

Т.В. Кожанова^{1,2}, С.С. Жилина^{1,2}, Т.И. Мещерякова¹, С.И. Маркова¹,
А.А. Абрамов¹, Н.М. Иванова¹, Т.А. Шароев¹

СИНДРОМ ЛИ–ФРАУМЕНИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹ГБУЗ НПЦ Медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗМ, ²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

T. V. Kozhanova^{1,2}, S. S. Zhilina^{1,2}, T. I. Mescheryakova¹, S. I. Markova¹,
A. A. Abramov¹, N. M. Ivanova¹, T. A. Sharoev¹

LI–FRAUMENI SYNDROME: CLINICAL CASE DESCRIPTION

¹Scientific-practical center of medical care for children with developmental disabilities, craniofacial and congenital diseases of the nervous system, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) относится к группе редких наследственных опухолевых заболеваний и характеризуется высокой генетической и фенотипической гетерогенностью. Почечно-клеточная карцинома (Хр11.2 ПКК) встречается преимущественно у детей и молодых людей, ассоциирована с транслокациями хромосомы Хр11.2 и слиянием/гиперэкспрессией гена фактора транскрипции ЕЗ – *TFE3*. В статье приводятся данные литературы, касающиеся СЛФ и Хр11.2 ПКК, а также описание из практики НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ клинического наблюдения пациента с диагностированными первично-множественными злокачественными новообразованиями из спектра СЛФ, ассоциированного с мутацией в гене *CHEK2* в сочетании с Хр11.2 ПКК.

Ключевые слова: синдром Ли–Фраумени, ген *TP53*, ген *CHEK2*, первично-множественные злокачественные новообразования, почечно-клеточная карцинома, связанная с Хр11.2 транслокациями/слиянием гена *TFE3*.

Li–Fraumeni Syndrome (LFS) belongs to a group of rare hereditary tumor diseases and related with high genetic and phenotypic heterogeneity. Renal cell carcinoma (chromosome 11.2 RCC) occurs mainly in children and young adults, is associated with chromosome 11.2 translocations and merger/hyperexpression of transcription factor gene E3 – *TFE3*. The article presents literature data concerning LFS and chromosome 11.2 RCC, observes medical care practice for children and describes clinical observation of a patient with multiple primary malignancies from LFS spectrum, associated with gene *CHEK2* mutation combined with chromosome 11.2 RCC.

Keywords: Li–Fraumeni syndrome, *TP53* gene, *CHEK2* gene, multiple primary malignancies, renal cell carcinoma associated with chromosome 11.2 *TFE3* gene translocations/merge.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ведущая роль в индукции и промоции канцерогенеза принадлежит генетическим нарушениям [1]. Около 1% генов человека ассоциированы с канцерогенезом. Эти гены делятся на два класса, как по характеру своего действия, так и по типам кодируемых белков. Первый класс – это протоонкогены или доминантные

онкогены. Их продукты, как правило, участвуют в позитивном контроле клеточного роста. Второй класс составляют супрессоры опухолей или рецессивные онкогены, называемые также антионкогенами. Кодируемые этими генами белки часто являются негативными регуляторами клеточного роста и в норме обладают противоопухолевым эффектом [1–3].

Контактная информация:

Кожанова Татьяна Викторовна – к.м.н., врач лабораторный генетик, генетическая лаборатория, Научно-практический центр Медицинской помощи детям ДЗМ
Адрес: Россия, 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38
Тел.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Статья поступила 8.12.15, принята к печати 23.03.16.

Contact Information:

Kozhanova Tatyana Viktorovna – Ph.D., laboratory geneticist, genetic laboratory, Scientific-practical center of medical care for children
Address: Russia, 119620, Moscow, Aviatorov str., 38
Tel.: (926) 658-06-51, E-mail: vkozhanov@bk.ru
Received on Dec. 8, 2015, submitted for publication on Mar. 23, 2016

В основе развития любых онкологических заболеваний лежит накопление мутаций в специфических генах, причем это происходит в тех соматических клетках, которые затем вовлекаются в процесс неопластической трансформации [3–5]. Известно, что на скорость возникновения мутаций существенное влияние могут оказывать как экзогенные, так и эндогенные факторы. Любые физические и химические воздействия, усиливающие мутагенез, обладают канцерогенным эффектом и приводят к развитию индуцированных форм раков. С другой стороны, наследование инактивирующей мутации в генах, участвующих в поддержании целостности генома, может опосредованно приводить к значительному увеличению частоты возникновения мутаций в других онкогенах и антионкогенах, а значит и к ускорению злокачественной трансформации клетки. Для подобной ситуации будет характерен семейный характер опухолей, причем в некоторых случаях, хотя и не всегда, их локализация у родственников может быть одинакова [1, 3–5].

Почти все формы злокачественных образований проявляют признаки наследования, то есть частота встречаемости рака определенной локализации среди родственников значительно выше, чем в популяции. Одной из характерных особенностей наследственных злокачественных опухолей является вероятность их возникновения в раннем периоде онтогенетического развития. К наследственным формам рака прежде всего относят ретинобластому, нефробластому (опухоль Вильмса), рак молочной железы, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, синдром Линча и синдром Ли–Фраумени [1, 2, 4, 6].

Наследственные формы онкологических заболеваний в основном связаны с мутациями в генах опухолевых супрессоров, которые отвечают за репарацию ДНК и контролируют клеточный цикл.

Синдром Ли–Фраумени (СЛФ; Li–Fraumeni syndrome — LFS1, sarcoma family syndrome, OMIM 151623, ORPHA524) представляет собой редкий наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется ранним началом множественных первичных раковых новообразований, таких как рак молочной железы, мягких тканей (рабдомиосаркома), остеосаркома, опухоли головного мозга (астроцитомы, медуллобластома и глиобластома) и карцинома коры надпочечников. Другие обычно наблюдаемые виды рака включают лейкоз, новообразования желудочно-кишечного тракта, а также яичников и рак легких, как, например, бронхоальвеолярный рак [7, 8].

В 1969 г. американские врачи Фредерик Ли и Джозеф Фраумени впервые предположили наследственный характер рака на основании обследования четырех семей, в которых у братьев, сестер и двоюродных братьев в раннем

возрасте была диагностирована саркома мягких тканей. Позже они исследовали 24 семейных случая рака и на основании полученных результатов разработали критерии для СЛФ.

Классический СЛФ включает: 1) остеогенную и/или мягкотканную саркому, диагностированную у пациента в возрасте до 45 лет; 2) злокачественную опухоль любой локализации, возникшую в возрасте до 45 лет у родственников I и II степени родства.

Установлено, что риск развития рака при СЛФ составляет около 70% для мужчин и 100% для женщин к 70 годам. Риск рака у детей составляет 12–20%. Пациенты с СЛФ также имеют 50% риск развития вторичных малигнизаций.

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, представленными герминальными мутациями, которые впервые были описаны D. Malkin и соавт. в 1990 г. [9]. На сегодняшний день в международной базе данных *TP53 Database* (IARC) описано более 500 герминальных мутаций и 85 однонуклеотидных полиморфных вариантов [10]. Другими генами, которые были изучены как кандидаты возможного вовлечения в патогенез СЛФ, являются *CHEK1* и *CHEK2*. Примерно 10% случаев СЛФ обусловлены герминальными мутациями в гене *CHEK2*.

Почечно-клеточная карцинома, связанная с Xp11.2 транслокациями и слиянием гена *TFE3* (Xp11.2 ПКК; Renal cell carcinoma, Xp11-associated – RCCX1; OMIM: 300854) была впервые описана de Jong и соавт. в 1986 г. [12]. В 2004 г. ВОЗ выделила Xp11.2 ПКК в отдельную нозологическую форму в классификации опухолей почки. Этот вид карциномы почки встречается преимущественно у детей и молодых людей (составляя, по некоторым данным, треть почечно-клеточных карцином этой возрастной группы), описано лишь несколько случаев у лиц старшего возраста. Карцинома почки ассоциирована с несколькими транслокациями хромосомы Xp11.2, которые приводят к слиянию/гиперэкспрессии гена фактора транскрипции *E3 (TFE3)* [7]. Опухоль обычно желто-коричневая, часто с некрозами и кровоизлияниями. Микроскопически может иметь сосочковое строение со светлыми или эозинофильными клетками, наличием псаммомных телец или гиалиновых включений, участков солидного роста, гнезд крупных клеток со светлой, зернистой цитоплазмой. 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* [12].

Ниже приводим пример из практики НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ клинического наблюде-

ния пациента с диагностированными первично-множественными злокачественными новообразованиями из спектра СЛФ и почечно-клеточной карциномой.

Описание клинического случая

Пациент К.А., 17 лет (1996 г.р.), поступил 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, первая клинико-гематологическая ремиссия с 2000 г. Аномалия развития желудочно-кишечного тракта: ретрогастральное расположение 12-перстной кишки. Полип 12-перстной кишки. Киста поджелудочной железы. Костно-хрящевой экзостоз левой подвздошной области.

Из анамнеза жизни: ребенок от I 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 июне 1998 г. (в возрасте 2 лет) пациент К.А. впервые поступил в ДГКБ № 2, где ему была диагностирована по данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования опухоль правой почки (опухоль Вильмса). Пациенту проведены лапаротомия и удаление правой почки с опухолью. После гистологического исследования ткани опухоли правой почки был поставлен окончательный диагноз нефробластомы, стадия III, высокий риск. Проведена полихимиотерапия по протоколу SIOP 93-01 для нефробластомы, III стадии высокого риска, которая включала введение винкристина, дактиномицина с последующими 12 блоками основной полихимиотерапии – чередование блоков «вепезид+карбоплатин» и «ифосфамид+доксорубин». Терапия завершена в марте 1999 г. По результатам последующих контрольных обследований пациента данных за продолжительный рост, рецидив, метастазы опухоли нет.

В марте 2000 г. (в возрасте 4 лет) 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 по протоколу ALL-MB-91 для группы стандартного риска. Ремиссия достигнута на 15-й день лечения.

С октября 2000 г. по сентябрь 2002 г. пациент продолжал получать поддерживающую химиотерапию. Клинико-гематологическая ремиссия наблюдается с 2000 г.

При контрольном обследовании в ФГБУ ФКНЦ ДГиО им. Д. Рогачева по поводу острого лейкоза и нефробластомы правой почки в апреле 2014 г. (в

возрасте 17 лет) при рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в брюшной полости выявлено объемное образование в среднем сегменте левой почки, распространяющееся на всю глубину коркового вещества, гиподенсивное по своей структуре при нативном сканировании, слабо накапливающее контрастный препарат и не изменяющее свои характеристики во всех фазах сканирования (до 80 ед. HU), новообразование с четкими, ровными контурами, максимальным размером до 0,5 мм. Кпереди от выявляемого очага определяется мелкая жидкостная тонкостенная киста размером до 3 мм. Заключение: объемное образование левой почки, киста левой почки. В связи с тем, что при контрольной РКТ в июне 2014 г. было отмечено увеличение размеров новообразования левой почки до 12 мм, пациент для дальнейшего обследования и лечения переведен в НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ.

В июле 2014 г. в НПЦ медицинской помощи детям ДЗМ выполнена резекция среднего отдела единственной левой почки с опухолью. Материал опухоли отправлен на гистологическое исследование.

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* (ГБУЗ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, патологоанатомическое отделение – зав. отд. А.Н. Кисляков) [30].

После проведенного комплексного обследования пациенту К.А. поставлен окончательный диагноз (МКБ 10: C64): рак единственной левой почки. T_{1a}N₀M₀. Карцинома почки, ассоциированная с транслокацией Xp11.2/слиянием гена *TFE3*. Стадия I. Состояние после хирургического лечения.

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

Семейный анамнез пациента К.А. в отношении злокачественных новообразований неотягощен. Отец ребенка (47 лет) здоров, у матери (40 лет) язвенная болезнь 12-перстной кишки, коллоидные узлы в щитовидной железе. 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*.

Поиск частых мутаций в гене *TP53* проводили методом полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и одноцепочечного конформационного полиморфизма

Результаты полноэкзомного секвенирования

Хромосома	Позиция в геноме	Ген	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Ассоциированные заболевания
chr22	29130424	<i>CHEK2</i>	cga/cgaC	p.R95fs	Li-Fraumeni syndrome 2 OMIM: #609265; ORPHANET: ORPHA524

(SSCP). В результате проведенного анализа 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.

Молекулярно-генетический анализ проведен методом секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзона TruSight One (Illumina Inc., США) и секвенирования ДНК производства Illumina (Illumina Inc., США). Биоинформатическая обработка данных произведена в соответствии с рекомендациями ACMG (США), используемая референсная последовательность – Human genome 19 (hg19) build 37.

В результате секвенирования экзона 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 (см. таблицу).

По данным литературы ранее мутации в гене *CHEK2* были описаны у пациентов с СЛФ. 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).

Обсуждение

СЛФ – клинически и генетически гетерогенный наследственный синдром рака, при котором мутации в гене *TP53* идентифицируются в 50–70% семей.

В настоящее время описано более 500 герминальных мутаций в гене *TP53*, выявленных при обследовании семей с СЛФ. Большинство из этих мутаций сосредоточены в экзонах с 5 до 8.

Ген *TP53* – опухолевый супрессор, который расположен на коротком плече хромосомы 17 (17p13.1), включает 11 экзонов. Ген кодирует белок, вовлеченный в различные процессы регуляции клеточного цикла: контроль, гомеостаз, апоптоз и репарацию ДНК. Изменения в гене *TP53* являются наиболее распространенными генетическими дефектами, которые, как известно, происходят в опухолях человека. Наличие герминальных мутаций в гене *TP53*, по-видимому, способствует накоплению генетического повреждения, приводя, таким образом,

к нестабильности генома и опухолевой трансформации. Инактивирующие мутации гена *TP53* ассоциированы со многими спорадически злокачественными новообразованиями, в т.ч. остеосаркомами, саркомами мягких тканей, лейкозом, опухолями головного мозга, легких и карциномой молочной железы [9, 14].

Более 90% герминальных мутаций в гене *TP53* локализуются в консервативном домене. Точковые мутации составляют 93% всех перестроек, 72% из которых относятся к миссенс-мутациям. Малые делеции идентифицируются в 10% случаев СЛФ, мутации сайта сплайсинга – в 6% случаев. Большие геномные делеции описаны в 7% случаев. Делеция обеих аллелей гена приводит к полной инактивации – остановке клеточного цикла, подавлению индукции апоптоза, снижению эффективности репарации ДНК, стимуляции неоангиогенеза, ослаблению контроля за длиной теломер и блокированию дифференцировки клетки [9].

Вторая форма СЛФ (Li-Fraumeni syndrome 2 – LFS2, OMIM: #609265) обусловлена мутациями в гене *CHEK2* [7].

В 1999 г. D. Bell и соавт. установили, что ген *CHEK2* также может быть причиной наследственных новообразований, которые отвечают критериям СЛФ. Авторы исследования идентифицировали мутации в гене *CHEK2* в семье у пробанда с классическим типом СЛФ, у которого не были определены мутации в гене *TP53* [15].

В последующем исследовании, выполненном P. Vahteristo и соавт. (2001), у пробандов с СЛФ из 44 финских семей были анализированы гены *CHEK1* и *CHEK2* [16]. Одна патогенная мутация была идентифицирована в гене *CHEK2*. При этом никаких мутаций не было найдено в гене *CHEK1*. В оригинальных исследованиях мутация в гене *CHEK2* (с.1100delC) была описана при СЛФ, раке молочной железы, толстой кишки, желудка, яичников, эндометрия, почки, предстательной железы [17].

Ген *CHEK2* также является супрессором опухолевого роста, кодирует фермент чекпойнт-киназу 2, которая участвует в поддержании целостности генома и в контроле клеточного цикла. При участии гена *CHEK2* осуществляются такие защитные реакции в ответ на повреждение ДНК, как остановка клеточного цикла, репарация ДНК и апоптоз [18].

Продукт гена *CHEK2* может связывать и активировать белок p53. Например, у части больных с СЛФ, не имеющих мутаций в гене

TP53, выявляют герминальные мутации в гене *CHEK2*. Это свидетельствует о ключевой роли нарушений сигнального пути *CHEK2-TP53*, контролирующего защитные реакции клетки на повреждение ДНК [19].

Рак почки и рак толстой кишки также связаны с миссенс-вариантами в гене *CHEK2*. Достоверная ассоциация была установлена для рака почки ($p=0,0006$). Все случаи рака почки были клеточными карциномами с характерной папиллярной структурой по данным гистологического исследования [18].

Вовлеченность в этиологию СЛФ не только гена *TP53*, но и гена *CHEK2* отражает генетическую гетерогенность данного наследственного синдрома.

Однако в 25–30% случаев СЛФ не удается выявить причинного молекулярно-генетического фактора, и диагноз устанавливается только по клиническим критериям. При этом следует учитывать, что отсутствие онкологически отягощенного анамнеза не исключает высокую вероятность возникновения мутаций *de novo* как в гене *TP53*, так и в гене *CHEK2* [20].

В представленном нами клиническом случае, учитывая раннее развитие опухолей у ребенка (с 2 до 17 лет), полиорганность поражения (вовлечение в процесс почек и кроветворной системы), а также данные, полученные при молекулярно-генетическом исследовании (мутация в гене *CHEK2*, приводящая к сдвигу рамки считывания и как следствие синтезу белка с нарушенной функцией), у обследованного ребенка можно предположить наличие СЛФ.

Однако интересным представляется формирование у пациента злокачественного образования («транслокационной» формы почечно-клеточной карциномы) в левой почке.

Одной из разновидностей рака почки является почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с Хр11.2 транслокациями. Общей чертой Хр11.2 ПКК является хромосомные перестройки, приводящие к слиянию *TFE3* с различными генами и, как следствие, к избыточной экспрессии *TFE3* белка в опухолевых клетках. На долю Хр11.2 ПКК приходится одна треть всех детских первично-клеточных раков почки и <1% всех взрослых. Хр11.2 ПКК поражает преимущественно пациентов в возрасте от 17 месяцев до 78 лет [21].

В отличие от обычных гистопатологических типов ПКК, на долю раковых заболеваний почек, обусловленных слиянием генов, у детей приходится 20–50% всех случаев ПКК [22].

Ген *TFE3* локализуется на хромосоме X (Хр11.2) и относится к семейству факторов транскрипции, связанных с микрофтальмией (*MiT*) [12]. В настоящее время идентифицированы 4 гена, с которыми происходит слияние *TFE3*: *PRCC* (1q21), *ASPL* (17q25), *PSF* (1p34) и *NonO* (Xq12) [23]. Наиболее распространенными являются транслокации, при которых проис-

ходит слияние *ASPL-TFE3*, *PRCC-TFE3* и *PSF-TFE3*. Химерные белки, которые образуются в результате слияния *TFE3*, способствуют онкогенезу нарушением регуляции транскрипции гена и клеточного цикла.

Хромосомные перестройки, приводящие к слиянию двух разных генов, являются наиболее распространенным типом мутации, определяемой при раке. Роль этих мутаций при саркомах и гематологических злокачественных новообразованиях была установлена в последние десятилетия, но прогресс в генетическом анализе показал важность этих перестроек и в развитии обычных карцином [24].

Клиническое проявление ПКК с *TFE3* слиянием характеризуется относительно агрессивным течением, с метастазами, в частности в региональные лимфатические узлы. ПКК, связанная с транслокациями, как правило, имеет характерную папиллярную архитектуру и состоит из прозрачных светлых клеток и клеток с эозинофильной цитоплазмой; иммуногистохимическое исследование ткани показывает экспрессию клетками опухоли *CD10* и *TFE3* (рис. 1 и 2). В отдельных случаях при гистологическом исследовании могут выявляться характерные гиалиновые узелки и многочисленные псаммомные тельца (рис. 1) [25].

Онкогенная активность *TFE3* генных слияний была продемонстрирована в различных доклинических моделях рака. В «модели потери активности» функция гена-супрессора опухолевого роста утрачивается вследствие разрыва. «Модель потери активности» относится к новой трансформирующей активности в белке слияния, которая приводит к измененной конформации белка. Наконец, в соответствии с «моделью нарушенной активности», которая является наиболее широко принятой для *TFE3* генных

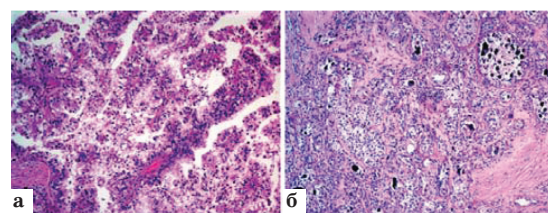


Рис. 1. Гистологическое исследование ткани опухоли: а – папиллярная структура с прозрачными, светлыми и эозинофильными клетками; б – гиалиновые узелки и многочисленные псаммомные тельца, которые могут выявляться в ткани опухоли [25].

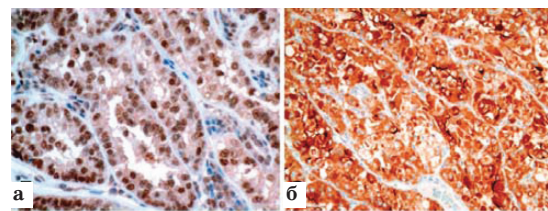


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование ткани опухоли: а – диффузное иммуноокрашивание ядерного *TFE3*; б – диффузное иммуноокрашивание *CD10* [25].

слияний, белок слияния активирует онкогенную активность, уже присутствующую в белке дикого типа путем внедрения более активного промотора транскрипции. В соответствии с этой моделью, все гены, участвующие в слиянии с *TFE3*, имеют постоянно активные промотеры, и белки *TFE3* слияния экспрессируются на значительно более высоких уровнях, чем белки дикого типа *TFE3* [24].

Кроме того, один тип *TFE3*-слияния (*SFPQ-TFE3*) может взаимодействовать с белком p53, приводя к изменению его функции [26]. Тем не менее, как это нарушение регуляции приводит к раку, неизвестно. Интересно, что многие сигнальные пути, уже вовлеченные в канцерогенез, регулируются *TFE3* и *TFEB*. Способность *TFE3* и *TFEB* регулировать метаболические и *mTOR* сигнальные пути особенно intriguing, учитывая известные роли обоих процессов в онкогенезе ПКК [26].

Наследственная форма ПКК у детей или молодых людей часто ассоциируется с синдромом Хиппель–Линдау. Спорадические формы ПКК у детей и молодых взрослых связаны с Хр11.2 транслокацией/*TFE3* или t(6; 11)(p21; q12)/*Alpha-TFEB* слиянием.

В ряде исследований было показано, что у детей проведенная химиотерапия по причине злокачественного новообразования другой этиологии может рассматриваться как фактор риска развития Хр11.2 ПКК. Примерно в 10–15% случаев развития ПКК дети в прошлом получали химиотерапию.

В этом контексте P. Argani и соавт. (2006) также показали, что приблизительно 10–15% Хр11.2 ПКК связаны с воздействием химиотерапии в детстве и, следовательно, предположили, что Хр11.2 ПКК должна быть включена в список вторичных новообразований у детей, ассоциированных с химиотерапией [27].

Преыдушие исследования показали, что дети, которые получали химиотерапию по поводу злокачественного новообразования, находятся в группе повышенного риска развития рака другого типа, например, такие вторичные злокачественные новообразования, как острые лейкозы, саркомы мягких тканей и злокачественные глиомы. В литературе описаны случаи ПКК, развившиеся после химиотерапии, на фоне опухоли Вильмса, но морфологическая картина большинства зарегистрированных случаев не была надлежащим образом определена [28]. В исследовании G. Altinok и соавт. (2005) представлено клиническое наблюдение ребенка, который получил химиотерапию по поводу нейробластомы с последующим развитием папиллярной неонкоцитарной ПКК, которая была связана с транслокацией Хр11/слиянием гена *TFE3* [29].

Как цитотоксическая химиотерапия располагает к транслокационным карциномам неясно. В большинстве случаев пациенты

получали либо ингибитор ДНК топоизомеразы II или циклофосфамид (алкилирующий агент). Оба этих препарата, как известно, вызывают поломки в ДНК и предрасполагают к малигнизации. Ингибиторы ДНК топоизомеразы II, в т.ч. эпиподофиллотоксины (например, этопозид) и антрациклины (такие как, доксорубин и даунорубин) ингибируют ДНК связывание, после чего топоизомераза II катализирует расщепление транзиторной двухцепочечной ДНК [30].

В случаях, когда ПКК сформировались у детей, не получавших химиотерапию, нельзя исключить генетическую предрасположенность к этой форме рака (в отличие от долгосрочных эффектов химиотерапии).

В нашем случае можно рассмотреть две вероятные причины развития Хр11.2 ПКК. Во-первых, обнаруженная мутация в гене *CHEK2*, возможно, привела к изменению функционирования его продукта (фермента чекпойн-киназы) 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. Во-вторых, принимая во внимание, что наблюдаемый нами ребенок получал несколько курсов полиохимиотерапии, то описанная хромосомная перестройка (Хр11.2 транслокация/слияние *TFE3*) также могла быть вызвана действием винкристина, дактиномицина, вепезида, карбоплатина, ифосфамида и доксорубина, что способствовало развитию ПКК.

Относительно усиленная пролиферация, которая возникает в растущей детской почке, может сделать ее более чувствительной к воздействию мутагенных эффектов нескольких курсов химиотерапии.

Заключение

Мутации в генах-супрессорах опухолевого роста, главным образом в *TP53*, *CHEK1* и *CHEK2*, являются причиной развития наследственных опухолевых синдромов. В статье описан клинический случай СЛФ, подтвержденный обнаружением мутации в гене *CHEK2* в сочетании с ПКК, ассоциированной с Хр11.2 транслокацией/слиянием гена *TFE3*. 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.

Литература

1. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н., Ледащева Т.А., Мацко Д.Е., Никифоров Б.М. Молекулярная неврология. Часть III. Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены. А.А. Скоромец, ред. СПб.: Интермедика, 2004.
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М.: Медицина, 2004.
3. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Дом МАПО, 2007.
4. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей. Российский онкологический журнал. 1998; 5: 47–51.
5. Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г., Лыцев А.А., Монахов А.С., Новиков Л.Б., Того А.В., Федоров С.Н., Хансон К.П. Молекулярная генетика опухолей человека. Вопросы онкологии. 1997; 43 (1): 95–101.
6. Иванов В. И., Барышникова Н. В., Билева Дж. С. Генетика: Учебник для вузов. В.И. Иванов, ред. М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). URL: <http://www.omim.org>. (Дата обращения: 19.11.2015).
8. The portal for rare diseases and orphan drugs (ORPHANET). URL: <http://www.orpha.net>. (Дата обращения: 19.11.2015).
9. Malkin D, Li F, Strong L, Fraumeni J, Nelson C, Kim D, Kassel J, Gryka M, Bischoff F, Tainsky M. Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science. 1990; 250: 1233–1238.
10. IARC TP53 Database. URL: <http://p53.iarc.fr>. (Дата обращения: 12.11.2015).
11. de Jong B, Molenaar I, Leeuw J, Idenberg V, Oosterhuis J. Cytogenetics of a renal adenocarcinoma in a 2-year-old child. Cancer Genet. Cytogenet. 1986; 21 (2): 165–169.
12. Liu Y, Xu B, Chen F. Recent Advances in Renal Cell Carcinoma Associated with Xp11.2 Translocations/TFE Gene Fusions. N. A. J. Med. Sci. 2012; 5 (1): 43–47.
13. WHO histological classification of tumours of the kidney. In: Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn, eds. Lyon: IARC Press, 2004: 10.
14. Upton B, Chu Q, Benjamin D. Li–Fraumeni Syndrome: The Genetics and Treatment Considerations for the Sarcoma and Associated Neoplasm. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2008; 18: 145–156.
15. Bell D, Varley J, Szydlow T, Kang D, Wahrer D, Shannon K, Lubratovich M, Verselis S, Isselbacher K, Fraumeni J, Birch J, Li F, Garber J, Haber D. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li–Fraumeni syndrome. Science. 1999; 286: 2528–2531.
16. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, Eklund C, Aaltonen L, Blomqvist C, Aittomaki K, Nevanlinna H. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li–Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. Cancer Res. 2001; 61 (15): 5718–5722.
17. Cybulski C, Go'rski B, Huzarski T, Masojc' B, Mierzejewski M, Debniak T, Teodorczyk U, Byrski T, Gronwald J, Matyjasik J, Zlowocka E, Lenner M, Grabowska E, Nej K, Castaneda J, Medrek K, Szymanska A, Szymanska J, Kurzawski G, Suchy J, Oszurek O, Witek A, Narod SA, Lubinski J. CHEK2 Is a Multiorgan Cancer Susceptibility Gene. Am. J. Hum. Genet. 2004; 75: 1131–1135.
18. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland J. Klijn. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2 1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Nat. Genet. 2002; 31: 55–59.
19. Ruijs M, Broeks A, Menko F, Ausems M, Wagner A, Oldenburg R, Meijers-Heijboer H, Veer L, Verhoef S. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li–Fraumeni Phenotype. Hereditary Cancer in Clinical Practice. 2009; 7: 4–8.
20. Gonzalez K, Buzin C, Noltner K, Gu D, Li W, Malkin D, Sommer S. High frequency of de novo mutations in Li–Fraumeni syndrome. J. Med. Genet. 2009; 46: 689–693.
21. Meyer P, Clark J, Flanigan R, Picken M. Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma With Very Aggressive Course in Five Adults. Am. J. Clin. Pathol. 2007; 128 (1): 70–79.
22. Ramphal R, Pappo A, Zielenska M, Grant R, Ngan B. Pediatric renal cell carcinoma: clinical, pathologic, and molecular abnormalities associated with the members of the mit transcription factor family. Am. J. Clin. Pathol. 2006; 126: 349–364.
23. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, Eble J, Struckmann K, Schraml P, Moch H. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28 (9): 1117–1132.
24. Kauffman E, Ricketts C, Rais-Bahrami S, Yang Y, Merino M, Bottaro D, Srinivasan R, Linehan W. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFE3 fusion kidney cancers. Nat. Rev. Urol. 2014; 11: 465–475.
25. Armah HB, Parwani AV. Xp11.2 Translocation Renal Cell Carcinoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010; 134: 124–129.
26. Mathur M, Das S, Samuels H. PSF-TFE3 oncoprotein in papillary renal cell carcinoma inactivates TFE3 and p53 through cytoplasmic sequestration. Oncogene. 2003; 22: 5031–5044.
27. Argani P, Lae M, Ballard E, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, Reuter V, Ladanyi M. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 1529–1534.
28. Allsbrook W, Boswell W, Takahashi H, Pantazis C, Howell C, Martinez J, Beck J. Renal cell carcinoma arising in Wilms tumor. Cancer. 1991; 67: 690–695.
29. Altinok G, Kattar M, Mohamed A, Poulik J, Grignon D, Rabah R. Pediatric renal carcinoma associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions and clinicopathologic associations. Pediatr. Dev. Pathol. 2005; 8: 168–180.
30. Felix C. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1400: 233–255.

РЕФЕРАТЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОМОГАЮТ ОТЛИЧИТЬ ОСТРУЮ АДЕНОВИРУСНУЮ БОЛЕЗНЬ ОТ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ С ПОБОЧНЫМ АДЕНОВИРУСОМ

Побочный аденовирус при болезни Кавасаки (БК) важно отличать от острой аденовирусной болезни. У 24 из 25 детей с аденовирусной болезнью и симптомами, похожими на БК, были обнаружены <4 признаков БК с преобладанием видов В или Е, а также более

высокая вирусная нагрузка по сравнению с симптомами БК с побочным аденовирусом.

Eunkyung Song, Adriana E. Kajon, Huanyu Wang, Doug Salamon, Karen Texter, Octavio Ramilo, Amy Leber, Preeti Jaggi. The Journal of Pediatrics. 2016; 170: 325–330.