

Т.В. Кожанова<sup>(1,2)</sup>, С.С. Жилина<sup>(1,2)</sup>, Т.И. Мещерякова<sup>(1)</sup>, С.И. Маркова<sup>(1)</sup>, А.А. Абрамов<sup>(1)</sup>,  
Н.М. Иванова<sup>(1)</sup>, Т.А. Шароев<sup>(1)</sup>.

## **СИНДРОМ ЛИ-ФРАУМЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С Хр11.2 ТРАНСЛОКАЦИЕЙ/СЛИЯНИЕМ ГЕНА *TFE3***

1 ГБУЗ НПЦ Медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области  
и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗМ, г. Москва, Россия;

2 ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.  
Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

### **ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ СИНДРОМА ЛИ-ФРАУМЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С Хр11.2 ТРАНСЛОКАЦИЕЙ/СЛИЯНИЕМ ГЕНА *TFE3***

**Синдром Ли-Фраумени** (СЛФ; Li-Fraumeni syndrome — LFS1, sarcoma family syndrome, ОМIM 151623, ORPHA524) представляет собой редкий наследственный синдром предрасположенности к раку с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется ранним началом множественных первичных раковых новообразований, таких как рак молочной железы, мягких тканей (рабдомиосаркома) и остеосаркома, опухоли головного мозга (астроцитомы, медуллобластома и глиобластома) и карцинома коры надпочечников. Ген *TP53* играет важную роль в патогенезе СЛФ, в связи с тем, что он вовлекается в канцерогенез различных видов опухолей. Показано, что 50-70% случаев СЛФ связаны с молекулярными дефектами в этом гене. Другими генами, которые были изучены, как кандидаты возможного вовлечения в патогенез СЛФ являются *SHENK1* и *SHENK2*. Примерно 10% случаев СЛФ обусловлены герминальными мутациями в гене *SHENK2*.

**Почечно-клеточная карцинома** (Хр 11.2 ПКК; Renal cell carcinoma, Хр11-associated - RCCX1; ОМIM:300854) встречается преимущественно у детей и молодых людей, ассоциирована с транслокациями хромосомы Хр11.2 и слиянием/гиперэкспрессией гена фактора транскрипции Е3 - *TFE3*. В результате транслокации t(X;1)(p11.2;q21) возникают химерные онкогены, образованные слиянием генов PRCC и TFE3, t(X;17)(p11.2;q25) генов ASPL и TFE3, t(X;1)(p11.2;p34) – PSF и TFE3.

Приводим пример из практики НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ клинического наблюдения пациента с диагностированными первично-множественными злокачественными новообразованиями из спектра синдрома Ли-Фраумени и почечно-клеточной карциномой.

Пациент К., 17 лет поступила в отделение хирургической онкологии НПЦ в июне 2014 г. с клиническим диагнозом (МКБ-10: D41.0): Опухоль (ангиомиолипома?), киста единственной левой почки. Сопутствующий диагноз: Нефробластома правой почки. Стадия III. Высокий риск. Состояние после нефрэктомии справа и химиолучевой терапии, ремиссия с 1999 г. Острый лимфобластный лейкоз, 1 клинико-гематологическая ремиссия с 2000 г. Аномалия развития ЖКТ: ретрогастральное расположение 12-перстной кишки. Полип 12-перстной кишки. Киста поджелудочной железы. Костно-хрящевой экзостоз левой подвздошной области.

Из анамнеза жизни: Ребенок от 1-ой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре. Роды срочные, физиологические, в 40 недель гестации, с переломом левой ключицы у новорожденного. Оценка по шкале Апгар - 7/8 баллов. Масса ребенка при рождении - 3800 г., рост – 54 см. Ребенок на грудном вскармливании находился до 6 мес. Раннее развитие ребенка соответствовало возрасту.

Анамнез заболевания: В 2 г. пациент впервые поступил в ДГКБ №2, где ему была диагностирована по данным компьютерной томографии, ультразвукового исследования и гистологического исследования ткани опухоли после хирургического ее удаления нефробластома правой почки, стадия III, высокий риск. Проведена полихимиотерапия по протоколу SIOP 93-01 для нефробластомы, III стадия. В 4 г. при очередном контрольном обследовании у пациента К.А. выявлен гиперлейкоцитоз с бластозом свыше 50%. Основываясь на данных цитологического и иммунологического исследования, ребенку был поставлен диагноз острого лимфобластного лейкоза, про-В иммунологический вариант. После установления диагноза пациенту начата полихимиотерапия терапия по протоколу ALL-MB-91 для группы стандартного риска. При контрольном обследовании в ФГБУ ФКНЦ ДГиО им. Д. Рогачева по поводу острого лейкоза и нефробластомы правой почки, в 17 лет при рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в брюшной полости выявлено объемное образование в среднем сегменте левой почки. Пациент для дальнейшего обследования и лечения переведен в онкологическое отделение НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ.

В НПЦ медицинской помощи ДЗМ детям выполнена резекция среднего отдела единственной левой почки с опухолью. По данным гистологического исследования ткани опухоли, последняя представлена папиллярными структурами, выстланными цилиндрическими клетками с эозинофильной цитоплазмой и умеренно полиморфными ядрами. Внутренние отделы сосочковых разрастаний выполнены многочисленными «пенистыми» клетками. В ткани наблюдаются свежие кровоизлияния и местами встречаются псаммомные тельца. Иммуногистохимическое исследование показало

экспрессию клетками опухоли *Vimentin*, *Pancytokeratin*, *CD10*, *TFE3*. Отрицательный результат получен с анти-НМВ45 и с анти-p53. Пролиферативный индекс по Ki-67 менее 3%. Заключение: Карцинома почки, ассоциированная с транслокацией Xp11.2/слиянием гена *TFE3*.

Учитывая наличие у пациента первично-множественных злокачественных новообразований, была рекомендована консультация врача-генетика.

Семейный анамнез пациента К.А. в отношении злокачественных новообразований не отягощён. При осмотре ребенка фенотипических особенностей нет. Проанализировав данные анамнеза (нефрэктомия по поводу нефробластомы, развитие острого лимфобластного лейкоза и опухоли левой почки) пациенту рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования гена *TP53* в генетической лаборатории НПЦ.

В результате проведенного анализа (поиск частых мутаций в гене *TP53*) никаких изменений в кодирующей части гена не было обнаружено. Принимая во внимание развитие у пациента трех опухолей в детском возрасте и отсутствие мутаций в гене *TP53*, рекомендовано продолжить дальнейший поиск мутаций в генах, участвующих в канцерогенезе. Пациенту предложено проведение полноэкзомного секвенирования.

В результате секвенирования экзома была выявлена ранее не описанная мутация (p.R95fs) в гене *CHEK2*, приводящая к сдвигу рамки считывания при транскрипции мРНК и нарушению соответствия между кодонами в ДНК и аминокислотами в конечном продукте - белке. По данным литературы ранее мутации в гене *CHEK2* были описаны у пациентов с синдромом Ли-Фраумени. Обнаруженная мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную мутацию как вероятно патогенную (SIFT - 0,009; PolyPhen2 – 0,985; MutationTaster – 1,000).

Обнаруженная мутация в гене *CHEK2*, возможна, привела к изменению функционирования его продукта (фермента чекпойнкиназы) и, как следствие, к нарушению в системе репарации ДНК в ответ на повреждение, что привело к активации канцерогенеза и формированию опухолей, различных по своей морфологической структуре (нефробластома, острый лейкоз, ПКК). Нельзя также исключить присутствие в ДНК пациента молекулярных дефектов в других генах, участвующих в активации защитных реакций в ответ на повреждение ДНК, что повышает риск развития неоплазий других локализаций. Принимая во внимание, что наблюдаемый нами ребенок получал несколько курсов полиохимиотерапии, то описанная хромосомная перестройка (Xp11.2 транслокация/слияние *TFE3*), также могла быть вызвана действием винкристина,

дактиномицина, вепезида, карбоплатина, ифосфамида и доксорубиция, что способствовало развитию ПКК.

Вовлеченность в патогенез СЛФ генов, контролирующих клеточный рост, репарацию ДНК и апоптоз, объясняет не только формирование первично - множественных злокачественных новообразований, характерных для данного синдрома, но и повышенный риск развития неоплазий других локализаций, что обосновывает необходимость комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике у пациентов с СЛФ.