Хирургическое лечение рака почки в двух поколениях одной семьи

Семенякин И.В.¹, Погосян Р.Р.², Кардымон О.Л.³, Заклязьминская Е.В.³

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
Заклязьминская Елена Валерьевна –
доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией
медицинской генетики ФГБНУ
«РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
(Москва, Российская Федерация)
E-mail: zhelene@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы, 124489, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Ключевые слова:

семейный рак почки,
печечно-клеточная
карцинома, папиллярный
рак почки, *MET*, *APC*,
гены-супрессоры
опухолей, онкогенетика

Частота наследственных форм почечно-клеточного рака (ПКР) варьирует от 2 до 8% всех случаев заболевания, однако эта оценка может быть существенно занижена. В последних исследованиях было показано, что более 50% пациентов с ПКР имеют герминативные изменения в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами. Как правило, наличие герминативных мутаций в генах, приводящих к семейным онкосиндромам, ассоциировано с более ранним началом (<45 лет), билатеральным поражением, а также с повышенным риском независимого развития внепочечных опухолей.

В настоящей работе представлены результаты диагностики и хирургического лечения папиллярного рака почки в 2 поколениях одной семьи. Полноэкзомное секвенирование выявило у пробанда герминативный редкий генетический вариант в гене *MET* (вариант с неизвестным клиническим значением) и в гене *APC* (также с неизвестным клиническим значением).

В работе также приводится анализ литературы об известных генетических формах рака почки, взаимосвязи генетической природы заболевания и отдаленного прогноза.

Финансирование. Исследование было выполнено в рамках НИР «Молекулярно-генетическая тест-система для определения маркеров наследственного рака почки» (0394-2019-0052), «Нефронсберегающая и реконструктивная робот-ассистированная хирургия верхних мочевых путей» (0394-2019-0051).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семенякин И.В., Погосян Р.Р., Кардымон О.Л., Заклязьминская Е.В. Хирургическое лечение рака почки в двух поколениях одной семьи // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 114–118. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-114-118>

Статья поступила в редакцию 16.11.2020. **Принята в печать** 29.01.2021.

Surgical treatment of renal cancer in two generation of the one family

CORRESPONDENCE

Elena V. Zaklyazminskaya – MD,
Head of Laboratory of Medical
Genetics, Petrovsky National
Research Center of Surgery (Moscow,
Russian Federation)
E-mail: zhelene@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6244-9546>

Semenyakin I.V.¹, Pogosyan R.R.², Kardymon O.L.³, Zaklyazminskaya E.V.³

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² City Hospital named after M.P. Konchalovsky, 124489, Moscow, Russian Federation

³ Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Hereditary forms of renal cell carcinoma (RCC) account for 2-8% of all cases of the disease but this ratio may be underestimated. It was shown that more than 50% of patients with RCC have may have

germ-line genetic mutations in the genes associated with inherited cancer syndromes. Usually the presence of germ-line mutations in genes leading to familial cancer syndromes is associated with an earlier onset (<45 years), bilateral lesions, and an increased risk of the independent extra-renal tumor development.

Here we present the results of diagnosis and surgical treatment of papillary renal cancer in two subsequent generations of the family. Whole exome sequencing (WES) revealed in the proband's DNA two rare germ-line variants in the MET gene, predicted to alternate splicing but qualified as variant of unknown significance (VUS), and in the APC gene, also qualified as VUS.

Following this case report we also provide a review of the current publications focused on the known genetic forms of kidney cancer, and on the relationship between the genetic nature of the disease and long-term prognosis.

Funding. The study was carried out as part of the research work "Molecular genetic test system for determining markers of hereditary kidney cancer" (0394-2019-0052), "Nephrons-sparing and reconstructive robotic-assisted surgery of the upper urinary tract" (0394-2019-0051).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Semenyakin I.V., Pogosyan R.R., Kardymon O.L., Zaklyazminskaya E.V. Surgical treatment of renal cancer in two generation of the one family. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (1): 114–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-114-118> (in Russian)

Received 16.11.2020. **Accepted** 29.01.2021.

Keywords:

familial renal cancer, renal cell carcinoma, papillary renal cancer, APC, tumor suppression, oncogenetics

Рак почки занимает 16-е место среди всех впервые диагностированных злокачественных новообразований. Самая высокая заболеваемость им зарегистрирована в странах Восточной и Центральной Европы: Чехии, Эстонии, Латвии, Литве и Белоруссии (30,5; 30,6; 30,4; 28,9 и 27,1 случаев на 100 тыс. населения соответственно), а в России по распространенности злокачественные новообразования почки занимают 8-е место (121,1 случай на 100 тыс. населения на 2018 г.) [1].

Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой гистологически гетерогенную группу онкологических заболеваний. Светлоклеточный рак составляет ~85% случаев, на папиллярный (1-го и 2-го типа) рак приходится 5–10%, остальные представлены более редкими гистологическими типами рака [2]. Папиллярная аденома, мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала, гибридная онкоцитарная хромофобная опухоль, карцинома собирательных трубочек (протоков Беллини), медуллярная карцинома, нейробластома-ассоциированный рак, муцинозный тубулярный и веретенноклеточный рак диагностируются реже.

В последнем пересмотре классификации форм рака почек (Ванкувер, 2015) были выделены еще 5 подтипов эпителиальной опухоли ПКР: тубулокистозный, ассоциированный с кистозной болезнью почек, светлоклеточно-папиллярный, ассоцииро-

ванный с *Mit*-транслокацией, и ПКР, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом, однако все они встречаются очень редко [4]. Существенную роль в развитии ПКР играют внешние факторы: курение, некоторые типы производства (выделка кож, работа с асбестом), а также хроническая почечная недостаточность и поликистоз почек [2].

Наследственные формы ПКР встречаются довольно редко. Семьи с явноотягощенной родословной составляют не более 2–8% всех случаев заболевания, хотя роль генетической предрасположенности к ПКР может быть занижена [5–7]. В исследовании Gudbjartsson и др. было показано, что до 58% пациентов с ПКР могут иметь редкие герминативные изменения в генах, ассоциированных со злокачественными формами опухолей [8].

Наиболее изучена почечно-клеточная карцинома (ПКК), развивающаяся у больных с синдромом Гиппеля–Линдау в результате герминативных мутаций в гене *VHL* [2]. При наследственном папиллярно-клеточном раке были описаны большие родословные, в которых у больных выявляли мутации в протоонкогене *MET* [2].

Мы представляем редкое клиническое наблюдение и результаты хирургического лечения папиллярного и светлоклеточного рака почки в 2 последовательных поколениях одной семьи.

Клиническое наблюдение

Пациент Л. (отец пробанда) впервые обратился за медицинской помощью в возрасте 61 года с жалобами на периодическую гематурию, слабость и одышку при физической нагрузке.

Семейный анамнез отягощен: выполняются критерии онкологической отягощенности родословной (≥ 2 родственников первой-второй степени родства болели одинаковым видом рака простаты – отец и дядя).

Анамнез заболевания. Факторов риска развития ПКР на рабочем месте и в быту нет. Страдает ишемической болезнью сердца (ИБС), в 54 года перенес инфаркт миокарда, стентирование. Сопутствующие заболевания: постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь III степени, сахарный диабет 2-го типа, легкое течение, компенсация. Ожирение II степени.

Лабораторные исследования. Выраженная анемия со снижением гемоглобина (Hb) до 102 г/л в общем анализе крови (ОАК); другие показатели ОАК без патологических изменений. В биохимическом анализе крови: мочевины – 11,3 ммоль/л, креатинин – 278 мкмоль/л, остальные показатели без патологических изменений.

Инструментальные исследования. Магнитно-резонансная томография (без введения контрастного вещества). Обе почки увеличены в размерах и деформированы за счет наличия в них объемных образований. В левой почке в верхнем и среднем сегментах визуализируется солидное образование с четкими неровными контурами размерами 103×106×86 мм. Кроме того, в среднем сегменте определяются паренхиматозные кистозные образования – 13 и 15 мм в диаметре. В среднем сегменте правой почки определяется кистозно-солидное образование с четкими неровными контурами размерами 86×79,8×72 мм, неоднородного МР-сигнала, с участками кровоизлияния. Парааортальные лимфатические узлы увеличены.

Рис. 1. Фрагмент гистологического исследования образца опухоли из левой почки пациента Л., ×20. Папиллярно-клеточный рак

Fig. 1. Fragment of histopathological study of the left kidney's tumor sample (Patient L., ×20). Papillary cell carcinoma

В паренхиме печени определяются множественные округлые образования с нечеткими контурами, наиболее вероятно – метастазы. На компьютерной томографии органов грудной клетки – картина метастазов: в правом легком определялись 3 округлых очага до 9 мм с перифокальной инфильтрацией в сегментах S_1-S_2 ; в левом легком – 2 очага до 6 мм в S_1-S_2 слева, 1 – паракостально в сегменте S_6 .

Гистологическое исследование. В левой почке – папиллярный ПКР (1-го типа) с очаговой саркоматоидной дифференцировкой, III–IV (из 4) степени дифференцировки по системе градации Фурман, с некрозами, кровоизлияниями, лимфоваскулярной инвазией на уровне опухоли, инвазией в паранефральную клетчатку, жировую клетчатку синуса почки (рис. 1). В надпочечнике – метастаз папиллярного ПКР. В правой почке – светлоклеточный ПКР II–III (из 4) степени клеточной анаплазии по системе градации Фурман, с некрозами и кровоизлияниями, лимфоваскулярной инвазией на уровне опухоли (рис. 2).

Диагноз: рак обеих почек, T3N1M1. *Операция:* билатеральная нефрэктомия, спленэктомия от 09.03.2017. Метастатическое поражение печени, легких. ИБС: постинфарктный кардиосклероз, состояние после стентирования. НК1. Гипертоническая болезнь III степени. Артериальная гипертензия I степени. Нефроангиосклероз. Сахарный диабет 2-го типа, легкое течение, компенсация. Ожирение II степени.

Через 2 нед после первичного обращения на фоне неэффективности консервативной терапии пациент был госпитализирован с резким ухудшением состояния и усилившейся гематурией. По жизненным показаниям выполнены билатеральная нефрэктомия и спленэктомия. В раннем послеоперационном периоде у пациента развился острый инфаркт миокарда, пациент скончался от острой сердечной недостаточности.

Пациент Р. (пробанд) через месяц после билатеральной нефрэктомии у отца обратился за профилактическим обследованием (в возрасте 31 год) по причине беспокойности отягощенным семейным анамнезом. Жалоб на состояние здоровья на момент обращения не было.

Инструментальные исследования. При профилактическом ультразвуковом исследовании в левой почке выявлено объемное образование – до 65 мм. На мультиспиральной компьютерной томографии в среднем сегменте левой почки обнаружено объемное образование 65×55×50 мм, накапливающее контрастное вещество до 75 Нс. Опухоль распространяется в синус почки с деформацией полостной системы почки.

Гистологическое исследование. Светлоклеточный ПКР II степени клеточной анаплазии (из 4).

Диагноз: рак левой почки, T1bN0M0, стадия I.

Выполнено хирургическое вмешательство: лапароскопическая резекция левой почки. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 3-и сутки после операции. В настоящее время пациент находится под наблюдением, прогрессирования заболевания, рецидивов не выявлено.

Генетическое обследование. Учитывая онкологическуюотягощенность родословной, после успешного хирургического лечения пациент был направлен на медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностику наследственной предрасположенности к раку почки. Выполнено полноэкзомное секвенирование на платформе Illumina. В протоонкогене *MET*, ответственном за ПКК почек, выявлен редкий генетический вариант (ENST00000318493: c.1701+58del) в гетерозиготном состоянии. При анализе алгоритмом Human Splicing Finder 3.1 (<https://www.genomnis.com/access-hsf>) эта замена потенциально активирует скрытый донорный сайт сплайсинга. Однако в отсутствие функционального анализа этот вариант может быть квалифицирован только как вариант неизвестного клинического значения (класс патогенности III). Также в генах, определяющих наследственную предрасположенность к онкосиндромам, у пациента выявлена еще одна редкая миссенс-замена в гетерозиготном состоянии: p.K2186Q в гене *APC* (ген-супрессор опухолевого роста). При анализе *in silico* эта замена потенциально влияет на свойства белка, однако в отсутствие обширной родословной и функционального анализа также может быть классифицирована только как вариант неизвестного клинического значения (класс патогенности III). Этот генетический вариант выявлен у пробанда и отсутствует в образце ДНК отца. Уточнение происхождения данной замены (материнское или *de novo*) требует биологического материала матери, однако он в настоящий момент недоступен для исследования.

Обсуждение

Чаще всего изолированный ПКР развивается в возрасте 50–70 лет, однако описано выявление ПКР и в детском возрасте, около 3 лет [9]. В семьях с генетической предрасположенностью к онкосиндромам манифестация заболевания обычно приходится на более ранний возраст [10].

В представленном клиническом случае возраст диагностики ПКР у отца (61 год) вполне соответствует среднему возрасту выявления этого вида рака в популяции. Однако более ранняя на 30 лет манифестация заболевания у сына (31 год) заставляет предполагать наличие дополнительного генетического фактора, модифицирующего проявления заболевания в семье. В этом контексте выявленный редкий вариант p.K2186Q в гене *APC* установлен

Рис. 2. Фрагмент гистологического исследования образца опухоли из правой почки пациента Л., $\times 20$. Светло-клеточный рак

Fig. 2. Fragment of histopathological study of the right kidney's tumor sample (Patient L., $\times 20$). Light cell carcinoma

ного *не-отцовского* происхождения представляется убедительной кандидатной находкой. Однако для включения этого варианта в оценку прогноза здоровья пробанда и рисков для потомков необходимы функциональные исследования, которые точно установят или опровергнут патогенность замены.

Точковые миссенс-мутации в гене *MET* (ген рецептора к фактору роста гепатоцитов) были описаны в нескольких поколениях семей с папиллярно-клеточным раком почки [13]. Эти замены были локализованы в тирозин-киназном домене белка и реализовались по механизму *gain-of-function*, активации протоонкогена *MET* [14]. Поэтому патогенность выявленного в этой семье интронного варианта c.1701+58del, потенциально влияющего на сплайсинг *MET*, также требует тщательного исследования и обоснования, так как большинство мутаций сплайсинга приводит к появлению аномальных транскриптов, которые быстро распознаются, разрушаются различными механизмами и приводят к гаплонедостаточности соответствующего белка.

Часть наследственных синдромов (болезнь Гиппеля–Линдау, наследственная лейомиоматозная и сукцинатдегидрогеназная ПКК) имеют системные проявления и специфический клинический фенотип, что облегчает их клиническую диагностику. Другие формы (*BAP1*, *MITF*-зависимые) трудно различимы [11]. В таких случаях выявление мутации в таргетных генах помогает уточнить диагноз, определить объем хирургического вмешательства, спланировать дальнейшее лечение и динамическое наблюдение.

Заключение

Наличие герминативных мутаций в генах, приводящих к семейным онкосиндромам, ассоциировано с более ранней манифестацией, билатеральным поражением, а также с повышенным риском независимого развития внепочечных опухолей. Молекулярная верификация наследственного он-

косиндрома у пробанда является показанием для выполнения каскадного скрининга и дальнейшего проспективного консультирования родственников, однако класс патогенности генетических вариантов, установленных согласно критериям ACMG2015

[12], должен быть не ниже IV (вероятно патогенный) или V (патогенный). Поэтому обсуждение генетических результатов следует проводить с большой осторожностью, указывая все ограничения исследования.

Литература/References

1. Bray F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
2. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (McGraw-Hill Medical). <https://ommbid.mhmedical.com> W. Marston Linehan; Berton Zbar; D. Richard Klausner. Renal Carcinoma. DOI: 10.1036/ommbid.343
3. Shuch B., et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015; 67 (1): 85–97.
4. Pan C.C. The International Society of Urological Pathology/Vancouver Classification of Renal Neoplasia: New entities of adult renal cell carcinoma. *Urol Sci.* 2015; 26: 77–80.
5. Shuch B., et al. Defining early-onset kidney cancer: Implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (5): 431–7.
6. Linehan W.M., et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer.* 2009; 115 (suppl 10): 2252–61.
7. Liu H., Sundquist J., Hemminki K. Familial renal cell carcinoma from the Swedish family-cancer database. *Eur Urol.* 2011; 60 (5): 987–93.
8. Gudbjartsson T., et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer.* 2002; 100 (4): 476–9.
9. Linehan W.M., Shipley W., Parkinson D: Cancer of the kidney and ureter. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia: Lippincott, 1996: 19–46.
10. Schmidt L.S., Linehan W.M. Genetic predisposition to kidney cancer. *Semin Oncol.* 2016; 43 (5): 566–74.
11. Nguyen K.A., Syed J.S., Shuch B. Hereditary kidney cancer syndromes and surgical management of the small renal mass. *Urol Clin North Am.* 2017; 44 (2): 155–67.
12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–24. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
13. Zbar B., Lerman M. Inherited carcinomas of the kidney. In: *Advances in Cancer Research.* Academic Press, 1998; 75: 163–201.
14. Jeffers M., Schmidt L., Nakaigawa N., Webb C., Weirich G., Kishida T., et al. Activating mutations for the Met tyrosine kinase receptor in human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 11445.