
Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	6
Редактор	7
Авторский коллектив	7
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. Эпидемиология сарком костей и мягких тканей (<i>Филип Дж. Лупо, Логан Дж. Спектор, Шуйлер О'Брайен, Джошуа Д. Шиффман, Симона Хеттмер</i>)	12
Глава 2. Патологическая анатомия и биологические свойства сарком (<i>Мариэль Йохе, Джавед Хан, Эрин Рудзински</i>)	37
Глава 3. Стадирование и визуализация саркомы (<i>Карола А.С. Арндт, Андреа Феррари</i>)	68
Глава 4. Многоцентровые исследования пациентов с рабдомиосаркомами: результаты североамериканских исследований с 1967 по 1997 год (<i>Р. Беверли Рэйни, Карола А.С. Арндт, Гарольд М. Маурер</i>)	84
Глава 5. Лечение пациентов с рабдомиосаркомами (<i>Карола А.С. Арндт, Эва Косьельняк, Джанни Бизоньо</i>)	94
Глава 6. Современные подходы к терапии пациентов с саркомами мягких тканей: другие виды сарком у детей и подростков (<i>Даниэль Орбах, Шери Л. Спант, Андреа Феррари</i>)	110
Глава 7. Остеосаркома: история развития терапии (<i>Пол Мейерс</i>)	142
Глава 8. Остеосаркома — подход к терапии (<i>Стефан Билак, Мэтью Г. Кейбл, Ричард Горлик, Стефани Хекер-Нолтинг, Лео Кагер, Нейса Марина, Р. Лор Рэндалл, Джереми Уилан</i>)	147
Глава 9. Современный подход к терапии пациентов с саркомами Юинга (<i>Стивен Г. Дюбуа, Ута Дирксен</i>)	175
Глава 10. Экспериментальные модели (<i>Сюзанна А. Гати, Джанет Шипли, Чарльз Келлер, Корин М. Линардик</i>)	205
Глава 11. Стратегии разработки новых агентов для лечения детей с саркомами (<i>Эмили Г. Грингард, Бренда Дж. Вайгель</i>)	233
Глава 12. Иммуноterapia детей с саркомами (<i>Эллисон Прибнов, Карин Стратоф, Робби Г. Майзнер</i>)	260

Глава 1

Эпидемиология сарком костей и мягких тканей

Филип Дж. Лупо, Логан Дж. Спектор, Щуйлер О'Брайен,
Джошуа Д. Шиффман, Симона Хеттмер

1.1. ВВЕДЕНИЕ

Саркомы костей и мягких тканей являются относительно редкими видами рака, на долю которых в совокупности приходится примерно 19% солидных опухолей взрослых и 12% всех злокачественных новообразований у детей (Burningham et al., 2012; Ries et al., 1999). Наиболее распространенные опухоли костей — остеосаркома и саркома Юинга, в то время как саркомы мягких тканей представлены главным образом рабдомиосаркомами (РМС) и нерабдоидными саркомами. Несмотря на их относительную редкость, эти опухоли остаются одной из ведущих причин смерти от рака у лиц в возрасте до 20 лет в развитых странах и вносят значительный вклад в статистику по заболеваемости злокачественными новообразованиями (Ries et al., 1999). В связи с высокой частотой неблагоприятных исходов среди пациентов с саркомами костей и мягких тканей эти злокачественные новообразования оказывают существенное влияние на здоровье населения, измеряемое средним числом лет продуктивной жизни, потерянных из-за рака (Burningham et al., 2012). Именно поэтому очень важно выявить и описать их клиническое/биологическое состояние и этиологию. Осуществить эту задачу помогают два вида эпидемиологических исследований. При описательных исследованиях выявляют частоту таких сарком и связанные с ними показатели смертности и выживаемости в зависимости от гистологического подтипа и демографических характеристик. В аналитических исследованиях сравнивают риск развития сарком костей и мягких тканей у людей с определенными характеристиками и без них (когортные исследования) или сравнивают анамнезы людей с саркомами и без них (исследования «случай–контроль») для выявления и оценки широкого спектра возможных факторов риска, включая облучение и синдромы наследственной предрасположенности

к раку. Учет эпидемиологических данных и прогресса в молекулярной классификации этих опухолей дает более глубокое понимание роли биологии опухолей в прогрессировании заболевания и чувствительности к лучевой терапии и химиотерапии, что в конечном счете обеспечивает основу для улучшенной оценки риска развития сарком, раннего выявления опухоли и, наконец, определения стратегий индивидуальной профилактики и лечения.

1.2. ОПИСАТЕЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1.2.1. Остеосаркома

Остеосаркома у детей, подростков и молодых взрослых встречается редко во всем мире (с частотой от 4 до 7 случаев на 1 млн населения в возрасте до 25 лет) и показывает минимальную вариабельность по разным регионам мира (Mirabello et al., 2009). В США ежегодно диагностируется примерно 400 случаев остеосарком среди детей в возрасте от 0 до 19 лет, заболевание составляет около 3% общего числа случаев рака в этой возрастной группе (Ries et al., 1999; Howlader et al., 2015).

Общий показатель развития остеосаркомы в США составляет 5,3 случая на 1 млн детей в возрасте 0–19 лет (Howlader et al., 2015), но в нем не учитывается существенная вариабельность заболеваемости этой опухолью по возрасту (рис. 1.1). Примечательно, что остеосаркома очень редко встречается в раннем детстве, но имеет заметный пик заболеваемости в подростковом возрасте. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, и, что

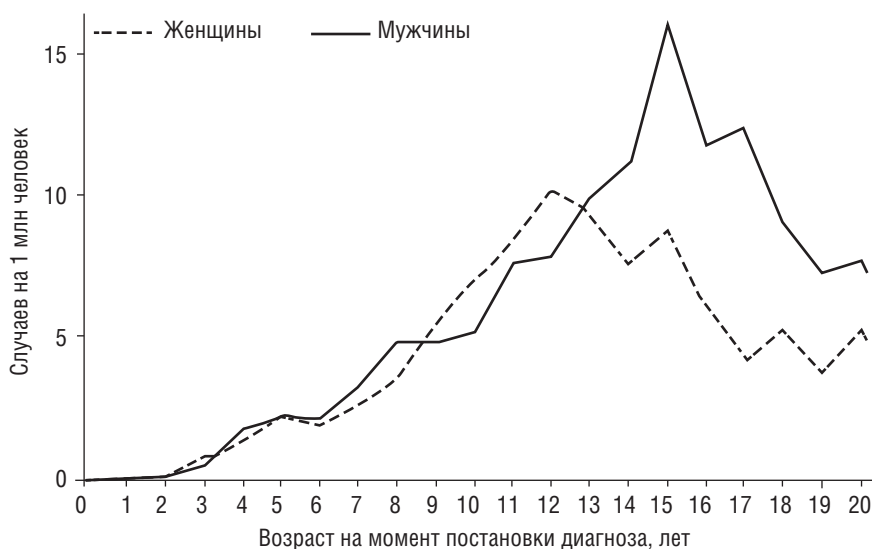


Рис. 1.1. Заболеваемость остеосаркомой в разбивке по возрасту и полу (SEER 2000–2012)

интересно, пик заболеваемости у женщин наступает на 2 года раньше, чем у мужчин. Среди молодых людей (20–24 года) болезнь выявляют чаще, но реже, чем на пике (Wu et al., 2003). Заболеваемость остеосаркомой, по данным программы «Наблюдение, эпидемиология и исходы злокачественных новообразований» (SEER), возростала на 1,6% в год в период с 1975 по 1993 г., но оставалась стабильной в период с 1994 по 2012 г. (Ries et al., 1999). Остеосаркома имеет характерную гистологическую картину опухоли, причем почти 80% случаев остеосарком приходится на длинные кости нижних конечностей и только около 5% — на осевой скелет (Ries et al., 1999).

1.2.2. Саркома Юинга

Заболеваемость саркомой Юинга составляет 1 случай на 1 млн для всех возрастных групп и увеличивается до 3 случаев на 1 млн у лиц в возрасте до 20 лет. Оценки варьируют, но примерно 80–90% заболевших саркомой Юинга — люди в возрасте до 24 лет (Cotterill et al., 2000). По этой причине саркома Юинга в основном считается детским раком, хотя она может встречаться и у взрослых. Наиболее распространенной первичной локализацией саркомы Юинга являются таз и нижние конечности (Cotterill et al., 2000). Мужчины имеют несколько более высокий риск развития саркомы Юинга по сравнению с женщинами. Заболеваемость саркомой Юинга также значительно варьирует в зависимости от расы. Чаще болеют представители европеоидной расы, за ними следуют азиаты/жители тихоокеанских островов и афроамериканцы с показателями заболеваемости 0,155; 0,082 и 0,017 на 100 тыс. человек соответственно (рис. 1.2) (Jawad et al., 2009). Тот факт,

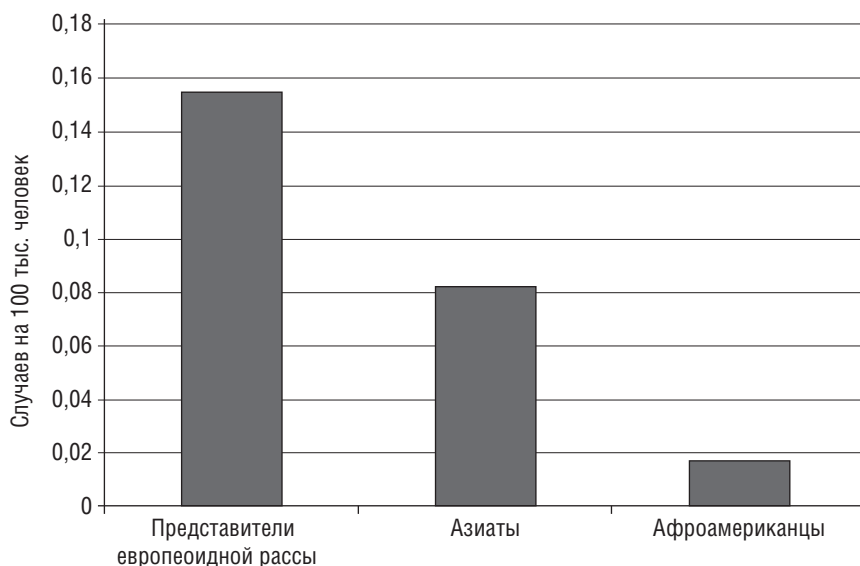


Рис. 1.2. Распространенность саркомы Юинга в зависимости от расы (Jawad et al., 2009)

что представители европеоидной расы в 9 раз чаще заболевают саркомой Юинга по сравнению с афроамериканцами, является очень важным наблюдением. В популяциях по всему миру представители европеоидной расы демонстрируют самые высокие показатели заболеваемости. Кроме того, лица африканского происхождения на разных континентах по-прежнему заболевают саркомой Юинга реже, а это свидетельствует о том, что расовые различия в заболеваемости обусловлены различиями в генетике (Jawad et al., 2009; Fraumeni and Glass, 1970).

1.2.3. Рабдомиосаркома

Рабдомиосаркома — наиболее распространенная саркома мягких тканей у детей и подростков с общим показателем заболеваемости 4,5 случая на 1 млн населения в возрасте до 20 лет. В США это составляет примерно 350 новых случаев заболевания в год. В то время как случаи развития РМС у взрослых составляют 40% всех диагнозов РМС, эти опухоли считаются редкими у взрослых и часто характеризуются другим гистологическим подтипом (плеоморфным) (Sultan et al., 2009). На самом деле информация о клинических и биологических характеристиках РМС у взрослых очень ограничена. В этой области не проводилось крупных, многоцентровых исследований, и были опубликованы только отчеты отдельных учреждений.

Основываясь на данных программы SEER, мы знаем, что частота РМС различается как по возрасту, так и по гистологии (рис. 1.3). В частности, возникновение эмбриональных РМС (эРМС) имеет бимодальный пик, причем каждый пик приходится на основные периоды развития (то есть ранее



Рис. 1.3. Заболеваемость рабдомиосаркомой по возрасту и гистологическому варианту (SEER, 1975–2011)

развитие и половое созревание). Такого не наблюдается при альвеолярной РМС (аРМС), где частота развития остается постоянной на протяжении всего детства и подросткового возраста. Используя данные SEER, Ognjanovic и соавт. (2009) сообщают, что заболеваемость эРМС за период с 1975 по 2005 г. оставалась относительно стабильной. Однако за тот же период наблюдался значительный рост заболеваемости аРМС [ежегодное процентное изменение (ЕПИ) = 4,209 с доверительным интервалом (ДИ) 2,60–5,82]. Авторы отмечают, что это может быть связано с изменениями диагностических критериев с течением времени. Существуют также различия в заболеваемости в зависимости от пола. Мужчины имели более высокую частоту РМС по сравнению с женщинами, но этот перевес наблюдался в основном среди пациентов с диагнозом эРМС (соотношение мужчин и женщин – 1,51; 95% ДИ 1,27–1,80). В целом не было никаких заметных различий в заболеваемости по расе/этнической принадлежности. Эти показатели согласуются с данными исследования, объединенными в канцер-регистре по пяти штатам (Калифорния, Миннесота, Нью-Йорк, Техас и Вашингтон), что показало отсутствие существенных различий в риске развития РМС по родительской расе (Chow et al., 2010). Единственным исключением является риск РМС у потомства, который был значительно ниже, когда оба родителя относились к испаноязычной этнической группе [отношение шансов (ОШ) 0,65; 95% ДИ 0,48–0,88].

1.2.4. Саркомы мягких тканей – нерабдоидные саркомы

Частота заболеваемости нерабдоидными саркомами мягких тканей (нерабдоидными саркомами) колеблется от 1,8 до 5,0 на 100 тыс. человек в год (Gustafson, 1994; Levi et al., 1999; Ross et al., 1993; Storm, 1994; Toro et al., 2006; Zahm and Fraumeni Jr., 1997). Различия в показателях заболеваемости между странами [например, 1,8 на 100 тыс. в Швеции (Gustafson, 1994) и 4–5 на 100 тыс. в США (Toro et al., 2006; Zahm and Fraumeni Jr., 1997)], вероятно, обусловлены расовыми различиями, противоречивыми показателями заболеваемости саркомой Капоши и изменениями в диагностике патологии. В ряде случаев зафиксировано увеличение заболеваемости саркомами мягких тканей с течением времени (Toro et al., 2006; Zahm and Fraumeni Jr., 1997; Lahat et al., 2008), что, вероятно, объясняется совершенствованием систем регистрации пациентов и диагностических возможностей, а также заметным ростом заболеваемости саркомой Капоши (с 0,5 на 100 тыс. в 1975 г. до 3,3 на 100 тыс.) во время эпидемии ВИЧ/СПИДа конца 1980-х – начала 1990-х годов (Eltom et al., 2002). Показатели ежегодной заболеваемости конкретными подтипами нерабдоидными саркомами в общей популяции приведены в табл. 1.1 (Toro et al., 2006; UK CR 2008–2010).

Умеренный пик заболеваемости нерабдоидными саркомами наблюдается среди детей в возрасте до 5 лет, а примерно в 60 лет наблюдается повышенный

Таблица 1.1. Показатели заболеваемости конкретными подтипами нерабдоидной саркомы в год

Нерабдоидные саркомы	Ежегодный показатель заболеваемости на 100 тыс. человек
ГИСО	0,68
Лейомиосаркома	0,81–1,23
Липосаркома	0,59–0,62
Синовиальная саркома	0,11–0,13
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	0,12–0,19
Фибросаркома	0,18–0,65
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	0,88
Саркома без дополнительного уточнения	0,65–0,85

Примечание: ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль.

пик заболеваемости (Burningham et al., 2012; Wibmer et al., 2010). Средний возраст постановки диагноза составляет 58 лет, а средний возраст смерти – 65 лет (Burningham et al., 2012). Однако на саркомы мягких тканей (СМТ) приходится 7% всех диагнозов рака в педиатрической возрастной группе и менее 1% всех злокачественных новообразований у взрослых (Parro and Pratt, 1997). Существуют заметные различия между гистологическими вариантами, диагностированными в разных возрастных группах. Частые нерабдоидные саркомы в педиатрической возрастной группе включают синовиальные саркомы [на долю которых приходится до 42% нерабдоидных сарком (Dillon et al., 1992)] и фибробластические/миофибробластические/фиброгистиоцитарные опухоли. В популяции подростков и молодых взрослых синовиальные саркомы встречаются относительно чаще по сравнению с общей популяцией взрослых с нерабдоидными саркомами и составляют примерно 33% нерабдоидных сарком (Herzog, 2005).

Данные о гендерных различиях в риске СМТ противоречивы, причем соотношение мужчин и женщин колеблется от 0,80 до 1,42 в различных популяциях (Levi et al., 1999; Ross et al., 1993; Zahm and Fraumeni Jr., 1997; Wibmer et al., 2010). Самые высокие показатели заболеваемости нерабдоидными саркомами отмечены среди чернокожих женщин, потом идут чернокожие мужчины, белые мужчины и белые женщины (Togo et al., 2006). Различия в показателях заболеваемости среди афроамериканцев и европейцев наблюдались во всех возрастах, кроме детского, и в значительной степени были обусловлены более высокой частотой лейомиосарком и дерматофибросарком

среди афроамериканцев, не являющихся латиноамериканцами (Togo et al., 2006). Расовые/этнические различия в показателях заболеваемости СМТ отмечены и в другом исследовании: показатели заболеваемости составили 5,1 на 100 тыс. у чернокожих, 4,5 на 100 тыс. у белых и 2,8 на 100 тыс. у азиатов/жителей тихоокеанских островов (Burningham et al., 2012).

Эпидемиология некоторых нерабдоидных сарком отличается специфическими особенностями: классическая желудочно-кишечная стромальная опухоль [гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), которая содержит рецепторную тирозинкиназу, продукт гена *KIT* (С-KIT), или патогенные варианты рецептора фактора роста тромбоцитов альфа (ТФР α) (Miettinen et al., 2005)], как правило, встречается среди людей старше 50 лет в соотношении мужчины/женщины 1,5 (Tran et al., 2005), в то время как ее дикий тип (С-N/T/PDGFR4-отрицательный) чаще выявляют в более молодых возрастных группах и среди женщин (Nannini et al., 2013; Pappo and Janeway, 2009). Наконец, лейомиосаркомы, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр, у лиц с иммунодефицитом встречаются в любом возрасте с отчетливым возрастным пиком у детей в возрасте 0–9 лет, тогда как частота лейомиосарком в общей популяции с возрастом увеличивается и достигает пика в 50 лет (Bhatia et al., 2012).

1.3. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ (НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ) ФАКТОРЫ РИСКА

1.3.1. Остеосаркома

1.3.1.1. Рост и развитие

В результате ряда эпидемиологических исследований была убедительно доказана взаимосвязь развития остеосаркомы с ростом и развитием организма. Кривая возрастной заболеваемости остеосаркомой близко соответствует кривой детского роста (Fraumeni, 1967), особенно в отношении пиковой заболеваемости у женщин, отражающей их более ранние скачки роста. Более того, остеосаркома чаще всего встречается в метафизарной области длинных костей, которые растут быстрее всего в подростковом возрасте (Price, 1958).

Следовательно, во многих исследованиях делались попытки установить, достигают ли пациенты с остеосаркомой большего роста, быстрее растут или достигают половой зрелости раньше, чем общая педиатрическая популяция. В самом крупном анализе роста при диагностике остеосаркомы было объединено 1067 случаев из семи исследований, в результате чего было установлено, что люди в 51–89-м перцентиле и люди с более чем 90-м перцентилем роста имели значительно более высокий риск развития остеосаркомы (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,18–1,54 и ОШ 2,60; 95% ДИ 2,19–3,07 соответственно)

(Mirabello et al., 2011a). В ходе того же анализа были объединены данные о массе тела из четырех исследований и установлено, что масса тела при рождении больше 4046 г приводит к большому риску развития остеосаркомы (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,01–1,79), хотя в последующем крупном популяционном скандинавском исследовании не подтвердился этот вывод (Troisi et al., 2014).

Некоторые исследования были направлены на количественную оценку скорости роста у пациентов с остеосаркомой и в контрольных группах (Buckley et al., 1998; Gelberg et al., 1997; Operskalski et al., 1987), в то время как другие исследовали возраст появления вторичных половых признаков (Buckley et al., 1998; Gelberg et al., 1997). Никакой корреляции с риском развития остеосаркомы обнаружено не было.

Эпидемиология остеосарком у собак также указывает на роль роста в этиологии опухоли. С 1960-х годов известно, что остеосаркома чаще встречается у крупных пород собак, чем у мелких (Tjalma, 1966). Одно исследование на ротвейлерах показало, что к остеосаркоме приводит воздействие эндогенных гормонов, а не просто рост (Cooley et al., 2002). Исследователи обнаружили, что выполнение гонадэктомии в более раннем возрасте значительно повышало риск развития остеосаркомы как у самцов, так и у самок собак, независимо от их размера.

1.3.1.2. Экзогенные воздействия

В большинстве исследований не выявили никаких корреляций между экзогенным воздействием на организм и развитием остеосарком, причем предыдущее лечение рака было заметным исключением. Лучевая терапия и химиотерапевтические препараты повышают риск развития остеосарком независимо друг от друга, причем риск увеличивается с повышением дозы (Hawkins et al., 1996; Tucker et al., 1987). Однако, по данным Hawkins et al. (1996), только у половины детей, переживших рак, остеосаркома развилась в течение 20 лет после первичного диагноза.

Поскольку фтор и радий могут накапливаться в костях, и особенно потому что последний радиоактивен, в ряде экологических и контрольных исследований изучали влияние этих химических элементов, особенно при попадании в организм с питьевой водой, на развитие остеосаркомы. В одном исследовании «случай–контроль», в котором всесторонне изучалось воздействие фтора на организм испытуемых на протяжении многих лет, было обнаружено, что мужчины более подвержены заболеванию, чем женщины (Bassin et al., 2006). Прямое измерение фтора в образцах костей пациентов с остеосаркомой в этом исследовании не показало различий по сравнению с контрольными группами с другими опухолями (Kim et al., 2011), а это свидетельствует о том, что предыдущее открытие было случайным. Более того,

в других исследованиях практически не было выявлено никаких корреляций между попаданием в организм фтора и появлением остеосаркомы (Moss et al., 1995; Blakey et al., 2014; Levy and Leclerc, 2012; Gelberg et al., 1995; McGuire et al., 1991). Хотя при проглатывании высоких доз радия было отмечено развитие остеосаркомы у работниц часовой фабрики, выпускавшей наручные часы со светящимися цифрами, в которых использовался радий (Fry, 1998), существует мало доказательств того, что уровень радия в питьевой воде повышает риск заболевания (Moss et al., 1995; Finkelstein, 1994; Finkelstein and Kreiger, 1996; Guse et al., 2002).

В немногих популяционных исследованиях непосредственно затрагивали тему остеосаркомы и инфекций, хотя некоторые данные косвенно подтверждают эту связь. Вирусы обезьян 40 (SV40), JC и BK входят в семейство полиомавирусов и имеют общий Т-антиген, который нарушает функцию генов-супрессоров опухолей TP53 и RBI (Fanning, 1998; Barbanti-Brodano et al., 1998), являющихся частыми мишенями соматических мутаций при остеосаркоме. SV40 индуцирует остеосаркому у хомяков (Diamandopoulos, 1973) и был обнаружен в ткани остеосаркомы (Yamamoto et al., 2000; Mendoza et al., 1998; Carbone et al., 1996). С другой стороны, в исследованиях в когортах детей, получивших вакцину полиовируса, зараженную SV40, повышенный риск развития остеосаркомы не подтвердился (Engels et al., 2003; Carroll-Pankhurst et al., 2001; Fisher et al., 1999; Strickler et al., 1998; Olin and Giesecke, 1998). Только в одном исследовании ОС «случай–контроль» не было установлено связи с детскими или материнскими инфекциями. Немногочисленные данные подтверждают пространственно-временную кластеризацию случаев остеосаркомы (Ross et al., 1999; Silcocks and Murrells, 1987; McNally et al., 2006, 2012; Basta et al., 2010), которая может появиться в присутствии возбудителя инфекции.

Наконец, было проведено несколько предварительных анализов предполагаемых экзогенных факторов риска, которые выявили мало положительных ассоциаций с остеосаркомой. Факторы риска, изученные на сегодняшний день, включают курение родителей (Hartley et al., 1988a), прием лекарств матерью или ребенком (Hartley et al., 1988a) и рентгенологические исследования в период внутриутробного развития или постнатальной диагностики (Operskalski et al., 1987; Hartley et al., 1988a). В одном исследовании было сделано предположение о наличии связи с переломом кости, особенно в месте опухоли (Operskalski et al., 1987), но это не было подтверждено в другом исследовании (Buckley et al., 1998).

В ходе исследований влияния профессиональной деятельности родителей на развитие остеосаркомы у их детей также было лишь несколько сообщений об ассоциациях с остеосаркомой (Buckley et al., 1998; Gelberg et al., 1997; Operskalski et al., 1987; Hartley et al., 1988a; Hum et al., 1998).

1.3.2. Саркома Юинга

На сегодняшний день нет научно доказанных экологических факторов риска развития саркомы Юинга. В нескольких исследованиях была обнаружена корреляция между сельскохозяйственной средой и повышенным риском развития этой болезни. В частности, воздействие пестицидов и других химикатов на родителей, занятых в сельском хозяйстве, было связано с саркомой Юинга (Holly et al., 1992; Stiller et al., 1991; Valery et al., 2002). В ряде исследований связывают наличие как паховых, так и пупочных грыж с повышенным риском развития этого заболевания (Cope et al., 2000; Valery et al., 2003, 2005). Возможная связь между этими двумя факторами делает их анализ в контексте саркомы Юинга несколько затруднительным. Саркома Юинга и грыжи имеют общие эмбриологические пути. Именно поэтому вполне возможно, что оба заболевания могут иметь общую или совместную генетическую предрасположенность. Однако это не было подтверждено на молекулярном уровне. Очевидно, что необходима дополнительная работа для определения того, как сельскохозяйственная среда и (или) грыжи могут способствовать развитию саркомы Юинга.

Рост пациента и характер развития в пубертате также изучались как факторы риска развития саркомы Юинга. Исследования были несколько противоречивыми, и четких тенденций не наметилось (Cotterill et al., 2000; Fraumeni, 1967; Vacci et al., 1992; Pui et al., 1987; Winn et al., 1992). Часть трудностей в оценке этих переменных, вероятно, связана с изменениями в нормальном развитии, вызванными лечением (Cotterill et al., 2000).

1.3.3. Рабдомиосаркома

Grufferman и соавт. исследовали воздействие окружающей среды, модифицируемых и немодифицируемых факторов на развитие РМС у детей, матери которых, в частности, во время беременности курили (Grufferman et al., 1982), подвергались рентгеновскому облучению (Grufferman et al., 2009), относились к старородящим (Grufferman et al., 2009), принимали антибиотики (Grufferman et al., 1993) и эпизодически употребляли наркотические вещества (Grufferman et al., 1993). Большинство этих оценок было основано на самом крупном эпидемиологическом исследовании РМС «случай–контроль» на сегодняшний день. Истории болезней были взяты из исследования IRS-III, координируемого Межгрупповой исследовательской группой по РМС (IRS, от англ. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), протоколы этого исследования включали 80–85% всех случаев РМС у детей в Северной Америке (Grufferman et al., 1984). Пациенты ($n = 322$) были в возрасте 0–20 лет на момент постановки диагноза РМС (с апреля 1982 по июль 1988 г.). Центральное экспертное патологоанатомическое обследование подтвердило все диагнозы РМС, а также гистологический подтип (то есть эмбриональный, альвеолярный или другой). Контрольные группы ($n = 322$) были идентифицированы методом

Таблица 1.2. Результаты исследования рабдомиосаркомы «случай–контроль» IRS-III

Фактор (ссылка)	ОШ (95% ДИ)
Врожденные дефекты (Yang et al., 1995)	2,4 (0,9–6,5)
Пренатальное рентгеновское облучение (Grufferman et al., 2009)	1,9 (1,1–3,4)
Употребление наркотических средств (Grufferman et al., 1993): • матерью • отцом	3,1 (1,4–6,7) 2,0 (1,3–3,3)
Аллергия (Lupo et al., 2014a)	0,6 (0,4–0,9)
Особенности течения беременности и родов (Lupo et al., 2014b): • лекарства от бесплодия; • вагинальные кровотечения во время беременности; • преждевременные роды	0,7 (0,2–2,3) 1,8 (1,1–2,7) 2,5 (0,7–8,5)
Семейный анамнез рака (Lupo et al., 2015): • ближайший родственник (эРМС); • ближайший родственник (аРМС)	2,4 (1,5–3,9) 1,0 (0,3–3,5)
Воздействие агента «Оранж» на организм отца (Grufferman et al., 2014)	1,7 (0,6–5,4)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; эРМС – эмбриональная рабдомиосаркома; аРМС – альвеолярная рабдомиосаркома.

дозвона по случайным комбинациям цифр в течение того же периода (1982–1988) (Grufferman et al., 1993, 2009). Пациенты из контрольных групп имели совместимые пары из исследуемых групп по признаку расы, пола и возраста. Главные результаты этого исследования представлены в табл. 1.2. Хотя сообщалось о некоторых заметных ассоциациях, лишь немногие из них были подтверждены в независимых оценках. К сожалению, в рамках этого исследования не была собрана зародышевая ДНК, что делает невозможной оценку генетической восприимчивости взаимодействий генов и окружающей среды. Другие эпидемиологические исследования, в которых оценивали роль воздействия окружающей среды на развитие РМС, были относительно небольшими (<100 случаев). Необходимы новые и более масштабные исследования для подтверждения предыдущих выводов и изучения других потенциальных факторов риска. Кроме того, необходимо провести большую работу по выявлению факторов риска развития РМС среди взрослых.

1.3.4. Нерабдоидные саркомы

Развитие нерабдоидных сарком зависит от ряда негенетических факторов риска, включая вирусные инфекции, увеличивающих риск появления сарком у пациентов с иммунодефицитом. Повышенная частота сарком Капоши и лейомиосарком у реципиентов трансплантата и лиц с ВИЧ/СПИДом впервые

доказала связь данных сарком с иммуносупрессией (Bhatia et al., 2012). У пациентов с ВИЧ/СПИДом и реципиентов трансплантата также чаще развиваются лейомиомы и лейомиосаркомы (Bhatia et al., 2012). В большинстве клеток лейомиосарком и лейомиом у этих пациентов был выявлен вирус Эпштейна–Барр (Bhatia et al., 2012), который также обнаружили в гладкомышечных опухолях у лиц с врожденными синдромами иммунодефицита (Natano et al., 2006). Однако вирус Эпштейна–Барр, по-видимому, не является общим условием для развития лейомиосарком, поскольку в опухолях у иммунокомпетентных лиц этот вирус выявлен не был (Bhatia et al., 2012; Fernandez et al., 2010). Большинство исследований, направленных на оценку экологических факторов развития нерабдоидных сарком, включали мини-исследования «случай–контроль», охватывающие группы подтипов нерабдоидных сарком и широкий спектр воздействий/онкогенных факторов (Burningham et al., 2012). В связи с этим выводы могут быть недостаточно объективными и должны интерпретироваться с осторожностью. Судя по всему, наибольшему риску развития нерабдоидных сарком подвергаются садовники (Balarajan and Acheson, 1984; Wingren et al., 1990), фермеры (Balarajan and Acheson, 1984), строители и военные (Pukkala et al., 2009). В частности, высокоинтенсивное профессиональное воздействие хлорфенола и смазочно-охлаждающих масел (Hoppin et al., 1999) и воздействие диоксинов из мусоросжигательных заводов (Comba et al., 2003; Vie1 et al., 2000) были связаны с риском развития СМТ. Не существует известной связи между риском СМТ и воздействием растворителей, древесной пыли, асбеста, дихлордифенилтрихлорэтана или бензола (Burningham et al., 2012; Hoppin et al., 1999).

Наконец, сообщалось о повышенном риске развития нерабдоидных сарком у выживших после рака в связи с терапевтическим облучением (Burningham et al., 2012; Rubino et al., 2005; Menu-Branthomme et al., 2004; Virtanen et al., 2006). Риск появления СМТ в большой когорте выживших после солидного рака в детском возрасте выше в 19 раз по сравнению с общей популяцией только после облучения (Menu-Branthomme et al., 2004). В том же исследовании сообщалось о 113-кратном увеличении частоты СМТ после лучевой и химиотерапии (Menu-Branthomme et al., 2004). Следует отметить, что не существует известной связи между риском СМТ и массой тела при рождении (Schuz and Forman, 2007) или ростом/развитием в раннем подростковом возрасте (Burningham et al., 2012).

1.4. ГЕРМИНАТИВНЫЕ (НАСЛЕДСТВЕННЫЕ) ФАКТОРЫ РИСКА

1.4.1. Остеосаркома

Как и при большинстве злокачественных новообразований у детей, большая доля случаев обусловлена наследственной генетической изменчивостью с высокой пенетрантностью. Синдром Ли–Фраумени (Li et al., 1988),

наследственная ретинобластома (Wong et al., 1997; Hansen et al., 1985) и синдромы Ротмунда–Томсона (Leonard et al., 1996; Wang et al., 2003), которые являются результатом герминативных вариантов в *TP53*, *RBI* и *RECQL4* соответственно, причем каждый из них существенно повышает риск развития остеосаркомы у носителей. Соматические мутации первых двух генов обычно обнаруживаются при спорадической остеосаркоме (Miller et al., 1996), чего не наблюдается в отношении последнего гена (Nishijo et al., 2004). С появлением секвенирования следующего поколения в настоящее время все большее внимание уделяется распространенности этих синдромов при остеосаркоме. В исследовании, в котором 765 случаев остеосаркомы были секвенированы в локусе *TP53*, было показано, что почти 10% из них содержали известные или вероятные варианты, ответственные за развитие синдрома Ли–Фраумени (3,8%), или редкие экзомные варианты неизвестной значимости (5,79 с) (Mirabello et al., 2015a). В другом исследовании, в котором было проведено секвенирование всего экзома в 39 случаях, показали, что 7 (17,9%) имели патогенные или вероятные патогенные варианты в одном из 21 известных аутосомно-доминантных генов предрасположенности к раку (Zhang et al., 2015).

Оценена также роль общих вариаций риска остеосаркомы. На сегодняшний день проведено единственное общегеномное ассоциативное исследование нескольких генов, которые предположительно связаны с риском развития остеосаркомы (Musselman et al., 2012; Mirabello et al., 2011b; Ruza et al., 2003; Savage et al., 2006), однако ни один из этих генов не оказался достоверно связанным с остеосаркомой (Savage et al., 2013). Вероятнее всего, вариантами, достигшими общегеномной значимости, были rs1906953 вблизи гена *GRM4* и rs7591996 в межгенной области 2p25.2; функция этих вариантов до настоящего времени не исследована. Второе общегеномное исследование также выявило вариант rs7034162 в гене *NF1B*, который увеличил более чем вдвое вероятность метастазирования при постановке диагноза (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,83–3,24); это открытие было подтверждено экспериментами *in vitro*, которые показали, что клеточные линии с этим вариантом вели себя более агрессивно (Mirabello et al., 2015b).

1.4.2. Саркома Юинга

В настоящее время саркома Юинга не считается частью какого-либо наследственного онкологического синдрома. Учитывая ее редкость, появление саркомы Юинга у сиблингов в некоторой степени свидетельствует о неизвестной генетической предрасположенности. Ввиду отсутствия доказательства диагноза саркомы Юинга пока нельзя считать частью более крупного наследственного онкологического синдрома, требующего клинического генетического тестирования.

Было обнаружено, что возраст родителей является потенциальным фактором риска некоторых детских раковых заболеваний (Dockerty et al., 2001; Johnson et al., 2009; Olson et al., 1993; Yip et al., 2006). Хотя причина этого не ясна, она может быть связана с увеличением числа герминативных мутаций *de novo* или эпимутаций (Johnson et al., 2009; Olson et al., 1993; Dryja et al., 1997). В случае саркомы Юинга эпимутации кажутся более вероятными, учитывая малое количество мутаций, наблюдаемых в образцах опухолей (Tirode et al., 2014).

Ряд других исследований был направлен на идентификацию геномной области, ответственной за расовые различия в распространенности саркомы Юинга. Одним из идентифицированных кандидатов является интрон вблизи области частых точек разрыва в транслокации *EWS/ETS*. Было замечено, что этот участок меньше у афроамериканских популяций, что делает его привлекательной возможностью. В других работах были идентифицированы сайты связывания участков полиморфизма микросателлитных повторов (GGAA) для белка слияния *EWS/ETS* как потенциальных кандидатов (Beck et al., 2012; Gangwal et al., 2008; Monument et al., 2014; Zucman-Rossi et al., 1997). Эти сайты также демонстрируют вариации, которые могут быть специфичны для рас и, следовательно, предлагают потенциальное объяснение заболеваемости саркомой Юинга. В рамках первого полногеномного исследования ассоциаций (GWAS, от англ. genome-wide association study) с саркомой Юинга был сделан важный вывод (Postel-Vinay et al., 2012). Были выявлены два заметных локуса риска. Первый расположен против хода транскрипции области гена *TARDBP* [$p = 1,4 \times 10^{-20}$; (ОШ 2,2), а второй — против хода транскрипции области гена *EGR2* ($p = 4,0 \times 10^{-17}$; ОШ 1,7)]. Любопытно отметить, что *EGR2* также содержит микросателлит (GGAA) с однонуклеотидным полиморфизмом, ассоциированным с саркомой Юинга, который, судя по всему, изменяет связывание *EWS7FLI1* (Grünwald et al., 2015). Авторами также было установлено, что выключение гена *EGR2* индуцирует регрессию ксенотрансплантатов саркомы Юинга, что повышает вероятность его участия в развитии заболевания. И хотя пока не совсем ясно, каким образом эти кандидаты участвуют в развитии саркомы Юинга, гаплотипы риска были менее распространены у афроамериканцев. Будущие исследования, как мы надеемся, прольют больше света на эти кандидатные геномные области и их возможную роль в развитии саркомы Юинга.

1.4.3. Рабдомиосаркома

В отличие от остеосаркомы (Savage et al., 2013) и саркомы Юинга (Postel-Vinay et al., 2012), исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) РМС не проводились. Кроме того, хотя предприняты усилия по секвенированию всего экзома и всего генома для выявления соматических мутаций в опухолях

Таблица 1.3. Синдромы и гены предрасположенности к рабдомиосаркомам

Синдром	Гены
Синдром Ли–Фраумени	<i>TP53</i>
Нейрофиброматоз I типа	<i>NF1</i>
Синдром DICER1	<i>DICER1</i>
Синдром Костелло	<i>HRAS</i>
Синдром Нунан	<i>BRAF, KRAS, NRAS, PTPNI 1, RAF1, SOS1</i>

РМС (Shern et al., 2014), на сегодняшний день существует мало исследований, характеризующих роль зародышевой ДНК в восприимчивости к заболеваниям, особенно среди, казалось бы, спорадических случаев. Однако существует большое количество литературы, подтверждающей гипотезу о том, что генетическая восприимчивость играет определенную роль в развитии РМС. Многочисленные данные неизменно подчеркивают тот факт, что у детей с определенными генетическими синдромами РМС развиваются чаще, чем у их здоровых сверстников. Синдромы, которые чаще всего наблюдаются у пациентов с эРМС, включают синдром Ли–Фраумени (Diller et al., 1995), нейрофиброматоз I типа (NF-1) (Hartley et al., 1988b; Yang et al., 1995), синдром Костелло (Estep et al., 2006; Kratz et al., 2011), синдром Нунан (Kratz et al., 2011) и DICER1-синдром (Doros et al., 2012). Гены предрасположенности и синдромы, ранее выявленные среди пациентов с РМС, представлены в табл. 1.3. DICER1-синдром особенно примечателен тем, что это недавнее открытие с точки зрения генетической восприимчивости зародышевой линии к РМС. Исходя из данных небольших клинических исследований, считается, что только около 59% случаев РМС связаны с этими синдромами (Plon and Malkin, 2010). Кроме того, синдромы, обуславливающие предрасположенность к раку, судя по всему, чаще встречаются у пациентов с эРМС, чем у пациентов с аРМС (Yang et al., 1995; Estep et al., 2006; Kratz et al., 2011; Ognjanovic et al., 2012). Однако крупномасштабных популяционных исследований с целью систематической характеристики распространенности этих вариантов среди детей с РМС не проводилось.

1.4.4. Нерабдоидные саркомы

Несколько достаточно изученных герминативных мутаций предрасположенности к СМТ (табл. 1.4): герминативные мутации в гене *NF1* (связанные с NF-1), дают 10% кумулятивный пожизненный риск развития злокачественной опухоли оболочек периферических нервов (Burningham et al., 2012; Pollack and Mulvihill, 1997). Герминативные мутации в гене *RB1* были связаны с СМТ, особенно с лейомиосаркомами (Kleinerman et al., 2007). Гермина-

Таблица 1.4. Синдромы и гены предрасположенности к нерабдоидным саркомам

Нерабдоидные саркомы	Синдром	Гены
Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	Нейрофиброматоз I типа	<i>NF1</i>
Лейомиосаркома	Ретинобластома	<i>RBI</i>
Плевроролечная бластома	Плевроролечная бластома	<i>DICER1</i>
Рабдоидная опухоль	–	<i>SMARCB1/SMARCA4</i>
Гастроинтестинальная стромальная опухоль дикого типа	Нейрофиброматоз I типа	<i>NF1</i>
	Триада Карни	–
	Синдром Карнея–Стратакиса	<i>SDHB</i>
Различные нерабдоидные саркомы	Синдром Ли–Фраумени	<i>TP53</i>
	Синдром Вернера	–

тивные мутации в гене *DICER1* способствуют предрасположенности к плевроролечной бластоме (Slade et al., 2011). Герминативные мутации в генах *SMARCB1/SMARCA4* ассоциированы с предрасположенностью к рабдоидной опухоли (Sredni and Tomita, 2015). Наконец, герминативные мутации в гене *TP53* [ассоциированные с синдромом Ли–Фраумени (Gonzalez et al., 2009; Li and Fraumeni Jr. 1969)] и спонтанная хромосомная нестабильность при синдроме Вернера, аутосомно-рецессивном расстройстве, характеризующем преждевременным старением больного, которое чаще всего регистрируется в Японии (Goto et al., 1996), связаны с предрасположенностью к развитию различных типов СМТ, включая РМС и нерабдоидные саркомы.

Нерабдоидные саркомы, возникающие при синдроме, предрасполагающем к раку, могут иметь специфические особенности, отличающие их от похожих спонтанных сарком. Семейные формы ГИСО, составляющие примерно 85% детских и 15% взрослых (Nannini et al., 2013; Corless et al., 2004), как правило, не имеют мутаций *C-KIT* или *PDGFRA* [ГИСО дикого типа (Miettinen et al., 2005)]. Семейные варианты ГИСО развиваются у людей с *NF-1* (Nannini et al., 2013; Vajor, 2009) и триадой Карни, впервые описанной в 1977 г. и включившей желудочную лейомиосаркому, экстранадпочечниковую параганглиому и легочную хондрому (Carney et al., 1977; Matyakhina et al., 2007). Следует отметить, что семейные варианты ГИСО при синдроме Карнея–Стратакиса, семейная предрасположенность к развитию мультифокальных ГИСО и мультифокальных параганглиом были связаны с герминативными мутациями сукцинатдегидрогеназы В (*SDHB*) (Carney and Stratakis, 2002; McWhinney et al., 2007).