других RAS-патиях, при синдроме Костелло высока частота сердечных аномалий, в особенности гипертрофической кардиомиопатии, аномалий строения клапанного аппарата, дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок и аритмий. Несмотря на нормальную для гестационного возраста массу тела при рождении, физическое развитие чаще нарушено вследствие сложностей с кормлением в грудничковом возрасте и гастроинтестинальных проблем – нарушений моторики кишечника, частых запоров. Характерны такие кожные проявления, как мягкая тонкая кожа с повышенной складчатостью. Другим отличительным признаком синдрома Костелло является предрасположенность пациентов к папилломатозу кожи, который можно наблюдать в 72% случаев. К наиболее частым опухолевым заболеваниям относятся рабдомиосаркома (в том числе эмбриональная), нейробластома и карциномы переходного эпителия (чаще всего мочевого пузыря).

Кардио-фацио-кожный синдром – это наследственный синдром, клинические проявления которого сходны с таковыми при синдромах Нунан и Костелло. При рождении заметна макроцефалия, редкие вьющиеся волосы, редкие брови и ресницы, гиперкератоз, ихтиоз, гемангиомы и множественные невусы, с возрастом увеличивающиеся в числе. К кардиологическим нарушениям относятся стеноз клапана легочной артерии, дефекты перегородки и гипертрофическая кардиомиопатия. Как и при синдроме Костелло, задержка физического развития при КФКС в первых месяцах жизни связана с нарушениями желудочно-кишечного тракта. Пациенты с КФКС имеют наименьшую (по сравнению с другими RAS-патиями) предрасположенность к опухолевым заболеваниям. С наибольшей частотой встречаются острая лимфобластная лейкемия, неходжкинская лимфома, гепатобластома и рабдомиосаркома.

Другие RAS-патии, включенные в данную панель: Нунан-подобный синдром; Нунан-подобный синдром с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом или без него; генитопателлярный синдром и синдром Сэя-Барбера-Бисекера-Янга-Симпсона или SBBYS; синдром Нунан и аденокарцинома легких; синдром капиллярной и артериовенозной мальформации; Нунан-подобный синдром с выпадением волос в фазе анагена; нарушение интеллектуального развития, аутосомно-доминантное, тип 5.

Прочие синдромы с уникальными опухолевыми спектрами (наследственный панкреатит, наследственная ГИСО, синдром Хаддад и другие)

Наследственный панкреатит – это генетически детерминированное заболевание, которое встречается у 1-10% взрослых пациентов с хроническим панкреатитом и более чем у 50% больных хроническим панкреатитом детского возраста. Является клинически и генетически гетерогенным. Характеризуется повторными эпизодами острого панкреатита с тенденцией к последующей хронизации процесса и ассоциирован с повышенным риском развития рака поджелудочной железы.

Наследственная гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО, GIST) – это заболевание, которое ассоциировано с развитием саркомы желудочно-кишечного тракта. 70% ГИСО развиваются в желудке, 20% – в тонкой кишке и менее 10% – в пищеводе, толстой кишке и прямой кишке. ГИСО встречаются преимущественно у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, но в редких случаях могут наблюдаться и у более молодых людей.

Синдром DICER1 – это наследственное заболевание, которое характеризуется прогрессирующим развитием доброкачественных и злокачественных образований преимущественно в детском и молодом возрасте: новообразования в легких, почках, щитовидной железе и яичниках.

Синдром Хаддад представляет собой редкое наследственное заболевание, характеризующееся сочетанием синдрома врожденной центральной гиповентиляции (СЦГВ или «синдром проклятия Ундины») и болезни Гиршпрунга. Болезнь Гиршпрунга (врожденный мегаколон, врожденный аганглиоз кишечника) сопровождается примерно 16-20% случаев СЦГВ, характеризуется упорными запорами и/или кишечной непроходимостью вследствие наличия в концевом отделе толстой кишки аганглиозного сегмента различной протяженности и расширения ободочной кишки. У некоторых пациентов описаны опухоли невральноего происхождения (нейробластомы, ганглионевромы и ганглионейробластомы). Риск опухолей составляет примерно 5-6%, при этом нейробластомы встречаются преимущественно у детей до 2-летнего возраста, в то время как ганглионевромы появляются позднее.

Семейная множественная менингиома. Менингиомы, как правило, представляют собой медленно растущие доброкачественные неинвазивные экстрацеребральные опухоли твердой мозговой оболочки. В 20% случаев менингиомы, которые изначально оценивали как гистологически доброкачественные, в дальнейшем проявляют признаки злокачественности. Множественные менингиомы составляют 1-19% всех случаев. Это заболевание чаще встречается у пациентов старших возрастных групп (от 55 лет). Количество менингиом у одного пациента может быть от 2-5 до 50 и более, с расположением супратенториально, инфратенториально и на протяжении спинномозгового канала. Клиническая симптоматика множественных менингиом характеризуется очаговой или общемозговой симптоматикой. Наличие множественных менингиом негативно влияет на прогноз заболевания.

Наследственная предрасположенность к нейробластоме. Нейробластома – это наиболее распространенная экстракраниальная опухоль у детей. Средний возраст дебюта заболевания – 18 месяцев. Анатомическая локализация нейробластом достаточно разнообразна: 50% в надпочечниках, в пара- и превертебральных симпатических ганглиях и параганглиях (5% в цервикальных, 15% в торакальных, 25% – в ретроперитонеальных и 5% – в тазовых). Нейробластому отличает ряд уникальных черт: способность к спонтанной регрессии у детей младше 12 месяцев даже с отдаленными метастазами, к дифференцировке (созревание в ганглионеврому) у детей после первого года жизни и к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию. Одной из принципиально важных проблем является сложность прогнозирования. Среди нейробластом наиболее часто регистрируются спорадические формы заболевания, однако в 1-2% встречаются наследственные формы новообразования с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. Селективный ингибитор ALK признан высокоэффективным и безопасным при рецидивирующей/рефрактерной нейробластоме высокого риска, вызванной ALK.

HOXB13-наследственный рак предстательной железы характеризуется более ранним началом (по сравнению с ненаследственной формой), а также более агрессивным течением (начало заболевания до 55 лет, высокий балл по шкале Глисона и повышенный риск биохимического рецидива). При наличии варианта p.Gly84Glu (p.G84E) в гене HOXB13 риск развития рака простаты составляет от 33%.

Синдром Хауэла-Эванса (тилоз/подошвенный кератоз с раком пищевода) – это редкое заболевание, которое проявляется значительным утолщением кожи ладоней и подошв (гиперкератозом). Данное заболевание связано с высоким риском возникновения рака пищевода (95% пациентов заболеют раком пищевода к 65 годам).

Синдром семейной кожной телеангиэктазии и предрасположенности к раку ротоглотки характеризуется развитием кожных телеангиэктазий в младенческом возрасте и сопровождаются очаговой алопецией на пораженных участках кожи и незначительными аномалиями зубов и ногтей. У пациентов повышен риск развития рака ротоглотки, а также сообщалось о других злокачественных новообразованиях.