

Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки

Д.С. Михайленко^{1,2}, Н.А. Горбань^{1,3}, Д.В. Залетаев¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Рак почки (РП) – одно из 3 частых онкоурологических заболеваний, своевременная диагностика и прогноз которого остаются актуальными задачами. Часть случаев РП связана с наследственными онкологическими синдромами и обусловлена герминальными мутациями. В настоящем обзоре охарактеризованы моногенные формы наследственного РП (синдромы Хиппеля–Линдау, Берта–Хогга–Дюбе, наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак, наследственная папиллярная карцинома почки, BAP1-ассоциированный онкосиндром) и синдромы с несколькими генами-кандидатами (опухоли с мутациями генов семейства SDH, туберозный склероз). Отдельно рассмотрен вопрос о повышенном риске РП у пациентов с частыми онкосиндромами, предрасполагающими к развитию широкого патоморфологического спектра опухолей: синдромом Линча, Ли–Фраумени. Описаны случаи РП и других карцином у носителей патогенных мутаций в генах-кандидатах разных наследственных форм рака – мультилокусного наследственного онкологического синдрома (MINAS), что особенно актуально в связи с растущей ролью высокопроизводительного секвенирования в практической онкогенетике. Для каждого синдрома приведены рекомендации по современной лабораторной генетической диагностике и динамическому наблюдению.

Ключевые слова: рак почки, наследственный онкологический синдром, герминальная мутация, генетическая диагностика, динамическое наблюдение

Для цитирования: Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. Онкоурология 2023;19(3):133–45. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145>

Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer

D.S. Mikhaylenko^{1,2}, N.A. Gorban^{1,3}, D.V. Zaletaev¹

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Dmitry Sergeevich Mikhaylenko dimserg@mail.ru

Renal cancer (RC) is one of the three most common diseases in oncologic urology. Its accurate diagnosis and prognosis remain difficult and important problems. Some cases of RC are associated with hereditary cancer syndromes and are caused by germline mutations. This review describes monogenic forms of hereditary RC (von Hippel–Lindau syndrome, Birt–Hogg–Dubé syndrome, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, hereditary papillary renal carcinoma, BAP1 tumor predisposition syndrome) and diseases with several candidate genes (SDH-mutated tumors, tuberous sclerosis complex). Additionally, the review discusses the increased risk of RC in patients with frequent hereditary cancer syndromes predisposing to the development of a wide range of tumor types: Lynch and Li–Fraumeni syndromes. RC in combination with other carcinomas can develop in patients carrying pathogenic mutations in the candidate genes of different hereditary cancer syndromes – multi-locus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS) – which is especially important due to the growing role of high-throughput sequencing in practical oncologic genetics. Additionally, guidelines on modern laboratory genetic diagnostics and active surveillance are presented for each syndrome.

Keywords: renal cancer, hereditary cancer syndrome, germline mutation, genetic diagnostics, active surveillance

For citation: Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaletaev D.V. Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):133–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145>

Введение

Рак почки (РП) входит в число 10 наиболее частых онкологических заболеваний в России, представляя собой актуальную проблему современной онкоурологии [1]. Часть случаев опухолей почки (как злокачественных, так и доброкачественных) может быть проявлением наследственного онкологического синдрома (НОС) – заболевания, обусловленного герминальной мутацией в онкогене или гене-супрессоре и характеризующегося повышенным риском развития опухолей в органах-мишенях. Критериями, указывающими на наличие таких мутаций в геноме пациента, являются:

- молодой возраст пациента;
- неблагоприятный семейный онкологический анамнез;
- билатеральные/множественные опухоли;
- специфические признаки отдельных онкосиндромов [2].

В действующей версии отечественных клинических рекомендаций Минздрава России 2021 г. по раку паренхимы почки отмечена целесообразность медико-генетического консультирования при наличии указанных выше критериев, однако отсутствуют их детализация по разным онкосиндромам, описание генетической диагностики и схем динамического наблюдения [3]. Для сравнения: в действующих рекомендациях Национальной противораковой ассоциации США (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) присутствует описание всех наследственных форм опухолей почки и их генов-кандидатов, основных этапов динамического наблюдения и опций хирургического лечения в зависимости от злокачественности новообразований [4]. В связи с этим в России возникает потребность в систематизации сведений о НОС с повышенным риском развития РП на современном уровне представлений об их этиологии, диагностике, в том числе молекулярно-генетической, и клиническом значении генетических нарушений.

Моногенные формы наследственного рака почки

Моногенным заболеванием в медицинской генетике называют патологическое состояние, обусловленное мутацией в одном гене-кандидате. Традиционно к моногенным формам РП относят синдромы Хиппеля–Линдау (VHL-синдром), Берта–Хогга–Дюбе (Birt–Hogg–Dubé Syndrome, BHDS), наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer, HLRCC), наследственную папиллярную карциному почки 1-го типа

(Hereditary Papillary Renal Cancer, HPRC) и ВАР1-ассоциированный НОС.

Синдром Хиппеля–Линдау

Синдром Хиппеля–Линдау назван в честь немецкого офтальмолога Иогана фон Хиппеля и шведского патолога Арвида Линдау, которые в начале XX века описали клиническую картину заболевания и установили его наследственный характер. Это аутосомно-доминантный НОС с частотой 1 случай на 36 тыс. новорожденных и пенетрантностью 90 % к 60 годам. Самыми частыми признаками VHL-синдрома являются гемангиобластомы центральной нервной системы (ЦНС) (80 %), светлоклеточная карцинома почки (75 %), феохромоцитома/параганглиома надпочечника (30 %). Как и при других НОС, при VHL-синдроме могут встречаться билатеральное и/или множественное поражение органов-мишеней. К менее частым патологическим изменениям при VHL-синдроме относят ангиомы сетчатки, опухоль эндолимфатического протока внутреннего уха, нейроэндокринные опухоли, кистозную аденому придатка яичка. VHL-синдром может сопровождаться развитием кист в почках, поджелудочной железе, причем независимо от наличия опухолей.

Так, нами описан случай VHL-синдрома у пациентки с поликистозом почек и поджелудочной железы, у которой на момент обращения в клинику не было онкологического заболевания. Клинико-генеалогический анализ позволил установить, что сестра пациентки тоже страдает поликистозом поджелудочной железы, а отец пациентки оперирован ранее (в 47 лет) по поводу гемангиобластомы ЦНС, затем болел РП, от прогрессирования которого скончался к 58 годам. Проведенная молекулярно-генетическая диагностика выявила патогенную мутацию гена *VHL* с.203C>A (p.Ser68*) в гетерозиготном состоянии у пациентки, ее сестры и дочери 6 лет. Это позволило поставить диагноз VHL-синдрома и назначить динамическое наблюдение носителям мутации [5].

Причина VHL-синдрома – инактивирующая мутация в гене-супрессоре *VHL*, локализованном в области 3p. Ген *VHL* включает 3 экзона и кодирует одноименный белок VHL – необходимый компонент мультипротеинового комплекса, в котором осуществляется деградация индуцируемого гипоксией фактора α (HIF1/2 α). Для построения этого комплекса VHL взаимодействует с элонгином C и, собственно, с HIF. Мутации, приводящие к инактивации *VHL*, представ-

лены как точковыми мутациями (миссенс- и нонсенс-мутации, небольшие делеции и инсерции, мутации сплайсинга), так и протяженными делециями. В опухолевых клетках происходит инактивация 2-го аллеля *VHL* по двухударной модели Кнудсона. В результате потери функции *VHL* в клетке накапливается HIF, который, в свою очередь, активирует транскрипцию своих генов-мишеней, в том числе факторов роста и их рецепторов, способствующих пролиферации. Такой каскад событий рассматривают как основной механизм канцерогенеза *VHL*-ассоциированных опухолей [6].

Современная схема молекулярно-генетической диагностики *VHL*-синдрома представлена на рисунке. Сначала проводят полимеразную цепную реакцию и секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–3 гена *VHL* для поиска точковых мутаций в кодирующей части гена. Если мутация не обнаружена на первом этапе, то осуществляют анализ протяженных делеций *VHL* методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Такой подход позволяет определить причину заболевания в подавляющем

большинстве случаев, применяется во многих лабораториях мира, в том числе в России, и описан в современном отечественном учебно-методическом пособии [7].

Однако не всегда секвенирование по Сэнгеру и MLPA позволяют определить причину заболевания. Описан случай *VHL*-синдрома у мужчины, который с 20-летнего возраста был оперирован по поводу гемангиобластом ЦНС, затем у него в ходе резекций были удалены мультифокальные светлоклеточные карциномы почек, при обследовании также были выявлены кисты поджелудочной железы, почек, придатков яичек. Семейный онкологический анамнез не отягощен, и клиническая картина соответствовала случаю *VHL*-синдрома *de novo*. Однако секвенирование по Сэнгеру и MLPA не выявили мутацию *VHL*. Лишь проведение кариотипирования и полногеномного секвенирования для идентификации точек разрыва позволило определить сбалансированную транслокацию $t(1;3)(p36.3;p25)$ с позицией разрыва во 2-м интроне *VHL*. Несущий ее аллель фактически имел инактивирующую мутацию *VHL* [8]. Отметим, что герминальные транслокации, вовлекающие область 3p с локализованными там *VHL*

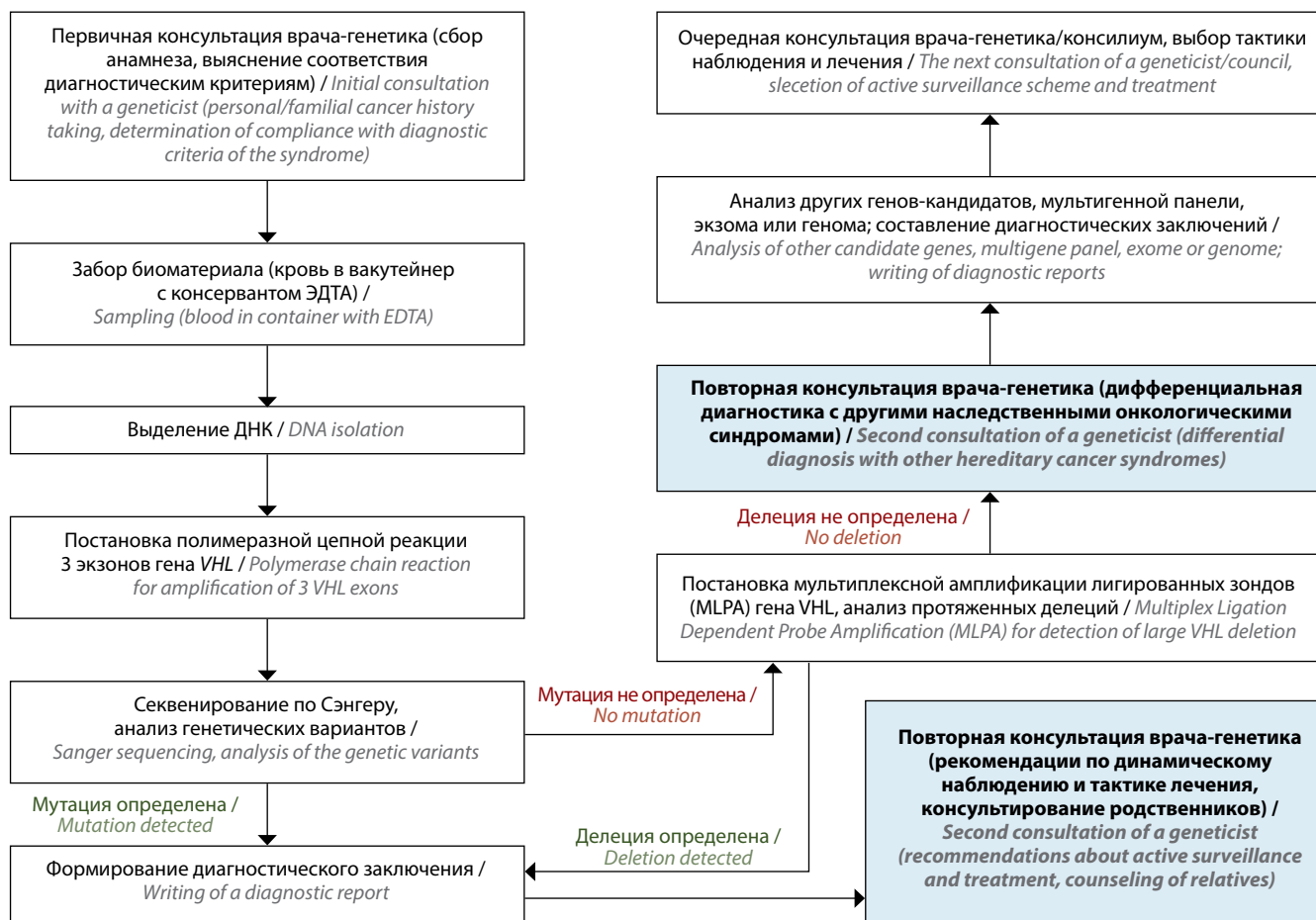


Схема молекулярно-генетической диагностики синдрома Хиппеля–Линдау. ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
Molecular genetic diagnostics of von Hippel–Lindau syndrome. EDTA – ethylenediaminetetraacetic acid

и другими генами-супрессорами, описаны у пациентов с наследственным светлоклеточным РП без других проявлений VHL-синдрома [9].

Часть случаев наследственной (врожденной) патологии обусловлена мозаичными формами наследственных болезней, при которых доля мутантного аллеля может быть менее 10 % и не определяется при стандартных настройках секвенирования по Сэнгеру. Так, опубликован случай метастатического светлоклеточного РП, гемангиобластом спинного мозга и феохромоцитомы у пациента 55 лет. Высокопроизводительное секвенирование (ВПС, англ.: Next Generation Sequencing, NGS) геномной панели с *VHL* при уровне отсечения по частоте вариантного аллеля 10 %, затем секвенирование по Сэнгеру и МЛРА гена *VHL* не выявили патогенный вариант. Однако последующее профилирование соматических мутаций показало, что все первичные опухоли и метастазы РП в легких и печени несли миссенс-мутацию с.593Т>С (р.Leu198Pro). Вероятность того, что первичные опухоли разных типов и метастазы в разных органах случайно приобретут одну и ту же соматическую миссенс-мутацию, крайне низка, а эта мутация описана в базах данных герминальных вариантов как патогенная у пациентов с VHL-синдромом. Повторное ВПС образца ДНК крови с большей глубиной прочтения показало, что у пациента отмечается мозаицизм по указанной выше мутации с долей вариантного аллеля 6 % [10]. Аналогичные случаи мозаицизма по мутациям *VHL* показывают, что о нем не следует забывать при отрицательном результате рутинного тестирования [11, 12].

В конце 2022 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была опубликована обновленная классификация опухолей почки, которой придерживаются патоморфологи. В ней впервые выделена группа РП, в которой главным диагностическим признаком является молекулярно-генетическое нарушение. В частности, определен тип РП, ассоциированный с мутацией гена *ELOC* [13]. Этот ген кодирует элонгин С – белок, с которым должен связаться VHL для построения убиквитин-лигазного комплекса. Если взаимодействия VHL–ELOC не происходит, то функция VHL в клетке не реализуется. Большинство описанных соматических точечных мутаций *ELOC* локализованы в участке гена, кодирующем сайт связывания с VHL, наиболее распространенная из них – р.Tyr79Cys. Описан клинический случай пациентки безотягощенного семейного онкологического анамнеза, у которой в возрасте 37 лет удалены 2 гемангиобластомы сетчатки, в 39 лет проведена резекция правой почки по поводу светлоклеточного РП с кистами, в 47 лет удален светлоклеточный рак контралатеральной почки, в 52 года – спинальная гемангиобластома; на момент публикации выявлена гемангиобластома в головном мозге. Поиск герминальной мутации гена *VHL* с помо-

щью секвенирования по Сэнгеру и МЛРА не дал положительного результата. Проведенное впоследствии полноэкзонное секвенирование обнаружило мутацию с.236А>G (р.Tyr79Cys) в гене *ELOC* как герминальную в ДНК из крови, что затем было валидировано секвенированием по Сэнгеру. Таким образом, к 2023 г. можно говорить о том, что VHL-синдром приобрел помимо основного (*VHL*) дополнительный ген-кандидат *ELOC* [14].

Наконец, в ряде случаев требуется дифференциальная диагностика VHL-синдрома с другими НОС. Например, феохромоцитомы у молодого пациента может быть как при VHL-синдроме, так и при множественной эндокринной неоплазии, обусловленной мутацией *RET* [15], или же у носителей патогенных мутаций в генах сукцинатдегидрогеназы [16, 17]. Риск развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы повышен не только при VHL-синдроме, но и при нейрофиброматозе 1-го типа и туберозном склерозе [18].

Постановка диагноза НОС позволяет рекомендовать схему динамического наблюдения пробанду и тем членам семьи, которые являются носителями мутации, а также скорректировать тактику лечения. Консенсусы по этим вопросам опубликованы в клинических рекомендациях профессиональных медицинских ассоциаций. Динамическое наблюдение при VHL-синдроме включает:

- магнитно-резонансную томографию (МРТ) почек, поджелудочной железы и надпочечников каждые 2 года с возраста 15 лет;
- осмотр офтальмолога для выявления опухолей сетчатки ежегодно по достижении ребенком возраста 1 года;
- анализ метанефринов в дополнение к инструментальным методам диагностики феохромоцитомы/параганглиомы ежегодно после достижения ребенком возраста 2 лет.

Динамическое наблюдение в полном объеме прекращают по достижении пациентом возраста 65 лет [4, 5, 19].

Особенности лечения РП у больных с VHL-синдромом:

- «правило 3 см» – удаление светлоклеточного РП по достижении опухолью 3 см в наибольшем измерении, если она до этого не прорастает крупные сосуды и не несет высокого риска метастазирования, не разрушает чашечно-лоханочную систему, не прорастает капсулу почки с инвазией в соседние ткани. Описанный подход обусловлен необходимостью найти баланс между своевременным удалением злокачественных опухолей и предотвращением утраты функции почек из-за расширенных резекций или нефрэктомий с ранним выходом на почечную недостаточность;
- за рубежом при лечении метастатического/распространенного светлоклеточного РП с подтвержденной герминальной мутацией VHL применяют селективный ингибитор HIF2α – белзутифан [4, 20].

Синдром Берта–Хогга–Дюбе

Синдром Берта–Хогга–Дюбе назван так по именам 3 канадских врачей, которые в 1977 г. описали этот НОС. Сразу отметим, что существует альтернативное название BHDS – синдром Хорнштейна–Кникенберга – в честь немецких врачей, которые описали семью с этим синдромом 2 годами ранее [21]. Внешним признаком BHDS является развитие множественных фиброфолликулом (80 % случаев), которые локализуются чаще на лице, шее, верхней части туловища. С той же частотой у пациентов встречаются легочные кисты, которые заполнены воздухом. Со временем количество и диаметр кист увеличиваются, что создает риск спонтанного пневмоторакса. Около 20 % случаев BHDS протекают с развитием РП, который представлен хромофобной или гибридной хромофобно-онкоцитарной карциномой почки [2, 22].

BHDS обладает выраженной клинической гетерогенностью. Так, нами описан случай BHDS у пациентки 26 лет с легочными кистами и хромофобными карциномами в обеих почках, но без фиброфолликулом. В контексте обсуждения данных других авторов было отмечено, что фиброфолликуломы представляют собой частый видимый при осмотре признак BHDS, однако они развиваются в среднем позже патологических изменений в легких [23]. BHDS может манифестировать в молодом возрасте и как прогрессирующий поликистоз легких (у пациентов из Юго-Восточной Азии чаще, чем у европейцев или североамериканцев). В таких случаях также отсутствует самое частое внешнее проявление синдрома – фиброфолликуломы, но имеется высокий риск угрожающего жизни осложнения – спонтанного пневмоторакса. Какие-либо генофенотипические ассоциации определенных мутаций с разными клиническими проявлениями BHDS пока не обнаружены; возможно, есть действие аллелей генов-модификаторов, имеющих популяционные особенности [24].

BHDS развивается вследствие инактивирующих мутаций в гене-супрессоре *FLCN*, который кодирует фолликулин. Молекулярно-генетическая диагностика этого синдрома аналогична таковой при VHL-синдроме: сначала проводят поиск точковых мутаций секвенированием кодирующей части *FLCN* по Сэнгеру или ВПС в составе мультигенных панелей, при отрицательном результате – анализ делеций *FLCN* методом MLPA [25]. Динамическое наблюдение: МРТ почек и легких каждые 3 года с возраста 20 лет. РП предпочтительно удалять в ходе резекций с максимальным сохранением интактной почечной паренхимы [4, 20].

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак – НОС, при котором развиваются кожные лейомиомы у большинства пациентов (70–90 % случаев,

средний возраст 24 года), у 30 % женщин с HLRCC – лейомиомы матки, которые к 40 годам требуют гистерэктомии в 68 % случаев, и FH-дефицитный РП. Частота РП при HLRCC варьирует, по данным разных авторов, составляя 5–20 % [26–28]. HLRCC развивается вследствие инактивирующей мутации в гене-супрессоре *FH*, который кодирует фумаратгидратазу – фермент цикла Кребса. В FH-дефицитных клетках нарастает концентрация фумарата и сукцината, что сопровождается ингибированием гидроксирования и последующей деградации HIF [29]. Далее активация генов-мишеней HIF происходит аналогично внутриклеточным событиям при VHL-синдроме. Отметим, что классическое представление о роли мутаций *FH* и комплекса SDH (описано далее) как событий, приводящих к эффекту Варбурга, в последние годы подверглось пересмотру: выявлены дополнительные онкометаболиты, не связанные с нарастанием концентрации HIF [30, 31].

Частота носительства мутаций в гене *FH* в популяции представляет собой дискуссионный вопрос; HLRCC, как и VHL-синдром, относят к редким наследственным заболеваниям. В недавнем исследовании, основанном на данных баз The 1000 Genomes Project (1000GP) и Exome Aggregation Consortium (ExAC), показано, что частота носительства патогенных и вероятно патогенных вариантов *FH* может достигать 1:1000, что ставит HLRCC в один ряд с частыми НОС, такими как синдром Линча и BRCA-ассоциированный онкосиндром. Однако достоверность этих расчетов вызывает сомнения: к вероятно патогенным вариантам были, например, отнесены и те миссенс-мутации, которые лишь по некоторым программам предсказания демонстрировали функциональный дефект, т. е. по критериям ACMG (American College of Medical Genetics)/CanVIG (Cancer Variant Interpretation Group in UK) должны были быть классифицированы как варианты с неопределенной клинической значимостью и исключены из анализа [32].

Молекулярно-генетическая диагностика HLRCC заключается в поиске точковых мутаций в кодирующей части гена *FH* методом секвенирования [6]. При отрицательном результате секвенирования может быть проведен поиск протяженных делеций *FH* методом MLPA или сравнительной геномной гибридизацией [33]. При диагностике и консультировании НОС и HLRCC в случае наличия у пациента нетипичных проявлений заболевания следует обращаться не только к обновлениям клинических рекомендаций, но и к более широкому диапазону опубликованных источников. Так, в прошлом году у пациентки 43 лет с HLRCC и мутацией *FH* с.760C>T (p.Q254*) помимо лейомиоматоза впервые был описан низкодифференцированный рак щитовидной железы [34].

Ряд авторов рекомендуют следующую схему динамического наблюдения у носителей мутации: с 10 лет

осмотр дерматолога каждые 2 года и ежегодная МРТ почек, у женщин с 15 лет — ежегодный осмотр гинеколога для выявления опухолей матки [35]. Следует учитывать, что FH-дефицитная почечно-клеточная карцинома — высокозлокачественная опухоль. В отличие от тактики лечения пациента со светлоклеточной карциномой почки при VHL-синдроме, при HLRCC даже небольшую одиночную опухоль почки рекомендуют удалять сразу после обнаружения [36]. Своевременная молекулярно-генетическая диагностика, динамическое наблюдение за носителями мутаций и удаление FH-дефицитных карцином почки на I стадии позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов [37].

Наследственная папиллярная карцинома почки

Наследственная папиллярная карцинома почки — аутосомно-доминантный НОС. В отличие от всех рассмотренных здесь НОС, это заболевание вызвано не инактивирующей мутацией в гене-супрессоре, а активирующей мутацией в онкогене *MET*. Ген *MET* кодирует тирозинкиназный рецептор, мутации способствуют приобретению им конститутивно активного состояния. Клинически при HPRC наблюдают множественные, часто билатеральные папиллярные карциномы почки [2]. Ранее в литературе можно встретить их старое название — папиллярные карциномы 1-го типа. Однако с принятием в 2022 г. новой классификации ВОЗ опухоли почки больше не делят на 1-й и 2-й типы: 1-й тип стал просто папиллярным, а 2-й распределился по другим типам почечно-клеточного рака, в том числе и в FH-дефицитный РП [13].

ДНК-диагностика HPRC заключается в поиске герминальной мутации, которая представляет собой, как правило, миссенс-вариант и локализована в экзонах 15–21 *MET* [38]. Динамическое наблюдение: МРТ почек каждые 2 года с возраста 30 лет, если манифестация заболевания не произошла раньше. Папиллярный РП — медленно прогрессирующая опухоль почки с относительно благоприятным прогнозом, поэтому даже множественные опухоли удаляют в ходе резекции с сохранением здоровой почечной паренхимы [4, 20].

ВAP1-онкосиндром

С 2016 г. в онкогенетике известен новый НОС — аутосомно-доминантный онкосиндром, обусловленный инактивирующими мутациями в гене-супрессоре *BAP1* (BAP1 Tumor PreDisposition Syndrome, BAP1-TPDS). При BAP1-TPDS повышен риск развития меланокитарных BAP1-дефицитных опухолей кожи (ранее известных как опухоли Шпица), кожной и увеальной меланом, базально-клеточного рака кожи, мезотелиомы, светлоклеточного РП, в меньшей мере — менигиомы, гепатоцеллюлярного рака, холангиокарциномы [39]. Диагностика заключается в секвенировании коди-

рующей части *BAP1* для поиска точковых мутаций. Этот ген содержит 17 экзонов и входит в ряд мультигенных панелей, поэтому анализ удобно делать методами ВПС. В случае отсутствия точковых мутаций следует выполнить поиск протяженных делеций *BAP1*, которые также описаны как причина BAP1-TPDS [40]. Динамическое наблюдение у носителей мутации также заключается в проведении МРТ органов-мишеней каждые 2 года с возраста 30 лет, хирургическое лечение аналогично таковому при других формах наследственного светлоклеточного РП [4, 20].

Синдромы с несколькими генами-кандидатами

Перечисленные НОС в ходе диагностики требовали секвенирования кодирующей части лишь одного гена-кандидата. При этом в онкоурологии описаны НОС с повышенным риском развития РП, при которых мутация может быть локализована в нескольких генах-кандидатах. Помимо большего количества исследуемых генов при этих НОС и протяженность кодирующих частей генов-кандидатов исчисляется десятками экзонов. Причем описываемые гены-супрессоры не имеют частых мутаций, что диктует необходимость применения ВПС для диагностики онкосиндромов с несколькими генами-кандидатами у больных РП.

Туберозный склероз

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное заболевание с частотой 1:6–10 тыс. новорожденных. Клиническими признаками заболевания в 95 % случаев являются пигментные пятна, кроме того, у большинства пациентов развиваются кортикальные дисплазии (туберы или глионевральные гамартомы белого вещества головного мозга) и субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы и ангиофибромы, при локализации которых в мозговых оболочках наблюдают соответствующую неврологическую симптоматику. Примерно у 80 % пациентов с туберозным склерозом развиваются ангиомиолипомы почки. Этим клинические (онкологические) проявления заболевания не исчерпываются, всего выделяют 11 основных и 6 второстепенных признаков. Туберозный склероз развивается вследствие мутаций в генах-супрессорах *TSC1* (9q34.13, содержит 23 экзона) или *TSC2* (16p13, содержит 42 экзона). Диагноз туберозного склероза устанавливают при выявлении мутации в *TSC1/2* либо при наличии 2 основных клинических признаков или 1 основного и 2 второстепенных [41, 42]. Патологические изменения почек при туберозном склерозе помимо множественных доброкачественных ангиомиолипом включают кисты и редко — солидные злокачественные опухоли [43]. Согласно обновленной классификации ВОЗ 2022 г. опухоли почки с герминальными и/или соматическими мутациями *TSC1/2* выделяют в отдельный тип [13]. В основном они представлены

эозинофильной почечно-клеточной карциномой с кистозными участками [44].

С учетом протяженности 2 генов-кандидатов молекулярно-генетическая диагностика туберозного склероза заключается в проведении ВПС генной панели, включающей *TSC1* и *TSC2*, для поиска точковых мутаций, а в случае отрицательного результата – поиске делеций указанных генов методом MLPA [45]. Динамическое наблюдение для выявления РП: МРТ органов брюшной полости каждые 3 года с возраста 12 лет [4]. Идентификация патогенного герминального варианта в данном случае важна не только для диагностики, но и для терапии. Инактивация *TSC1/2* приводит к усилению функции сигнального пути киназы mTOR. В связи с этим для лечения пациентов с туберозным склерозом успешно применяют таргетную терапию ингибиторами mTOR, в частности эверолимусом [42].

SDH-дефицитные опухоли почки

В классификации ВОЗ выделена группа SDH-дефицитных опухолей почки [13]. Они характеризуются потерей функции сукцинатдегидрогеназы – фермента из цикла Кребса, накоплением сукцината в клетке и последствиями для гидроксирования HIF, аналогичными таковым в FH- и VHL-дефицитных клетках, а также нарушением работы генов, осуществляющих эпигенетическую регуляцию [30, 31]. Сукцинатдегидрогеназный комплекс кодируется несколькими генами: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA2*. SDH-дефицитные карциномы почки характеризуются высокой долей случаев, обусловленных герминальными мутациями в одном из указанных генов семейства SDH.

Молекулярно-генетическая диагностика этого НОС заключается в ВПС кодирующих частей генов *SDHA/B/C/D/AF2*, а также MLPA. Можно упростить диагностику, так как большинство случаев SDH-дефицитного РП связано с инактивацией гена *SDHB*. Поэтому сначала с помощью иммуногистохимического исследования целесообразно протестировать потерю экспрессии его продукта и начать секвенирование/MLPA с *SDHB*. Динамическое наблюдение: МРТ органов брюшной полости каждые 4 года с возраста 12 лет [4]. SDH-дефицитный РП встречается лишь в 0,05–2 % случаев, однако при НОС с герминальными мутациями SDH повышен риск развития не только РП, но и феохромоцитомы/параганглиомы, гастроинтестинальных стромальных опухолей, что в очередной раз говорит о важности квалифицированного медико-генетического консультирования редких онкосиндромов в урологии [46, 47].

Синдромы с повышенным риском развития многих типов опухолей

Некоторые онкосиндромы имеют довольно специфические клинические проявления в виде развития редких типов опухолей и неонкологической сочетан-

ной патологии. Напротив, другие НОС характеризуются повышенным риском развития широкого спектра новообразований и, хотя для них описаны наиболее частые локализации опухолей, риск РП также можно считать повышенным. Примечательно, что частый НОС, обусловленный мутациями *BRCA1/2*, не приводит к достоверному увеличению риска развития РП [48].

Синдром Ли–Фраумени

Синдром Ли–Фраумени развивается вследствие инактивирующих мутаций в гене-супрессоре *TP53*. Ген *TP53* – один из самых изученных и часто мутирующих генов в опухолях человека, играет важную роль в контроле за пролиферацией и апоптозе. В нем не описано преобладающих по частоте встречаемости герминальных мутаций, за исключением p.R337H в Бразилии. Если говорить о локализации патогенных миссенс-вариантов, то они повреждают в основном ДНК-связывающий домен. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Ли–Фраумени заключается в поиске точковых мутаций ВПС кодирующей последовательности *TP53*, который входит в состав многих мультигенных панелей, при отрицательном результате ВПС – анализе MLPA этого гена [49]. Основными проявлениями синдрома считают саркомы, рак молочной железы, аденокарциномы, опухоли ЦНС. Расширенный список опухолей, которые наблюдали у пациентов с синдромом Ли–Фраумени, включает опухоли яичек, онкогематологические заболевания и широкий перечень карцином (яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, головы и шеи, меланому кожи и РП). Минимальные клинические диагностические критерии содержат указание на то, что пациент должен иметь сочетание следующих признаков: саркому в возрасте до 45 лет, родственника 1-й линии до 45 лет с любой карциномой и родственника 1-й или 2-й линии с любой саркомой или карциномой [50]. Несмотря на то что формально РП входит в признак «любой карциномы», нам не удалось найти в открытых данных метаанализа или систематического обзора о РП при синдроме Ли–Фраумени.

Синдром Линча

Синдром Линча – аутосомно-доминантный НОС, названный так в честь американского врача Генри Линча, впервые описавшего заболевание в 1966 г. Этот НОС развивается вследствие мутации в генах системы репарации неспаренных оснований: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или делеции *EPCAM*, которая захватывает 5'-часть *MSH2*. Синдром Линча выражается в повышенном риске развития колоректального рака (70 % случаев), эндометриоидного рака (50 % пациентов) и других типов карцином человека (от десятых долей до 20 % носителей мутаций) [51]. Если рассма-

тривать органы мочевыделительной системы, то наиболее вероятное новообразование при синдроме Линча – уротелиальная карцинома верхних мочевых путей [52]. В 2023 г. опубликованы результаты метаанализа 5 исследований, в которые были вовлечены более 7 тыс. пациентов, продемонстрировавшие повышенный риск РП у больных с синдромом Линча (относительный риск 3,97; 95 % доверительный интервал 1,23–12,81) по сравнению со среднепопуляционным уровнем [53].

Первый этап диагностики синдрома Линча заключается в анализе микросателлитной нестабильности в опухолевом материале (методом полимеразной цепной реакции/иммуногистохимически в колоректальном раке и иммуногистохимически в других типах солидных опухолей). При обнаружении микросателлитной нестабильности выполняют поиск герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча методами ВПС, секвенирования по Сэнгеру и MLPA. Динамическое наблюдение и лечение пациентов с синдромом Линча и их родственников – носителей мутации на современном уровне описаны не только в рекомендациях NCCN, но и в отечественных руководствах Московского общества медицинских генетиков и НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих [54, 55].

Мультилокусный наследственный онкологический синдром

Расширение возможностей генетического тестирования и повсеместное применение ВПС приводят иногда к выявлению нетипичных семей с НОС, в которых манифестация заболевания обусловлена мутациями 2 и более патогенных вариантов в генах-кандидатах различных онкосиндромов. Так, описана семья с мутациями в генах *FLCN* и *TP53*, в которой у носителей мутаций в 2 генах с детского возраста диагностировали РП и опухоли головного мозга [56]. В настоящее время НОС с мутациями в нескольких генах-кандидатах различных ранее описанных онкосиндромов принято называть мультилокусным наследственным онкологическим синдромом (Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome, MINAS). Показано, что в основном в MINAS

вовлечены гены-супрессоры и в опухолях независимо происходит инактивация вторых нормальных аллелей по двухударной модели Кнудсона. Это позволяет предполагать скорее аддитивный эффект мутаций в генах-кандидатах разных НОС, чем их синергетическое действие. Среди генов наследственных форм РП в развитии MINAS описаны гены *VHL*, *FLCN*, *FH*, *SDHB/C* и *TSC2* [57]. Следовательно, при обследовании пациентов с нетипичной манифестацией наследственного РП или комбинацией клинических признаков целесообразна дифференциальная диагностика не только с другими ранее описанными НОС, но и с MINAS с помощью ВПС широкой мультигенной панели или экзома (генома).

Заключение

Таким образом, наследственные формы РП составляют значительную часть описанных в настоящее время НОС, основные характеристики которых суммированы в таблице. Отличительной чертой последних лет стало внедрение ВПС в практическую онкоурологию и, как следствие, рост количества выявляемых случаев наследственного РП, расширение перечня заболеваний с повышенным риском РП и выделение MINAS как отдельного НОС. Выявление герминальной мутации – причины наследственного РП – позволяет поставить диагноз НОС, что дает возможность предложить схему динамического наблюдения носителям мутации на основе клинических рекомендаций. В зависимости от диагноза наследственного РП могут быть скорректированы таргетная терапия и объем хирургического лечения от щадящей резекции даже при множественных опухолях в 2 почках при HPRC или «правила 3 см» при VHL-синдроме до удаления первичной опухоли в ходе нефрэктомии при HLRCC. Все это диктует необходимость регулярного обновления отечественных клинических рекомендаций, методик проведения лабораторных исследований, выпуска учебно-методических пособий и дополнительного профессионального образования врачей в области молекулярно-генетической диагностики наследственного РП.

Основные характеристики наследственного рака почки
Summary of hereditary renal cancer characteristics

Наследственный онкологический синдром Hereditary cancer syndrome	Ген Gene	Тип рака почки Predominant renal cancer type	Другие опухоли Other tumors	Неонкологические образования Non-oncologic features	Методы генетической диагностики Methods of genetic diagnosis	Динамическое наблюдение и специфическое лечение Active surveillance and specific treatment
Синдром Хиппеля–Линдау Von Hippel–Lindau syndrome	<i>VHL</i> (дополнительно <i>ELOC</i>) <i>VHL</i> (additionally <i>ELOC</i>)	Светлоклеточный Clear cell	Гемангиобластомы ЦНС, феохромоцитомы, цистаденома придатка яичка, опухоль внутреннего уха, ангиома сетчатки, нейроэндокринные опухоли CNS hemangioblastomas, pheochromocytoma, epididymal cystadenoma, endolymphatic sac tumor, retinal angioma, neuroendocrine tumors	Кисты почек, поджелудочной железы Renal cysts, pancreatic cysts	Сэнгер, МЛПА, ВПС Sanger, MLPA, NGS	<ul style="list-style-type: none"> С 1 года — осмотр офтальмолога; с 2 лет — анализ метанефринов, мониторинг артериального давления; с 15 лет — МРТ (КТ) органов брюшной полости и ЦНС «Правило 3 см», НIF-ингибиторы Ophthalmologist examination from 1 year; metanephrines testing and blood pressure monitoring from 2 years; abdominal and CNS MRI (CT) from 15 years “3 cm rule”, NIF inhibitors
Синдром Берта–Хогга–Дюбе Birt–Hogg–Dubé syndrome	<i>FLCN</i>	Хроматофобный (хромофобно-онкоцитарный) Chromophobe (oncocytoma/ chromophobe)	Фиброфолликуломы Fibrofolliculomas	Кисты в легких Lung cysts	Сэнгер, МЛПА, ВПС Sanger, MLPA, NGS	С 20 лет — МРТ (КТ) почек и легких Lung and kidney MRI (CT) from 20 years
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer	<i>FH</i>	FH-дефицитный FH-deficient	Лейомиомы кожи и матки, лейомиосаркома (редко) Leiomyomas of the skin and uterus, leiomyosarcoma (rare)	Нет No	Сэнгер, МЛПА, ВПС Sanger, MLPA, NGS	<ul style="list-style-type: none"> С 10 лет — осмотр дерматолога и МРТ (КТ) почек; с 15 лет у женщин — осмотр гинеколога, УЗИ (МРТ) матки Радикальная тактика, как при спорадическом раке почек Dermatologist examination and renal MRI (CT) from 10 years; for women, gynecologist examination and uterine US (MRI) from 15 years Radical tumor resection as for sporadic renal cancer
Наследственная папиллярная карцинома почки Hereditary papillary renal carcinoma	<i>MET</i>	Папиллярный Papillary	Нет No	Нет No	Сэнгер, ВПС Sanger, NGS	<ul style="list-style-type: none"> С 30 лет — МРТ (КТ) почек Резекция, в том числе при множественном раке почек Renal MRI (CT) from 30 years Resection including patients with multiple renal tumors
Наследственный онкологический синдром с мутациями <i>VAP1</i> <i>VAP1</i> tumor predisposition syndrome	<i>VAP1</i>	Светлоклеточный Clear cell	Кожная и увеальная меланомы, мезотелиома, опухоли кожи, менингиома, холангиокарцинома Cutaneous and uveal melanomas, mesothelioma, skin cancers, meningioma, cholangiocarcinoma	Нет No	ВПС, МЛПА NGS, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> С 30 лет — МРТ (КТ) органов-мишеней, а также осмотр дерматолога, офтальмолога MRI (CT) of the target organs and examinations by dermatologist and ophthalmologist from 30 years

Окончание таблицы
End of table

Наследственный онкологический синдром Hereditary cancer syndrome	Ген Gene	Тип рака почки Predominant renal cancer type	Другие опухоли Other tumors	Неонкологические образования Non-oncologic features	Методы генетической диагностики Methods of genetic diagnosis	Динамическое наблюдение и специфическое лечение Active surveillance and specific treatment
Наследственная феохромоцитома/паранглиома Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma	<i>SDHA/B/C/D, SDHAF2</i>	SDH-дефицитный SDH-deficient	Феохромоцитома/паранглиома Pheochromocytoma/paraganglioma	Нет No	ВПС, MLPA NGS, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> С 12 лет – МРТ (КТ) органов брюшной полости, мониторинг артериального давления Abdominal MRI (CT) and blood pressure monitoring from 12 years
Туберозный склероз Tuberous sclerosis complex	<i>TSC1, TSC2</i>	Кистозно-эозинофильный (TSC-дефицитный) Eosinophilic solid and cystic RCC (TSC-deficient)	Ангиофибромы, ангиомиолипомы почек, рабдомиома сердца, гамартомы печени, полипы кишечника Angiofibromas, renal angiomyolipomas, cardiac rhabdomyoma, hepatic hamartoma, colon adenomas	Пигментные пятна, кисты почек и легких, дефекты эмали зубов Pigment spots, lung and renal cysts, tooth enamel defects	ВПС, MLPA NGS, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> С постановки диагноза – осмотр дерматолога, МРТ сердца, органов брюшной полости, ЦНС, консультации невролога Ингибиторы mTOR Dermatologist and neurologist examination, MRI of heart, abdominal organs and CNS mTOR inhibitors
Синдром Линча Lynch syndrome	<i>MLH1, MSH2/6, PMS2, EPCAM</i>	Светлоклеточный Clear cell	Различные карциномы Different carcinomas	Нет No	Тест на MSI, Сэнгер, ВПС, MLPA MSI test, Sanger, NGS, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> С 18 лет – колоноскопия; с 27 лет – зофагогастродуоденоскопия, УЗИ матки; с 32 лет – цитологический анализ мочи, биопсия эндометрия (опционально), МРТ поджелудочной железы Профилактическая колоэктомия Colonoscopy from 18 years; EGD and uterine US from 27 years; urine cytology, endometrial biopsy (optional), pancreatic MRI from 32 years Prophylactic colectomy
Мультилокусный наследственный онкологический синдром (MINAS) Multi-locus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS)	Мутации в генах ≥2 разных наследственных онкологических синдромов Mutations in the genes of ≥ 2 different syndromes	Возможны разные типы Different types are possible	Зависит от того, в каких генах мутации Depends on which genes are mutated		ВПС, MLPA NGS, MLPA	<ul style="list-style-type: none"> Приоритетно для мутации с большей пенетрантностью и предиктивной ценностью Prioritized for mutation with greater penetrance and predictive value

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; MLPA – мультиплексная амплификация лигированных зондов; ВПС – высокопроизводительное секвенирование; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; НРП – индуцируемый гипоксией фактор; УЗИ – ультразвуковое исследование; MSI – микросателлитная нестабильность.
 Note. CNS – central nervous system; MLPA – multiplex ligation dependent probe amplification; NGS – next-generation sequencing; MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; HIF – hypoxia-inducible factor; US – ultrasound examination; MSI – microsatellite instability.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Михайленко Д.С., Немцова М.В., Алексеев Б.Я. Опухоли почки при наследственных онкологических синдромах. В кн.: Рак почки: клинические и экспериментальные исследования. Под ред. Н.Е. Кушлинского, В.Б. Матвеева, Н.А. Огнерубова, М.И. Давыдова. Глава 7. М.: Издательство РАМН, 2019. С. 188–211. Mikhaylenko D.S., Nemtsova M.V., Alekseev B.Ya. Kidney tumors in hereditary cancer syndromes. In: Kidney cancer: clinical and experimental studies. Eds.: N.E. Kushlinsky, V.B. Matveev, N.A. Ognerubov, M.I. Davydov. Chapter 7. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2019. Pp. 188–211. (In Russ.).
3. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки, 2021. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10>. Clinical Guidelines. Kidney parenchyma cancer, 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10>. (In Russ.).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer, v. 4.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
5. Danishevich A., Bilyalov A., Baychorov M. et al. Von Hippel–Lindau syndrome: the family clinical case and brief review of the literature. *BioNanoScience* 2022;12:184–90. DOI: 10.1007/s12668-021-00933-3
6. Carlo M.I., Hakimi A.A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol* 2019;76(6):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015
7. Михайленко Д.С., Шагина О.А., Тюльпаков А.Н. и др. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Хиппеля–Линдау: учебно-методическое пособие. Под ред. Д.С. Михайленко. М.: Триумф, 2021. 44 с. Mikhaylenko D.S., Shchagina O.A., Tyulpakov A.N. et al. Molecular genetic diagnostics of the Hippel–Lindau syndrome: guideline. Ed.: D.S. Mikhaylenko. Moscow: Triumph, 2021. 44 p. (In Russ.).
8. Ricketts C.J., Vocke C.D., Lang M. et al. A germline 1;3 translocation disrupting the *VHL* gene: a novel genetic cause for von Hippel–Lindau. *J Med Genet* 2022;59(1):18–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107308
9. Mizutani K., Yokoi S., Sawada S. et al. Derivative chromosome 3 loss from t(3;6)(q12;q14) followed by differential *VHL* mutations underlie multifocal ccRCC. *Cancer Genomics Proteomics* 2022;19(6):740–6. DOI: 10.21873/cgp.20356
10. Oldfield L.E., Grzybowski J., Grenier S. et al. VHL mosaicism: the added value of multi-tissue analysis. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):21. DOI: 10.1038/s41525-022-00291-3
11. Whitman A., Damodharan S., Bhatia A. et al. Hemangioblastoma and mosaic von Hippel–Lindau disease: rare presentation and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2023;39(5):1361–3. DOI: 10.1007/s00381-023-05859-7
12. Coppin L., Plouvier P., Crepin M. et al. Optimization of next-generation sequencing technologies for von Hippel Lindau (VHL) mosaic mutation detection and development of confirmation methods. *J Mol Diagn* 2019;21(3):462–70. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.01.005
13. Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
14. Andreou A., Yngvadottir B., Bassaganyas L. et al. Elongin C (ELOC/TCEB1)-associated von Hippel–Lindau disease. *Hum Mol Genet* 2022;31(16):2728–37. DOI: 10.1093/hmg/ddac066
15. Mathiesen J.S., Effraimidis G., Rossing M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: a review. *Semin Cancer Biol* 2022;79:163–79. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035
16. Ben Aim L., Maher E.R., Cascon A. et al. International initiative for a curated *SDHB* variant database improving the diagnosis of hereditary paraganglioma and pheochromocytoma. *J Med Genet* 2022;59(8):785–92. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107652
17. Karuppasamy G., Farooqi A.A., Sajid S., Elouzi E. Hereditary pheochromocytoma with a mutation in the succinate dehydrogenase subunit A gene. *Cureus* 2022;14(4):e24584. DOI: 10.7759/cureus.24584
18. Lewis M.A. Hereditary syndromes in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(6):50. DOI: 10.1007/s11864-020-00749-5
19. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. v.10.09.2020. Available at: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/forms/vhla-active-surveillance-guidelines.pdf>.
20. Singh S., Chaurasia A., Gopal N. et al. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med* 2022;34(173):205–20.
21. Happle R. Hornstein–Knickenberg syndrome vs. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a critical review of an unjustified designation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(4):885–7. DOI: 10.1111/jdv.16190
22. Bruinsma F.J., Dowty J.G., Win A.K. et al. Update of penetrance estimates in Birt–Hogg–Dubé syndrome. *J Med Genet* 2023;60(4):317–26. DOI: 10.1136/jmg-2022-109104
23. Mikhaylenko D.S., Matveev V.B., Filippova M.G. et al. Comprehensive molecular genetic diagnostics of Birt–Hogg–Dubé syndrome in a Russian patient with renal cancer and lung cysts: a case report. *Case Rep Oncol* 2021;14(2):963–71. DOI: 10.1159/000516763
24. Matsumoto K., Lim D., Pharoah P.D. et al. A systematic review assessing the existence of pneumothorax-only variants of *FLCN*. Implications for lifelong surveillance of renal tumours. *Eur J Hum Genet* 2021;29(11):1595–600. DOI: 10.1038/s41431-021-00921-x
25. Schmidt L.S., Linehan W.M. *FLCN*: the causative gene for Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Gene* 2018;640:28–42. DOI: 10.1016/j.gene.2017.09.044
26. Ball M.W., Ricketts C.J. Complexities in estimating the true risk of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma and the development of kidney cancer. *Cancer* 2020;126(16):3617–9. DOI: 10.1002/cncr.32915
27. Scharnitz T., Nakamura M., Koeppel E. et al. The spectrum of clinical and genetic findings in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) with relevance to patient outcomes: a retrospective study from a large academic tertiary referral center. *Am J Cancer Res* 2023;13(1):236–44.
28. Lu E., Hatchell K.E., Nielsen S.M. et al. Fumarate hydratase variant prevalence and manifestations among individuals receiving germline testing. *Cancer* 2022;128(4):675–84. DOI: 10.1002/cncr.33997
29. Sanchez-Heras A.B., Castillejo A., Garcia-Diaz J.D. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Spain: clinical and genetic characterization. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3277. DOI: 10.3390/cancers12113277
30. Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel)* 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
31. Yong C., Stewart G.D., Frezza C. Oncometabolites in renal cancer. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(3):156–72. DOI: 10.1038/s41581-019-0210-z
32. Shuch B., Li S., Risch H. et al. Estimation of the carrier frequency of fumarate hydratase alterations and implications for kidney cancer risk in hereditary leiomyomatosis and renal cancer. *Cancer* 2020;126(16):3657–66. DOI: 10.1002/cncr.32914
33. Vocke C.D., Ricketts C.J., Merino M.J. et al. Comprehensive genomic and phenotypic characterization of germline *FH* deletion in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2017;56(6):484–92. DOI: 10.1002/gcc.22452

34. Alzahrani A.S., Alswailem M., Alghamdi B., Al-Hindi H. Fumarate hydratase is a novel gene for familial non-medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(9):2539–44. DOI: 10.1210/clinem/dgac386
35. Chayed Z., Kristensen L.K., Ousager L.B. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):34. DOI: 10.1186/s13023-020-01653-9
36. Forde C., Lim D.H.K., Alwan Y. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal Cell cancer: clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals. *Eur Urol Oncol* 2020;3(6):764–72. DOI: 10.1016/j.euo.2019.11.002
37. Catarina T., Quental M.S., Brandao J.R., Silva-Ramos M. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer—recognizing patterns may save lives. *J Kidney Cancer VHL* 2022;9(2):27–31. DOI: 10.15586/jkcvhl.v9i2.222
38. Sebai M., Tulasne D., Caputo S.M. et al. Novel germline MET pathogenic variants in French patients with papillary renal cell carcinomas type I. *Hum Mutat* 2022;43(3):316–27. DOI: 10.1002/humu.24313
39. Pilarski R., Carlo M.I., Cebulla C., Abdel-Rahman M. BAP1 tumor predisposition syndrome. 2016 Oct 13 [updated 2022 Mar 24]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2023.
40. Pandithan D., Klebe S., McKavanagh G. et al. BAP1 tumour predisposition syndrome due to whole BAP1 gene deletion. *Case Rep Genet* 2022;2022:5503505. DOI: 10.1155/2022/5503505
41. Alshoabi S.A., Hamid A.M., Alhazmi F.H. et al. Diagnostic features of tuberous sclerosis complex: case report and literature review. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12(1):846–61. DOI: 10.21037/qims-21-412
42. Gomes I., Jesus Ribeiro J., Palavra F. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge. *J Multidiscip Healthc* 2022;15:1469–80. DOI: 10.2147/JMDH.S266990
43. Kumar P., Zadjali F., Yao Y., Bissler J.J. Renal cystic disease in tuberous sclerosis complex. *Exp Biol Med* (Maywood) 2021;246(19):2111–7. DOI: 10.1177/15353702211038378
44. Henske E.P., Cornejo K.M., Wu C.L. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Genes* (Basel) 2021;12(10):1585. DOI: 10.3390/genes12101585
45. Аношкин К.И., Карандашева К.О., Танас А.С. и др. Медицинская технология комплексной ДНК-диагностики tuberозного склероза. *Медицинская генетика* 2018;17(8):32–7. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.08.32-37
Anoshkin K.I., Karandasheva K.O., Tanas A.S. et al. Medical technology for comprehensive DNA analysis in tuberous sclerosis. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2018;17(8):32–7. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2018.08.32-37
46. Yoo A., Tang C., Zucker M. et al. Genomic and metabolic hallmarks of SDH- and FH-deficient renal cell carcinomas. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1278–88. DOI: 10.1016/j.euf.2021.12.002
47. Wilczek Y., Sachdeva A., Turner H., Veeratterapillay R. SDH-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological analysis highlighting the role of genetic counselling. *Ann R Coll Surg Engl* 2021;103(1):e20–2. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0196
48. Lee Y.C., Lee Y.L., Li C.Y. *BRCAs* genes and related cancers: a meta-analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina* (Kaunas) 2021;57(9):905. DOI: 10.3390/medicina57090905
49. Rocca V., Blandino G., D'Antona L. et al. Li–Fraumeni syndrome: mutation of *TP53* is a biomarker of hereditary predisposition to tumor: new insights and advances in the treatment. *Cancers* (Basel) 2022;14(15):3664. DOI: 10.3390/cancers14153664
50. Schneider K., Zelle K., Nichols K.E., Garber J. Li–Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [updated 2019 Nov 21]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2023.
51. Bhattacharya P., McHugh T.W. Lynch Syndrome. 2023 Feb 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
52. Roupret M., Seisen T., Birtle A.J. et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol* 2023;84(1):49–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.013
53. Nassour A.J., Jain A., Hui N. et al. Relative risk of bladder and kidney cancer in Lynch syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cancers* (Basel) 2023;15(2):506. DOI: 10.3390/cancers15020506
54. Цуканов А.С., Кашников В.Н., Пикун Д.Ю., Чернышов С.В. Синдром Линча. Диагностика, мониторинг и лечение. Учебно-методическое пособие. М.: Боргес, 2021. 40 с.
Tsukanov A.S., Kashnikov V.N., Pikunov D.Yu., Chernyshov S.V. Lynch syndrome — diagnosis, monitoring and treatment: Guideline. Moscow: Borges, 2021. 40 p. (In Russ.).
55. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Данишевич А.М. и др. Методические рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М., 2022. 27 с.
Khatkov I.E., Zhukova L.G., Danishevich A.M. et al. Guidelines for the counseling of patients with verified (confirmed) hereditary cancer syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of oncological diseases. Moscow, 2022. 27 p. (In Russ.).
56. Van de Beek I., Glykofridis I.E., Wagner A. et al. Combined germline pathogenic variants in *FLCN* and *TP53* are associated with early onset renal cell carcinoma and brain tumors. *Mol Genet Genomic Med* 2023;11(2):e2098. DOI: 10.1002/mgg3.2098
57. McGuigan A., Whitworth J., Andreou A. et al. Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS): an update. *Eur J Hum Genet* 2022;30(3):265–70. DOI: 10.1038/s41431-021-01013-6

Вклад авторов

Д.С. Михайленко: разработка концепции обзора, написание всех основных разделов статьи;
Н.А. Горбань: описание патоморфологических характеристик опухолей почки;
Д.В. Залетаев: редактирование текста статьи, написание вспомогательных разделов для подачи в журнал.

Authors' contributions

D.S. Mikhaylenko: general concept of this review, writing all the main sections of the article;
N.A. Gorban: description of the pathomorphological characteristics of renal cancers;
D.V. Zaletaev: article editing, writing accompanying sections for submission to the journal.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
Д.В. Залетаев / D.V. Zaletaev: <https://orcid.org/0000-0002-9323-2673>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» на 2023 г.

Funding. The research was performed within the 2023 state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics.

Статья поступила: 03.08.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023.
Article submitted: 03.08.2023. **Accepted for publication:** 12.09.2023.