

Е.Н. Суспицын¹, М.А. Махова², Е.Н. Имянитов¹

Злокачественные новообразования, ассоциированные с наследственными иммунодефицитами

¹НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Злокачественные опухоли нередко встречаются у пациентов с наследственными дефектами иммунитета и являются одной из главных причин смерти таких больных. Повышенный риск развития новообразований, по-видимому, объясняется ослаблением противоопухолевого надзора и уязвимостью в отношении онкогенных вирусов. Наличие первичного иммунодефицита (ПИД) у пациента с онкологическим заболеванием может повлиять на тактику лечения. Расширение возможностей терапии ПИД диктует необходимость своевременной дифференциальной диагностики наследственных иммунодефицитов.

Ключевые слова: иммунодефициты, злокачественные опухоли

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой генетические дефекты, затрагивающие те или иные звенья иммунной системы. Ранее считалось, что ПИД представляют собой крайне редкие и обычно фатальные заболевания, однако в настоящее время накапливаются свидетельства того, что частота этих болезней существенно недооценивается, а тяжесть симптомов сильно варьирует. По некоторым данным, встречаемость ПИД может достигать 1:2000 [6].

Клинические проявления ПИД крайне разнообразны и, наряду с инфекционными, аллергическими, аутоиммунными и аутовоспалительными процессами включают также развитие опухолей. Снижение ранней смертности от инфекционных процессов, произошедшее благодаря успехам в разработке антибиотиков, привело к тому, что проблема онкологических заболеваний в этой группе больных стала более актуальной [43]. В настоящее время онкологические заболевания являются второй по значимости причиной смерти пациентов с первичными иммунодефицитами после инфекций [33].

К факторам, влияющим на риск новообразований у больных ПИД, относятся дефекты развития и дифференцировки миелоидных и лимфоидных клеток, нарушение механизмов поддержания хромосомной стабильности и

репарации ДНК, снижение противоопухолевого иммунологического надзора, хроническое воспаление, а также воздействие онкогенных вирусов [22]. Принципиально можно выделить два главных условия, способствующих образованию опухолей у таких пациентов: 1) иммунная дисрегуляция, ведущая к ускользанию опухолевых антигенов от иммунной защиты и необычной уязвимости организма к воздействию онкогенных вирусов; 2) аномалии внутриклеточных процессов, ответственных за распознавание и устранение повреждений ДНК [43].

Взаимодействие иммунитета и опухоли

Идеи о роли иммунитета в контроле новообразований высказывались достаточно давно. Теория существования противоопухолевого иммунологического надзора была предложена Бёрнеттом более полувека назад; однако, она нередко вступала в противоречие с фактами [10]. В частности, наблюдение за пациентами с посттрансплантационной иммуносупрессией свидетельствует, что частота солидных опухолей у них почти не увеличивается. В то же время, возрастает частота карцином шейки матки, опухолей печени, некоторых видов лимфом, саркомы Капоши – преимущественно тех разновидностей опухолей, возникновение которых, по крайней мере отчасти, ассоциировано с действием онкогенных вирусов [58].

Не вызывает сомнений, что неопластические клетки обладают определенными антигенными свойствами, и, следовательно, подвергаются атакам со стороны иммунной системы. Данные высокопроизводительного секвенирования свидетельствуют, что опухоли содержат десятки, сотни или даже тысячи мутаций, что должно приводить к существенной иммуногенности злокачественных клеток [17]. Однако, с позиций сегодняшнего дня очевидно, что взаимоотношения иммунной системы и неоплазмы носят комплексный характер: иммунитет может как препятствовать, так и способствовать прогрессии новообразования, а также модифицировать его антигенный состав [32].

Способность подавлять локальный иммунный ответ является одной из принципиальных характеристик неоплазм [21]. Существует целый ряд «уловок», к которым прибегают трансформированные клетки, чтобы избежать гибели. К ним относятся снижение иммуногенности, усиление жизнеспособности и создание иммуносупрессивной среды. Эти цели достигаются за счет подавления экспрессии антигенов и молекул главного комплекса гистосовместимости класса I, а также секреции антиапоптотических молекул, иммуносупрессивных цитокинов, факторов, снижающих хемотаксис лимфоцитов и усиливающих дифференцировку супрессорных регуляторных Т-клеток [18].

Открытие иммуносупрессорных молекул опухоли, таких как CTLA4, PD1, PD-L1 [46] привело к новой волне интереса к иммунотерапии рака: подавление их ингибирующих влияний с помощью антител (т.н. блокада контрольных точек иммунного ответа) реактивирует эффекторные Т-лимфоциты. Если ранее к иммуногенным опухолям фактически относили преимущественно меланому [24], то за последние годы спектр показаний к применению иммуномодуляторов заметно расширился [16, 66].

Результатом взаимодействия иммунной системы и опухоли является процесс иммуноредактирования, направленный на селекцию клеток, обладающих наименьшей иммуногенностью [14]. Доказательства его существования были получены как у экспериментальных животных [15, 29], так и у человека [35, 62].

Можно сказать, что большинство модельных экспериментов, проводимых на животных, искусственно имитирует состояние первичного иммунодефицита – например, за счет выключения функции того или иного компонента иммунной системы (knockout). Опухоли, возникающие у RAG2-нокаутных мышей, у которых отсутствуют Т-клетки и натуральные киллеры, в целом, значительно более иммуногенны, чем у нормальных животных [46]. У мышей с дефектом NKG2D — рецептора, экспрессируемого Т- и НК-клетками — развивающиеся спонтанные опухоли простаты обладали более высокой степенью злокачественности, но при этом продуцировали значительно большее количество лиганда NKG2D, чем у иммунокомпетентных животных [20]. Поведение экспериментально вызванных сарком также существенно различалось в зависимости от состояния иммунитета организма-хозяина. У иммунокомпетентных мышей опухоли развивались с длительным латентным периодом, и их эволюция двигалась в сторону доминирования клеток, не экспрессирующих антигены,

в то время как у мышей с иммунодефицитом саркомы появлялись быстрее, но были высокоиммуногенными [15].

Эпидемиологические сведения

По некоторым оценкам, до 25% детей с первичными иммунодефицитами страдают злокачественными новообразованиями [34]. Исследования пациентов, входящих в национальные регистры разных стран, свидетельствуют о том, что риск развития опухолей у больных ПИД превышает популяционный. В частности, в работе Австрало-Азиатского общества клинической иммунологии и аллергологии показано увеличение избыточного относительного онкологического риска в 1,6 раза, при этом риск был значимо повышен для неходжкинских лимфом, лейкозий и рака желудка [58]. Данные голландского регистра сообщают о 2,3-кратном увеличении риска развития злокачественных опухолей у пациентов с ПИД [25].

Исследование больных из американского регистра пациентов с иммунодефицитами (USIDNET Registry) продемонстрировало, что добавленный риск составлял 1,34. Как у мужчин, так и у женщин, отмечалось повышение риска развития лимфом (в 8-10 раз) и рака кожи (в 3–4 раза); помимо этого, у мужчин было выявлено увеличение риска рака щитовидной железы в четыре раза, а у женщин – рака желудка в 3 раза. В то же время, встречаемость наиболее частых видов карциномы (легкого, толстой кишки, молочной железы и простаты) не была повышена [30].

Нарушения репарации ДНК: общее звено между ПИД и раком

В определенном смысле, некоторая уязвимость высших многоклеточных организмов заложена в самой сложности процессов адаптивного иммунитета, которому необходимо гибко реагировать на многочисленные вызовы внешней и внутренней среды. Разнообразие рецепторов Т- и В-лимфоцитов, позволяющее связываться с широчайшим спектром антигенов, достигается за счет генетических событий: V(D)J рекомбинации, переключения классов иммуноглобулинов и т.н. процесса соматической гипермутации. Для поддержания геномной стабильности в процессе этих сложных событий нужны адекватно функционирующие механизмы ДНК-репарации, в первую очередь, способность распознавания двунитевых разрывов ДНК [13, 65]. По этой причине патогенез многих разновидностей ПИД связан именно с дефектами генов репарации (табл. 1). В то же

Таблица 1. Синдромы, ассоциированные с дефектами репарации ДНК и высоким риском развития опухолей

Синдром	Ген	Тип наследования	Возраст манифестации	Типичные симптомы у гомозигот/компаунд-гетерозигот	Частые разновидности опухолей	Риск опухолей у гетерозигот
Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар)	ATM	Аутосомно-рецессивный	1-4 года	Прогрессирующая атаксия, невнятная речь, окуломоторная апраксия, хореоатетоз. Телеангиэктазии конъюнктивы и кожи. Низкие уровни одного или нескольких классов иммуноглобулинов (чаще IgE, IgA, IgG2) и, как следствие, развитие рекуррентных оппортунистических инфекций	Лейкозы и лимфомы. Редко: рак яичников, молочной железы, желудка, меланомы, лейомиома, саркома	Рак молочной железы
Синдром Блума	BLM (RECQL3)	Аутосомно-рецессивный	С рождения до 2 лет	Пре- и постнатальная задержка роста, истончение подкожно-жировой клетчатки, эритема лица и открытых участков кожи после инсоляции. Инфекции среднего уха верхних дыхательных путей и легких. Низкий уровень иммуноглобулинов	Карциномы (толстая кишка, мочевыделительная система, верхние и нижние дыхательные пути, верхние отделы пищеварительного тракта, молочная железа); лимфоидная/гемопоэтическая ткань (острый лимфобластный и миелобластный лейкозы, лимфома). Саркомы. Герминогенные опухоли. Опухоли центральной нервной системы	Рак молочной железы, колоректальный рак
Синдром Ниймиген	NBN	Аутосомно-рецессивный	До 7 лет	Микроцефалия, задержка внутриутробного развития, низкорослость, отставание в психомоторном развитии. Рецидивирующие респираторные инфекции	T- и B-клеточные лимфомы. Опухоли мозга (медуллобластома, глиома)	Рак молочной железы, рак простаты, медуллобластома, меланомы
Анемия Фанкони	Около 20 генов	Аутосомно-рецессивный, реже X-сцепленный (FANCB) и аутосомно-доминантный (RAD51)	4-10 лет	Низкий рост, пигментация кожи, повреждения скелета верхних и нижних конечностей, микроцефалия, аномалии мочеполового тракта. Прогрессирующее поражение костного мозга: панцитопения	Острый миелобластный лейкоз, опухоли головы и шеи, кожи, пищеварительного и мочеполового тракта	Рак молочной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы

Таблица 2. Дефекты гуморального и клеточного иммунитета, ассоциированные с повышенным риском развития опухолей

Заболевание	Тип наследования	Гены	Типичный возраст манифестации	Клинические проявления	Опухоли
Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН)	Аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивные формы: ICOS, TNFRSF13B, TNFRSF13C, CD19, CD81, CR2(CD21), MS4A1 (CD20), TNFRSF7 (CD27), IL21, IL21R, LRBA; Аутосомно-доминантные формы: TNFRSF13B, NFKB1, NFKB2, IKZF1, IKAROS	В любом возрасте (наиболее часто – примерно в 20-40 лет)	Острые и хронические инфекции, аутоиммунные заболевания. Часто рецидивирующие инфекции уха, придаточных пазух, бронхиты, пневмонии. Лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, аутоиммунные цитопении. Низкие уровни иммуноглобулинов (обычно IgA и IgG)	Неходжкинские лимфомы, рак желудка, молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, вульвы, тонзиллярная карцинома
Агаммаглобулинемия Брутона	X-сцепленный	BTK	После 6-9 месяцев жизни	Рекуррентные инфекции (часто поражение дыхательных путей), гипоплазия лимфоидной ткани. Снижение уровня иммуноглобулинов всех подклассов	Лимфома, рак желудка, колоректальный рак
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	Аутосомно-рецессивный, X-сцепленный	Аутосомно-рецессивные формы: JAK3, ADA, RAG1, RAG2, ZAP70; X-сцепленная форма: IL2RG	От рождения до 3 лет	Тяжелые инфекции дыхательного и пищеварительного тракта (кандидоз, хроническая диарея, снижение прибавки массы тела и отставание в росте). Инфекции, вызванные условно патогенными микроорганизмами.	Неходжкинские и ходжкинские лимфомы, EBV-ассоциированная лимфома, лимфома Беркитта, лейкозы, множественные лейомиомы почек и легких
Синдром Вискотта-Олдрича	X-сцепленный	WAS	От рождения до 2 лет	Склонность к кровотечениям, экзема, рекуррентные бактериальные и вирусные инфекции. Микротромбоцитопения	B-клеточная лимфома, лейкемия, астроцитомы, саркома Капоши, лейомиомы
X-сцепленный лимфопролиферативный синдром	X-сцепленный	SH2D1A, XIAP	6 месяцев – 9 лет	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тяжелое течение EBV-инфекции и других вирусных инфекций. Дисгаммаглобулинемия	Ходжкинские и неходжкинские лимфомы

время, нестабильность генома является одной из принципиальных характеристик злокачественной трансформации [21].

Максимальный риск развития опухолей (до 40%) характерен для пациентов с атаксией-телеангиэктазией [23]. Особенно часто у них развиваются лейкемии и лимфомы – риск этих заболеваний в десятки и даже сотни раз превышает популяционный [45]. Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар) — аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется возникающими в детском возрасте прогрессирующими нарушениями походки, дилатацией мелких сосудов (телеангиэктазиями) глаз и кожи, дизартрией. Простым способом подтверждения диагноза является определение концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови – у подавляющего большинства больных уровень этого белка превышает 10 нг/мл.

Белок ATM служит сенсором при распознавании двунитевых разрывов ДНК. Мутации в гене ATM приводят к снижению способности клеток активировать контрольные точки (checkpoints) защиты генома в ответ на воздействие ионизирующего излучения [55]. Также давно отмечено увеличение риска опухолей у гетерозиготных носителей мутаций ATM; в первую очередь это касается рака молочной железы [2, 4, 9, 41, 54, 60].

Синдром Ниймеген (Nijmegen breakage syndrome) во многом схож с атаксией-телеангиэктазией в отношении патогенеза. Белок NBN, так же, как и ATM, входит в структуру комплекса, участвующего в коррекции хромосомных aberrаций. Пациенты обладают характерным фенотипом (низкорослость, «птичье» лицо, микроцефалия) и имеют тяжелые нарушения гуморального и клеточного иммунитета [64].

Примечательно, что до 70-100% пациентов с синдромом Ниймеген гомозиготны по аллелю NBN c.657_661del5 – эта мутация характеризуется высокой частотой в странах Восточной Европы с преимущественно славянским населением, в том числе и в России [42, 47, 61]. Существуют сведения о повышенном риске ряда опухолей у гетерозиготных носителей мутаций NBN/NBS1 [47]. В частности, отмечалась повышенная частота варианта c.657_661del5 у пациентов с раком молочной железы, простаты, медуллобластомой, меланомой [3, 5, 7, 12, 19, 51].

Ещё один хорошо известный иммунодефицит — синдром Блума — также характеризуется повышенным риском развития опухолей вследствие геномной нестабильности. Белок BLM относится к семейству RecQ-хеликаз, которые вовлечены в разделение нитей ДНК, та-

ким образом содействуя процессам репликации и репарации [66]. Для пациентов с синдромом Блума характерны низкорослость, истончение подкожной клетчатки, рекуррентные инфекции. Эритема лица, провоцируемая инсоляцией, которая ранее считалась классическим признаком синдрома Блума, по-видимому, встречается далеко не всегда – это может приводить к значительным затруднениям в диагностике данного заболевания [53]. В России и других славянских странах обнаружен частый патогенный аллель гена BLM (c.1642C>T), ассоциированный с повышенным риском развития рака молочной железы [39, 50].

Пациенты с анемией Фанкони имеют разнообразные клинические проявления, включая низкорослость, пятна на коже, микроцефалию, аномалии верхних и нижних конечностей, панцитопению. Для больных характерна высокая частота гематологических и солидных опухолей, наиболее частой из которых является острая миелоидная лейкемия [1]. Это заболевание (анемия Фанкони) обладает высокой генетической гетерогенностью; в частности, описаны 18 генов, ответственных за развитие аутосомно-рецессивных форм, кроме того, существуют аутосомно-доминантная и X-сцепленная формы, ассоциированные с мутациями генов RAD51 и FANCB, соответственно. Гетерозиготное носительство мутаций также ассоциировано с повышенным риском опухолей: достаточно сказать, что дефекты BRCA2 и PALB2, известные своей связью с развитием наследственного рака молочной железы и яичников, в гомозиготном состоянии являются причиной анемии Фанкони [40].

Другие иммунодефициты

К другим известным синдромам, сопровождающимся риском развития новообразований, относятся общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Вискотта-Олдрича (табл. 2). Гематологические опухоли преобладают у пациентов практически со всеми разновидностями ПИД; у некоторых больных новообразование может быть первым признаком наличия генетического дефекта иммунитета [59]. Абсолютными лидерами являются неходжкинская лимфома и, реже, болезнь Ходжкина; на фоне первичного иммунодефицита оба заболевания дебютируют в более раннем возрасте, чем обычно [36, 48].

ОВИН является одной из наиболее частых разновидностей ПИД, характеризующейся нарушением гуморального иммунитета с гипо-

гаммаглобулинемией и уязвимостью к бактериальным инфекциям. У пациентов отмечается повышенная частота опухолей, в первую очередь лимфом и рака желудка, а также молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки [34]. ОВИН-ассоциированные лимфомы преимущественно относятся к неходжкинским и чаще развиваются в зрелом возрасте [33]. При этом механизм развития этих опухолей недостаточно ясен: вероятно, имеет место взаимодействие иммунной дисрегуляции и хронической вирусной инфекции. Ряд вирусов, таких как вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирусы гепатита В (HBV) и С (HCV), папилломавирусы (HPV), Т-клеточный лимфотропный вирус (HTLV), вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV) и т.д., способствуют злокачественной трансформации клеток человека и в совокупности ответственны за развитие 10-15% случаев этих разновидностей опухолей [28]. В частности, широко распространенный вирус Эпштейна-Барр, вызывающий у детей достаточно безобидную инфекцию (мононуклеоз), также способен вызывать спектр опасных лимфопролиферативных заболеваний. У лиц с нормально функционирующей иммунной системой носительство этих вирусов, как правило, бессимптомно. В то же время, индивидуумы с наличием дефектов иммунитета, например, обладатели мутаций в генах SH2D1A (X-сцепленный лимфопролиферативный синдром) и BIRC4 (XIAP deficiency), обладают чрезмерной уязвимостью по отношению к EBV, а также целому спектру других вирусов [37]. У пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича EBV-инфекция приводит к развитию лимфом [26].

Особенности лечения опухолей, ассоциированных с первичными иммунодефицитами

Без сомнения, следует учитывать, что опухоли, возникшие на фоне ПИД, могут иметь существенные отличия от обычных новообразований той же локализации. В целом, прогноз для пациентов с ПИД менее благоприятен, чем у иммунокомпетентных индивидуумов с такими же новообразованиями [48]. Например, если обычно 5-летняя выживаемость детей с лимфомой Ходжкина превышает 90%, у пациентов с атаксией-телеангиэктазией это же заболевание имеет катастрофически плохой прогноз, со средней продолжительностью около 3 месяцев вне зависимости от наличия или отсутствия лечения [45, 52].

Онкологическим больным, проходящим противоопухолевое лечение на фоне иммунодефицитов, требуется профилактика оппортунисти-

ческих инфекций. В частности, практикуется внутривенное введение иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии [57].

Особую группу представляют пациенты с дефектами репарации ДНК. Учитывая повышенную чувствительность таких больных к ДНК-повреждающим агентам, целесообразно использование редуцированных схем химиотерапии и таргетных препаратов; применение лучевой терапии представляется нежелательным [31, 38]. Перспективным методом лечения подобных больных является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это позволяет не только достичь эффективных доз химиопрепаратов, но и провести замену дефектных компонентов иммунной системы. В частности, описан успешный опыт лечения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, возникшими на фоне ПИД. Международное исследование продемонстрировало обнадеживающие результаты применения ТГСК у больных с некоторыми разновидностями дефектов ДНК-репарации, особенно если для кондиционирования (процедуры подавления собственного костного мозга) использовались редуцированные схемы химиотерапии [49].

Для некоторых форм первичных иммунодефицитов предпринимаются попытки замещения дефекта за счет введения нормальной копии гена в гематопоэтические стволовые клетки с помощью вирусных векторов [56]. Фактически, отдельные формы ПИД (дефицит ADA, X-сцепленная тяжелая комбинированная иммунная недостаточность) представляют собой немногочисленные примеры действительно эффективного использования генотерапии в клинической практике.

Заключение

Наличие генетического дефекта иммунитета у пациента с онкологическим заболеванием требует модификации тактики лечения больного. Следовательно, онкологи, в первую очередь специалисты-педиатры, должны проявлять настороженность в отношении распознавания возможных признаков первичного иммунодефицита [11]. И наоборот, если первичный иммунодефицит выявляется врачами других специальностей (иммунологами, инфекционистами), то для подобных пациентов должны организовываться специальные медицинские мероприятия, направленные на предотвращение и раннюю диагностику опухолей.

Работа поддержана грантом РФФ 15-15-0079.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auerbach A.D. Fanconi anemia and its diagnosis // *Mutat Res.* – 2009. – Vol. 668(1-2). – P. 4-10.
2. Bernstein J.L., Teraoka S., Southey M.C. et al. Population-based estimates of breast cancer risks associated with ATM gene variants c.7271T>G and c.1066-6T>G (IVS10-6T>G) from the Breast Cancer Family Registry // *Hum Mutat.* – 2006. – Vol. 27(11). – P. 1122-1128.
3. Bogdanova N., Feshchenko S., Schrmann P. et al. Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 122 (4). – P. 802-806.
4. Bretsky P., Haiman C.A., Gilad S. et al. The relationship between twenty missense ATM variants and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2003. – Vol. 12(8). – P. 733-738.
5. Buslov K.G., Iyevleva A.G., Chekmariova E.V. et al. NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 114 (4). – P. 585-589.
6. Boyle J.M., Buckley R.H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27(5). – P. 497-502.
7. Ciara E., Piekutowska-Abramczuk D., Popowska E. et al. Heterozygous germ-line mutations in the NBN gene predispose to medulloblastoma in pediatric patients // *Acta Neuropathol.* – 2010. – Vol. 119 (3). – P. 325-334.
8. Cohen J.M., Sebire N.J., Harvey J. et al. Successful treatment of lymphoproliferative disease complicating primary immunodeficiency/immunodysregulatory disorders with reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation // *Blood.* – 2007. – Vol. 110 (6). – P. 2209-2214.
9. Concannon P., Haile R.W., B resen-Dale A.L. et al. Variants in the ATM gene associated with a reduced risk of contralateral breast cancer // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68 (16). – P. 6486-6491.
10. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 197.
11. Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Franco J.L. et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34(1). – P. 10-22. – doi: 10.1007/s10875-013-9954-6.
12. Cybulski C., Gorski B., Debniak T. et al. NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64 (4). – P. 1215-1219.
13. de Miranda N.F., Bjrkman A., Pan-Hammarstr m Q. DNA repair: the link between primary immunodeficiency and cancer // *Ann N Y Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1246. – P. 50-63.
14. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6 (11). – P. 836-848.
15. DuPage M., Mazumdar C., Schmidt L.M., Cheung A.F., Jacks T. Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting // *Nature.* – 2012. – Vol. 482 (7385). – P. 405-409.
16. Emens L.A., Ascierto P.A., Darcy P.K. et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape // *Eur. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 81. – P. 116-129.
17. Garraway L.A., Lander E.S. Lessons from the cancer genome // *Cell.* – 2013. – Vol. 153(1). – P. 17-37.
18. Garg A.D., Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 280 (1). – P. 126-148.
19. Górski B., Debniak T., Masojć B. et al. Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 106 (3). – P. 379-381.
20. Guerra N., Tan Y.X., Joncker N.T. et al. NKG2D-deficient mice are defective in tumor surveillance in models of spontaneous malignancy // *Immunity.* – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 571-580.
21. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* – 2011. – Vol. 144 (5). – P. 646-674.
22. Hauck F., Voss R., Urban C., Seidel M.G. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – pii: S0091-6749(17)31027-8.
23. Heintz N. Ataxia telangiectasia: cell signaling, cell death and the cell cycle // *Curr. Opin. Neurol.* – 1996. – Vol. 9 (2). – P. 137-140.
24. Jacobs J.F., Nierkens S., Figdor C.G., de Vries I.J., Adema G.J. Regulatory T cells in melanoma: the final hurdle towards effective immunotherapy? // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. e32-42.
25. Jonkman-Berk B.M., van den Berg J.M., Ten Berge I.J. et al. Primary immunodeficiencies in the Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy // *Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 156 (2). – P. 154-162.
26. Kroft S.H., Finn W.G., Singleton T.P. et al. Follicular large cell lymphoma with immunoblastic features in a child with Wiskott-Aldrich syndrome: an unusual immunodeficiency-related neoplasm not associated with Epstein-Barr virus // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1998. – Vol. 110 (1). – P. 95-99.
27. Lakin N.D., Weber P., Stankovic T. et al. Analysis of the ATM protein in wild-type and ataxia telangiectasia cells // *Oncogene.* – 1996. – Vol. 13 (12). – P. 2707-2716.
28. Martin D., Gutkind J.S. Human tumor-associated viruses and new insights into the molecular mechanisms of cancer // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27 (Suppl 2). – P. S31-42. – doi: 10.1038/onc.2009.351.
29. Matsushita H., Vesely M.D., Koboldt D.C. et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting // *Nature.* – 2012. – Vol. 482 (7385). – P. 400-404. – doi: 10.1038/nature10755.
30. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L. et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – pii: S0091-6749(17)30925-9.
31. Meister M.T., Voss S., Schwabe D. Treatment of EBV-associated nodular sclerosing Hodgkin lymphoma in a patient with ataxia telangiectasia with brentuximab vedotin and reduced COPP plus rituximab // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2015. – Vol. 62 (11). – P. 2018-2020.
32. Mittal D., Gubin M.M., Schreiber R.D., Smyth M.J. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014. – Vol. 27. – P. 16-25.
33. Mortaz E., Tabarsi P., Mansouri D. et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 365.

34. Mueller B.U., Pizzo P.A. Malignancies in pediatric AIDS // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1996. – Vol. 8 (1). – P. 45-49.
35. Nicholaou T., Chen W., Davis I.D. et al. Immunoediting and persistence of antigen-specific immunity in patients who have previously been vaccinated with NY-ESO-1 protein formulated in ISCOMATRIX™ // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2011. – Vol. 60 (11). – P. 1625-1637.
36. Notarangelo L.D. PIDs and cancer: an evolving story // *Blood.* – 2010. – Vol. 116 (8). – P. 1189-1190.
37. Palendira U., Rickinson A.B. Primary immunodeficiencies and the control of Epstein-Barr virus infection // *Ann N Y Acad. Sci.* – 2015. – Vol. 1356. – P. 22-44.
38. Pastorcak A., Szczepanski T., Mlynarski W. International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) ALL host genetic variation working group. Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome // *Eur. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 59 (3). – P. 126-132.
39. Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowskaja N. et al. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 137 (2). – P. 533-539.
40. Rahman N., Scott R.H. Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: new lessons from old players // *Hum Mol. Genet.* – 2007. – Vol. 16. – P. R60-66.
41. Renwick A., Thompson D., Seal S. et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles // *Nat. Genet.* – 2006. – Vol. 38(8). – P. 873-875.
42. Resnick I.B., Kondratenko I., Togoiev O. et al. Nijmegen breakage syndrome: clinical characteristics and mutation analysis in eight unrelated Russian families // *J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 140 (3). – P. 355-361.
43. Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127 (6). – P. 1329-1341.
44. Salavoura K., KoliAlexi A., Tsangaris G., Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(2B). – P. 1263-1269.
45. Sandoval C., Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2003. – Vol. 40. – P. 162-166.
46. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science.* – 2011. – Vol. 331 (6024). – P. 1565-1570.
47. Seemanova E., Varon R., Vejvalka J. et al. The Slavic NBN Founder Mutation: A Role for Reproductive Fitness? // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (12). – e0167984.
48. Shapiro R.S. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists // *Am J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86 (1). – P. 48-55.
49. Slack J., Albert M.H., Balashov D. et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – pii: S0091-6749(17)30567-5.
50. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 130 (12). – P. 2867-2873.
51. Steffen J., Varon R., Mosor M. et al. Increased cancer risk of heterozygotes with NBS1 germline mutations in Poland // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 111 (1). – P. 67-71.
52. Suarez F., Mahlaoui N., Canioni D. et al. Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: A report from the French national registry of primary immune deficiencies // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 202-208.
53. Suspitsin E.N., Sibgatullina F.I., Lyazina L.V., Imyaninov E.N. First Two Cases of Bloom Syndrome in Russia: Lack of Skin Manifestations in a BLM c.1642C>T (p.Q548X) Homozygote as a Likely Cause of Underdiagnosis // *Mol. Syndromol.* – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 103-106.
54. Tavtigian S.V., Oefner P.J., Babikyan D. et al. Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer // *Am J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 85 (4). – P. 427-446.
55. Taylor A.M., Metcalfe J.A., Thick J., Mak Y.F. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia // *Blood.* – 1996. – Vol. 87 (2). – P. 423-438.
56. Thrasher A.J., Williams D.A. Evolving Gene Therapy in Primary Immunodeficiency // *Mol. Ther.* – 2017. – Vol. 25 (5). – P. 1132-1141.
57. Tran H., Nourse J., Hall S. et al. Immunodeficiency-associated lymphomas // *Blood Rev.* – 2008. – Vol. 22 (5). – P. 261-281.
58. Vajdic C.M., Mao L., van Leeuwen M.T. et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? // *Blood.* – 2010. – Vol. 116 (8). – P. 1228-1234.
59. van der Werff Ten Bosch J., van den Akker M. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency // *Eur. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 59 (12). – P. 647-653.
60. van Os N.J., Roeleveld N., Weemaes C.M. et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline // *Clin. Genet.* – 2016. – Vol. 90 (2). – P. 105-117.
61. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K. et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations // *Eur. J. Hum Genet.* – 2000. – Vol. 8 (11). – P. 900-902.
62. von Boehmer L., Mattle M., Bode P. et al. NY-ESO-1-specific immunological pressure and escape in a patient with metastatic melanoma // *Cancer Immun.* – 2013. – Vol. 13. – P. 12.
63. Walsh M.F., Chang V.Y., Kohlmann W.K. et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23 (11). – e23-e31.
64. Wolska-Ku nierz B., Gregorek H., Chrzanowska K. et al. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options — a Retrospective Analysis // *J. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 35 (6). – P. 538-549.
65. Woodbine L., Gennery A.R., Jeggo P.A. The clinical impact of deficiency in DNA non-homologous end-joining // *DNA Repair (Amst).* – 2014. – Vol. 16. – P. 84-96.
66. Wu L., Hickson I.D. The Bloom's syndrome helicase suppresses crossing over during homologous

recombination // Nature. – 2003. – Vol. 426 (6968). – P. 870-874.

67. Wykes M.N., Lewin S.R. Immune checkpoint blockade in infectious diseases // Nat. Rev. Immunol. – 2017. — doi: 10.1038/nri.2017.112.

Поступила в редакцию 28.11.2017 г.

E.N. Suspitsyn¹, M.A. Makhova², E.N. Imyanitov¹

Malignant tumors associated with hereditary immunodeficiencies

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

²St. Petersburg State Pediatric Medical University
St. Petersburg

Malignant tumors are often found in patients with hereditary defects of immunity and are one of the main causes of death of such patients. The increased risk of developing tumors appears to be due to the weakening of antitumor surveillance and vulnerability to oncogenic viruses. The presence of primary immunodeficiency in a patient with an oncological disease can affect the tactics of treatment. Expanding the possibilities of primary immunodeficiency therapy dictates the need for timely differential diagnosis of hereditary immunodeficiencies.

Key words: immunodeficiencies, malignant tumors