

# Наследственные синдромы и опухоли почек

*Н.А. Горбань к.м.н.  
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ  
Москва, 20.04.2019*

- Наследственные раки почек составляют 5-8% опухолей почек.
  - Поскольку у конкретного пациента генетические нарушения не всегда известны, и мы еще не знаем все генетические факторы, участвующие в формировании рака почек, процент опухолей почек, которые имеют наследственный характер, вероятно, выше.
- Наличие наследственной опухоли имеет важное значение для пациента и его семьи.
  - Для пациента – прогноз и тактики ведения (как часто должна выполняться обзорная визуализация, когда и как проводить лечение).
  - Для семьи - генетическое обследование, консультирование и планирование.

- Наследственные опухоли можно заподозрить по
  - раннему возрасту
  - множественности и билатеральности
  - семейному анамнезу.
- Существует множество способов классификации наследственного рака почек.
  - Их можно описать по количеству, типу опухолей почек, их агрессивности, тактике ведения.

## Наследственный рак почки

- Необходимо направить пациента в специализирующий на генетических исследованиях центр.
- Генетический скрининг родственников первой линии (поиск конкретных мутаций, обнаруженных у пробанда, либо кариотипирование).

## Наблюдение

- Все чаще наблюдение осуществляют с использованием МРТ, поскольку это избавляет пациента от чрезмерного воздействия ионизирующего излучения. Низкодозовая КТ или неполный алгоритм КТ с контрастным усилением продолжает играть важную роль, так как не во всех случаях заболевание может быть хорошо охарактеризовано по МРТ. Чередование КТ и МРТ заметно уменьшает лучевую нагрузку, дополняя друг друга.

## Лечение

- Для агрессивных типов опухолей рекомендуется агрессивная хирургическая тактика, даже радикальная нефрэктомия.
- Для опухолей со средней и низкой степенью злокачественности акцент делается на орган-сберегающие операции, включая роботизированную резекцию и очаговые абляции. Необходимо сохранять функцию почки максимально долго.
- Последствия, связанные с хроническим диализом или трансплантацией из-за излишне агрессивной хирургической тактики не менее тяжелые, чем от опухоли, поэтому необходим сбалансированный подход между лечением и активным наблюдением.
- В связи с этим для синдромов с неагрессивными опухолями существует пороговый диаметр 3 см, чтобы отсрочить потерю функции почек.

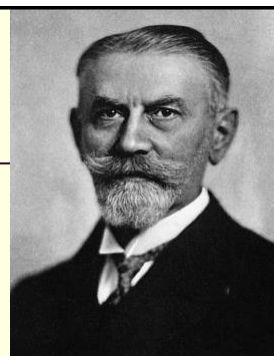
## Синдромы наследственного ПКР

- Болезнь von Hippel-Lindau
- Наследственный папиллярный ПКР
- Наследственный лейомиоматоз и ПКР
- Синдром Vilt-Hogg-Dube
- Конституционная транслокация хромосомы 3p.
- Сукцинатдегидрогеназа-ассоциированный (SDH) семейный рак
- Туберозный склероз с ангиомиолипомой и почечными кистами, при котором встречается и светлоклеточный ПКР.

## Болезни Гиппеля-Линдау

### Историческая справка

- 1906 г. Е. фон Гиппель описал пациента с ретинальной ангиомой
- 1926 г. А. Линдау - пациента с ретинальной ангиомой и гемангиобластом центральной нервной системы.
- Год спустя А.Линдау обнаружил ассоциацию этих проявлений с почечными и панкреатическими кистами.



## Болезнь von Hippel-Lindau

- Болезнь VHL – мультиорганное поражение, для которого характерны гемангиобластома ЦНС, ангиомы сетчатки, феохромоцитомы, цистаденомы широкой связки или эпидидимуса, почечные кисты и ПКР.
- Эта болезнь и все ее проявления связаны с мутациями гена VHL, локализованного на хромосоме 3p25. VHL ген является опухолевым супрессором, VHL протеин принимает участие в регуляции клеточного цикла.
- Синдром VHL выявляется приблизительно у 1 из 36 000-52 000 человек.

**23% пациентов не имеют семейного анамнеза заболевания.**

## Поражение почек при болезни VHL

- Примерно у 25-40% пациентов развивается клинический почечно-клеточный рак.
- Риск возникновения метастазов при опухолях <3 см в диаметре очень низок и поэтому этот диаметр используется в качестве порога для начала терапии.
- При тщательной микроскопической оценке резецированной(ых) почки(ек) при VHL можно обнаружить до 600 микроопухолей и 1100 микрокист. Однако, подавляющее большинство из них растут медленно и большинство пациентов имеют только 2 или 3 опухоли около 3 см в диаметре. Исключения из этого правила встречаются редко

## Органы-мишени при болезни VHL

Орган/ткань	Опухоли	Не неопластические процессы
ЦНС	Гемангиобластома	-
Сетчатка глаза	Гемангиобластома	-
Почка	Светлоклеточный почечно-клеточный рак	Кисты
Надпочечник	Феохромоцитома	-
Поджелудочная железа	Нейроэндокринные опухоли	Кисты
Внутреннее ухо	Опухоль эндолимфатического мешка	-
Придатки яичка	Папиллярная цистаденома	-

Тип	Характерные опухоли	Вид мутации
Тип 1	Гемангиобластомы и ccRCC, редкое присутствие или отсутствие феохромоцитомы.	обусловлен делециями, мутациями с усечением и ошибочными мутациями.
Тип 2A	Гемангиобластомы и феохромоцитомы, реже - ccRCC	обусловлен ошибочными мутациями
Тип 2B	Гемангиобласты, ccRCC и феохромоцитомы.	обусловлен ошибочными мутациями.
Тип 2C	Феохромоцитомы, отсутствие гемангиобластом и RCC	Обусловлен ошибочными мутациями гена VHL, но в отличие от других типов, при нем не выявляется дисрегуляции фактора HIF1.

## Тактика ведения

- До 16 лет УЗИ брюшной полости следует проводить каждые два года.
- После 16 лет необходимо проводить ежегодную МРТ или КТ брюшной полости.
  - Если используется КТ, следует использовать снижение дозы, поскольку пациенты могут проводить 30 или более исследований в течение их жизни.
  - Основываясь на темпах роста и специфических мутациях у отдельного пациента, интервал и модальность визуализации могут быть изменены.
- Хирургическое вмешательство должно проводиться когда опухоль достигает 3 см.

## Тактика ведения

- Опухоли обнаруживают на более ранней стадии, и выполняют щадящие операции. Смерть от метастатического рака почки при VHL стала менее распространенной.
- Когда нужно резецировать много опухолей в обеих почках, пациент теряет функцию почек
- После двусторонней нефрэктомии трансплантацию почки можно рассматривать после 1-до 2-лет без метастазов и до тех пор, пока иммуносупрессия трансплантата не влияет отрицательно на основное течение болезни

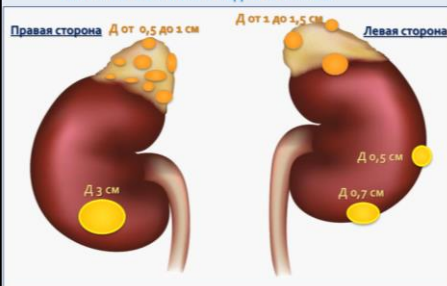
## Генетическая консультация

- Проводится генетическое определение мутаций в гене VHL путем секвенирования.
- Генетическая консультация рекомендована:
  - пациентам с гемангиобластомами сетчатки глаза и/или ЦНС
  - **молодым пациентам**
  - пациентам с мультифокальными опухолями почек и/или надпочечников
- Также является обязательным периодический скрининг пациентов с VHL отягощенным анамнезом, он начинается с ретиноскопии в возрасте 5 лет и проведения МРТ ЦНС и брюшной полости в возрасте 10 лет.

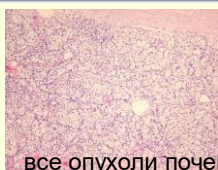
## Клинический пример

**Молодой мужчина 36 лет**

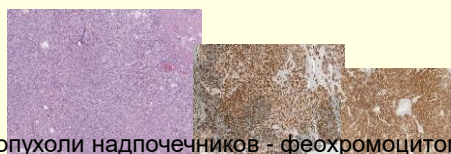
В 2011 г. при плановом обследовании выявлены первично множественные синхронные опухоли обеих почек и обоих надпочечников:



- 08.2011 г. выполнена:  
Резекция правой почки  
Адреналэктомия  
справа
- 11.2011 г. выполнена:  
Резекция левой почки  
Резекция левого  
надпочечника



все опухоли почек – ccRCC

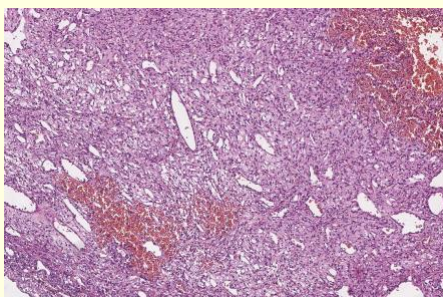


все опухоли надпочечников - феохромоцитомы



## 2013 г. Пациенту 38 лет

- При плановом обследовании выявлено образование спинного мозга на уровне L1-L2 позвонков, неправильной формы, размерами 1,5 x1,0x0,5 см, бурого цвета.

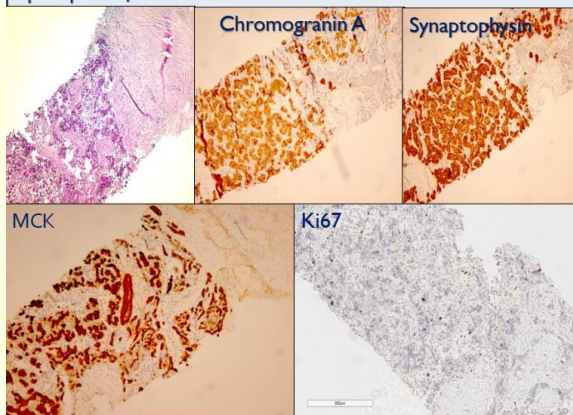


гемангиобластома

## 2018 г. пациенту 43 года.

- При плановом обследовании выявлено образование головки поджелудочной железы диаметром 2,0 см. Подозрение на mts. Выполнена пункционная биопсия

Опухоль поджелудочной железы. МТС ccRCC или феохромоцитомы ?



**Изменилась бы тактика лечения и ведения пациента?**

## **Наследственный папиллярный ПКР**

- Эта наследственная почечная опухоль характеризуется множественностью, билатеральностью и исключительно папиллярным характером строения опухоли. Эта болезнь передается как аутосомно-доминантный признак и проявляется только опухолями почки.
- Мутация вовлекает протоонкоген MET на хромосоме 7q31. У большинства пациентов с наследственным папиллярным раком обнаруживают трисомию 7 хромосомы.
- Описано лишь 30 известных семей.
- У двух третей больных развивается папиллярный рак почек к 60 годам и у 90% к 80 годам, что свидетельствует о высокой пенетрантности

- Морфологически почечные опухоли похожи на спорадический папиллярный рак I типа. Как правило, обе почки состоят из большого количества опухолевых фокусов разного размера, (м.б. 3400 опухолей на почку, хотя большинство из них микроскопические).
- Папиллярные карциномы I типа, как правило, растут медленно и поэтому их не выявляют до 50-70 лет и часто обнаруживают только при вскрытии.

## Тактика ведения

- Рекомендовано каждые 2-4 г МРТ, но если характер роста очень медленный, можно еще реже.
- Удаление опухоли рекомендуется при диаметре 3 см, чтобы избежать метастазов, которые, хотя и редко, но бывают.

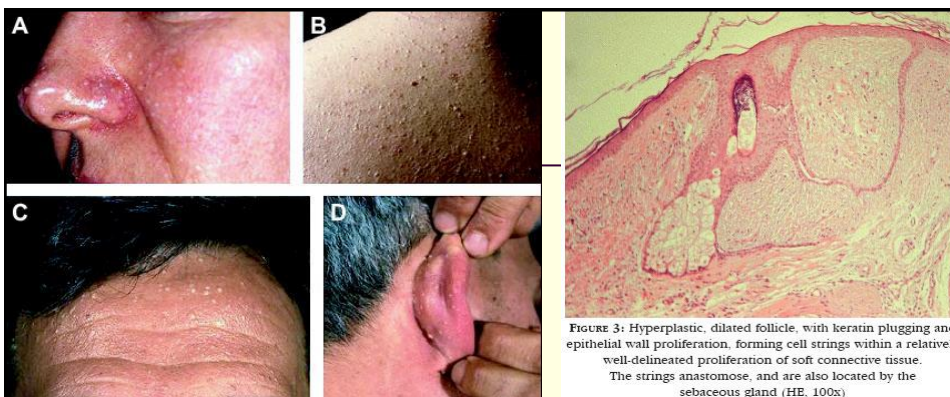
## Синдром Birt-Hogg-Dube

- Синдром BHD впервые был описан в 1978 авторами, носящими его имя, как генетический дерматоз, состоящий из фиброфолликулом. Затем было отмечено развитие ПКР. Кроме того, характерно развитие легочных кист и спонтанного пневмоторакса.
- Болезнь связана с аутосомно-доминантной мутацией гена FLCN, локализованного на хромосоме 17p11.2, который является опухолевым супрессором.
- Идентифицировать этот синдром можно при определении поражения кожи, наиболее часто на лице.

- Приблизительно 13-34% пациентов имеют опухоли почек. В отличие от болезни VHL, в которой все опухоли являются ccRCC, опухоли почек, связанные с BHD, различаются по гистологическому типу.
  - Приблизительно 50-67% опухолей имеют гибридный онкоцитарно-хромофобный тип,
  - 23-34% - хромофобные опухоли,
  - 7-9% - ccRCC,
  - 3-5% - онкоцитомы и
  - примерно 2% - папиллярные раки почек.
  - ангиомиолипомы и поликистоз почек часто наблюдаются.

## прочие проявления

- Поражения кожи встречаются у 90% пациентов.
  - фиброфолликуломы, которые являются доброкачественными опухолями волосяного фолликула, включая фиброфолликуломы (2-4 мм бледные шишки на лице, шее и верхней части туловища)
  - триходискомы и акрохордоны (кожные метки, которые возникают на веках, шее и подмышечных впадинах).
- Легочные кисты (70-84%) особенно в нижних долях, спонтанный пневмоторакс наблюдается у 23% -30% пациентов моложе 40 лет.
- Возможна связь ВНД с кишечными полипами, нейротекеомой, менингиомой, многоузловым зобом, медуллярной карциномой щитовидной железы, аденомой паращитовидной железы и кожными липомами.



Поражение кожи при синдроме ВНД





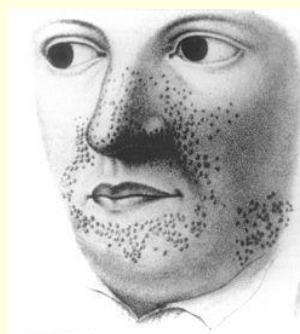
- Большинство опухолей почек BHD имеют промежуточную агрессивность, сравнимую с VHL. Опухоли почек BHD несколько менее агрессивны, чем при других наследственных синдромах, но заболевание не следует рассматривать как доброкачественное, поскольку опухоль может метастазировать.

## Тактика ведения

- Ежегодное МРТ или низкодозовое КТ исследование рекомендовано начинать в возрасте 20 лет
- У пациентов без поражения почек рекомендовано МРТ каждые 3 года.
- Правило 3 см.

## Туберозный склероз, болезнь Бурневилля

- Первые описания недуга можно найти у врача Фридриха Реклингхаузера. Немного позже французский исследователь Бурневилль провел тщательное обследование пациентки, страдающей от туберозного склероза, и дал полную характеристику заболевания. В конце 19 века врач-дерматолог Прингл дал описание доброкачественных опухолей на лицах пациентов.
- Первое слово в названии болезни происходит от латинского *tuber* — нарост, опухоль, и описывает «туберсы» — характерные новообразования в коре мозга больных, обычно на границе серого и белого вещества. Туберсы были впервые описаны французским неврологом Бурневиллем, поэтому иногда болезнь называют его именем



Первая известная иллюстрация заболевания, из атласа кожных болезней французского врача [Пьера Райе](#), 1835 год

- Мутации TSC1 (9q34) который кодирует гамартин и TSC2 (16p13) который кодирует туберин (16p13.3).
- Интересно, что TSC2 непосредственно примыкает к гену поликистозной болезни почек 1 (PKD1) и наблюдаются перекрывающиеся генетические синдромы, характеризующиеся как TSC, так и PKD. Мутации в TSC2 связаны с более тяжелыми формами TSC
- Аутосомно-доминантный тип наследования.
- ТС встречается у 1:6000 до 1:1000 человек и средний возраст диагностики почечных проявлений составляет 30 лет.

Только 30% TSC наследуется, и большинство случаев являются спонтанными мутациями. Это может задержать диагностику ТС из-за отсутствия семейного анамнеза.

## Почечные проявления

- Примерно у 70-90% пациентов с ТС развивается одна или несколько АМЛ. Множественные АМЛ являются ведущей причиной смерти от кровотечения и почечной недостаточности.
- В дополнение к АМЛ можно увидеть многочисленные кисты, ведущие к боли, инфекции и почечной недостаточности, особенно в случаях, связанных с PKD1.
- Кроме того, важно знать, что АМЛ может распространяться на нижнюю полую вену и местные лимфатические узлы, имитируя злокачественность.

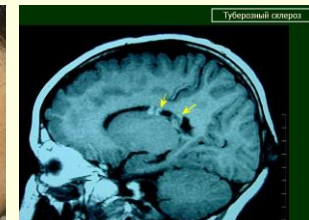


## Рак почки при туберозном склерозе

- Рак почки развивается только у 1-4% пациентов с ТС. Средний возраст 28 лет, часто опухоли бывают двусторонними. Средний размер опухоли у больных ТС составляет 2,9 см (в диапазоне от 0,1 до 22 см).
- Рак почек при ТС классифицируют на 3 типа:
  - ТС-связанные папиллярный ПКР,
  - гибридные опухоли, морфологически похожи на хромофобный рак или онкоцитому.
  - неклассифицированные эпителиальные опухоли.
- необходима биопсия чтобы отличить опухоль от АМЛ без жирового компонента. Быстро растущие опухоли подозрительны на злокачественные.
- Правило 3 см

## прочие проявления

- ТС характеризуется множественными доброкачественными гамартомами, особенно в головном мозге, такими как кортикальные бугорки (80%) и субэпендимарные гигантоклеточные астроцитомы (10%), приводящие к неврологическим проявлениям, особенно эпилепсии и когнитивной инвалидности.
- Гамартомы сетчатки могут вызвать потерю зрения.
- Гамартомы лица (лицевые ангиофибромы) встречаются у 90-100% больных ТСК. Кожа (фиброзные бляшки на лбу, шагреневые заплата) и под ногтевым ложем также видны подногтевые фибромы.



## Лимфангиолейомиоматоз

- Другим заболеванием с аналогичными генетическими аномалиями, похожими на туберозный склероз, является лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), представляющий собой мозаичную форму туберозного склероза с сопутствующими кистами легких, кистами почек, АМЛ, забрюшинными и тазовыми лимфангиомами.
- ЛАМ наблюдается у 26-39% пациентов с ТС. Сердечные рабдомиомы наблюдаются у 50-70% детей с ТСК, но в большинстве случаев спонтанно разрешаются.
- Могут быть ректальные полипы, костные острова и аденомы щитовидной железы.

- Пациенты должны быть проверены на наличие мутаций TSC1 или TSC2.

## Тактика ведения

- Томографическое наблюдение с помощью МРТ или низкодозовой КТ рекомендуется не реже чем раз в 1-3 года, как для мониторинга роста АМЛ, так и для раннего выявления опухолей почек
- Также применяется правило 3 см
- Много пациентов с ЛАМ и АМЛ имеют эффект от системной терапии Сиролимусом и Эверолимусом

## Клинический пример

- Ж, 26 лет.
- Случайная находка – крупная опухоль левой почки
- 11 опухолей правой почки
- Нефрэктомия с лимфаденэктомией
  - Ангиомиолипома, в почке 2 микроопухоли (ангиомиолипомы)
  - В 3 из 7 лимфатических узлах – ангиомиолипомы

Других признаков туберозного склероза нет

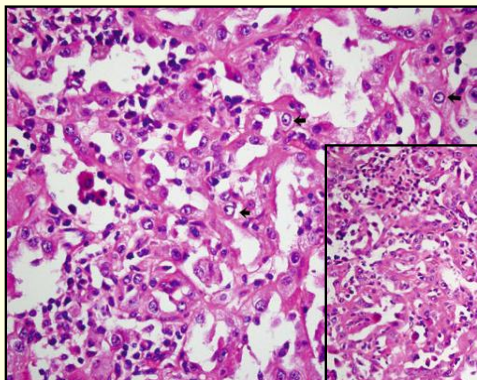
## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

- HLRCC был впервые обнаружен в Финляндии среди женщин с предрасположенностью к лейомиомам матки (семейный лейомиоматоз кожи и матки или синдром Рида).

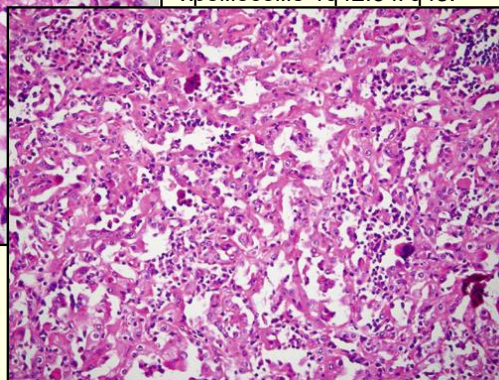
## Наследственный лейомиоматоз и ПКР

- Наследственный лейомиоматоз с ПКР – синдром, характеризующийся лейомиомами кожи и матки и высокой частотой ПКР и лейомиосаркомы матки.
- Болезнь связана с мутацией гена FH (fumarate hydratase), являющегося опухолевым супрессором, локализованного на хромосоме 1q42.3 к q43.
- Аутосомно-доминантное наследование.
- Большинство опухолей у этих пациентов имеют морфологическую картину папиллярного рака II типа. Незначительное количество пациентов имеют рак из протоков Беллини. Опухоль при этом синдроме как правило солитарная и унилатеральная.

## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак



■ Болезнь связана с мутацией гена FH (fumarate hydratase), являющегося опухолевым супрессором, локализованного на хромосоме 1q42.3 к q43.



■ Аутосомно-доминантное наследование.

■ Встречается редко.

## Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

- **Макроскопия:** одиночное образование, кистозное, солидное, кистозно-солидное, от 2,5 до 12 см. Чаще в корковом веществе, но может быть и в мозговом.
- **Гистология:** обычно папиллярное строение с крупными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой, крупными ядрами и заметными ядрышками, похожими на включения. Описаны различные варианты строения: тубулярный, тубуло-кистозный, солидный, смешанный. Характерные ядра могут быть только фокально.
- ***ИГХ – потеря FH и сверхэкспрессия модифицированного цистеина – S-2-сукциноцистеина.***

■ **Прогноз плохой.** RCC имеет тенденцию к ранней и широкой диссеминации. Метастазы могут быть даже при маленькой опухоли. Часто перитонеальная диссеминация.

## Тактика ведения

- Из-за агрессивного поведения опухоли удаляют, как только они обнаружены.
- Для пациентов с наличием мутации, но без признаков поражения почек ежегодное МРТ-тестирование позволит обнаружить опухоли на ранних стадиях, пока они еще излечимы.

**Правило 3 см не применяется к HLRCC!**

## Сукцинат-дегидрогеназа-дефицитный почечно-клеточный рак

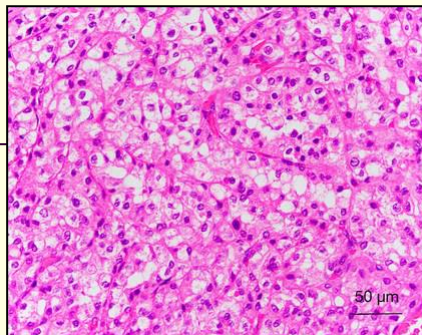
■ **Определение.** SDH-дефицитный почечно-клеточный рак - злокачественная эпителиальная опухоль состоящая из вакуолизированных эозинофильных до светлых клеток и определяемым потерей экспрессии SDHB ИГХ маркера – дисфункции митохондриального комплекса II. Большинство пациентов имеет врожденную мутацию SDH-гена. Мутации в субъединицах SDH-B (1p35-36) и SDH-D (11q23)

- Редкая опухоль, 0,05-0,2% всех карцином почки, большинство пациентов – молодые люди, средний возраст 38 лет, преобладают мужчины 1,8:1.
- **Клиника.** Большинство опухолей ограничено почкой. Вовлечение околопочечной клетчатки, вен или синуса редко. Мультифокальность и билатеральность у 30% при длительном периоде наблюдения.
- Метастазы редко. Характерны семейный анамнез SDH-карциномы, параганглиомы, или SDH-дефицитные гастроинтестинальные стромальные опухоли.

- **Макроскопия.** Обычно четко очерченная, желто-коричневая солидная опухоль, мультикистозные изменения редко.

## Гистология

- Наиболее четкая характеристика – присутствие цитоплазматических вакуолей или хлопьевидных включений, которые содержат эозинофильный или бледный, похожий на дымку материал, и если его много, он придает пенистый вид.
- В некоторых случаях, особенно в опухолях с высокой ядерной атипией, эти включения могут быть полностью разрежены и идентифицироваться только после тщательного исследования.
- Может быть трансформация высокой степени злокачественности, иногда саркоматоидные изменения.



**ИГХ.** Потеря SDH экспрессии позволяет диагностировать этот рак. Параганглиома, гастроинтестинальная стромальная опухоль, питуитарная аденома также SDH-негативны. 30% опухолей позитивны к MCK, CD117-, CK7-(+менее 3%) PAX8+, почечно-специфический кадгерин +, нейроэндокринные маркеры-.

## Прогностические и предиктивные факторы

- **Высокодифференцированные опухоли, 75%**
- низкая степень злокачественности, нет некрозов
- благоприятный прогноз, при длительном периоде наблюдения метастазирование у 11%.
- Поздние рецидивы могут быть через 16-30 лет после удаления. Однако трудно разграничить рецидив от метастазной опухоли.
- **Низкодифференцированные опухоли, 25%**
- при дедифференцировке (саркоматоидный компонент или высокая ядерная атипия) или коагуляционных некрозах исход менее благоприятный, метастазы у более 70%.

## прочие проявления

- Высокий риск развития параганглиом головы и шеи и феохромоцитом надпочечников/экстрадренальных
- параганглиомы включают в себя опухоли сонных артерий и существует связь с желудочно-кишечными стромальными опухолями (GIST)

## Генетический скрининг, тактика ведения

- Рекомендуется определение мутация SDH для членов семьи.
- Из-за метастатического потенциала, как правило, не рекомендуется наблюдение и выявленные опухоли следует быстро удалять.



## Семейный рак почки

- Считается, что семейный ccRCC является результатом мультигенного наследования, то есть вызвана комбинацией нескольких генов, и никаких конкретных генетических аномалий выявлено не было.
- Опухоли, как правило, светлоклеточные карциномы, но могут быть и другие варианты
- Клиническая картина этих опухолей является типичным и неспецифическим.
- Для пациентов с семейными ccRCC рекомендуется проводить генетическое тестирование на VHL, SDHC, BAP 1, TCS1 и TCS2.
- Для семейных хромофобного RCC, FLCN, KTC1, KTC2, а иногда и PTEN (в зависимости от клинических проявлений) рекомендуют.
- Для семейных RCC, возникающих в раннем возрасте, рекомендуется тестирование на SDH и FH-мутации.

## Конституционная транслокация хромосомы 3p.

- Наследственный синдром, характеризующийся спектром транслокаций, вовлекающих хромосому 3, с аутомно-доминантным типом наследования.
- Для этих пациентов характерен ccRCC. Это редкая наследственная форма рака почки, известно только 7 семей.

## Другие наследственные синдромы

- **Синдром Линча** – наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC), является наследственным аутосомно-доминантным расстройством, которое предрасполагает людей к спектру злокачественных новообразований. Может развиваться уротелиальный рак почки
  - Гистопатология может сыграть роль в идентификации опухолей для тестирования MSI. Паттерны инвертированного роста, интрамуральные лимфоциты, наличие толкающих границ опухоли и плеоморфизм, могут свидетельствовать о Линч-ассоциированных УТУС. У пациентов с синдромом Линча регистрируемый пожизненный риск развития УТУС составляет от 0,4 до 20%, что в 22 раза больше риска, чем у населения в целом.
- **Синдром Коудена** - это общий синдром предрасположенности опухоли, встречающийся у 1: 200 000 человек. Более 70% пациентов с синдромом Коудена имеют зародышевые мутации в гене фосфатазы и Гомолога Тензина (PTEN) на хромосоме 10q22–23. Синдром PTEN hamartoma-tumor связан с зародышевыми мутациями гена опухоль-супрессора PTEN, что приводит к увеличению пролиферации клеток и снижению гибели клеток.
  - Пожизненный риск для РКК у лиц с мутациями PTEN оценивается в 34% при типичном диагнозе в среднем 40 лет.
  - Cowden и PTEN связаны с папиллярным раком почки, обычно встречающимся в 5-м десятилетии жизни. Были сообщены другие ренальные типы опухоли включая ccRCC, хромофобный, папиллярный (типы 1 и 2).
  - Нет конкретных рекомендаций по наблюдению за изображениями

***Благодарю за внимание!***