



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
Институт молекулярной медицины

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

ДНК-ДИАГНОСТИКА МОНОГЕННЫХ ФОРМ РАКА ПОЧКИ

к.м.н., доц. Михайленко Д.С.

Научно-практическая конференция РООП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

Наследственные формы рака почки у взрослых

Заболевание	Локус	Ген	Патоморфологический тип
Опухоли почки			
Синдром Хиппеля-Линдау	3p25	<i>VHL</i>	светлоклеточный
Синдром Берта-Хогга-Дьюба	17p11.2	<i>FLCN</i>	хромофобный, папиллярный, онкоцитомы
Наслед. папиллярная карцинома I типа	7q34	<i>MET</i>	папиллярный
Наслед. лейомиоматоз и рак почки	1q42.1	<i>FH</i>	папиллярный
Семейный светлоклеточный рак почки с транслокациями хромосомы 3	3p13-14 / 8q24.1	<i>FHIT-RNF139</i>	светлоклеточный
Туберозный склероз	9q34, 16q13	<i>TSC1, TSC2</i>	ангиомиолипома

Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

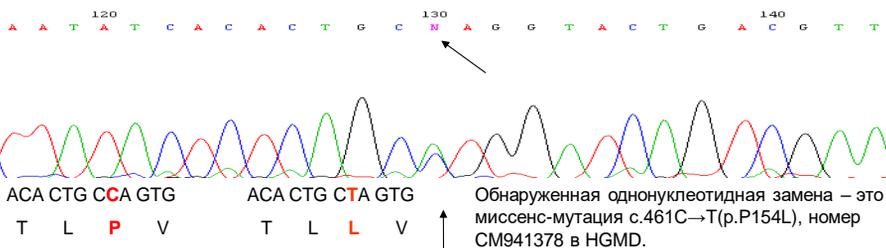
Синдром Хиппеля-Линдау (VHL-синдром, OMIM 193300)

Частота: 1:36000 новорожденных. Аутомно-доминантный тип наследования.

Пенетрантность: 80%

Возраст манифестации: 25-40 лет при VHL-синдроме 1-го типа (чаще встречается) и 10-20 лет – 2-го типа.

Основные органы-мишени и типы новообразований: светлоклеточная карцинома почки, феохромацитома надпочечника, гемангиобластомы ЦНС.



Около 85-90% случаев – точковые мутации в кодирующей области и сайтах сплайсинга,

остальное – делеции, захватывающие более одного экзона.

ПЦР в реальном времени (Hoebeeck J., Luijt R., Poppe B. et al. // Lab. Invest. – 2005. – Vol. 85. – P. 24-33).

MLPA (Cho H.J., Ki C.S., Kim J.W // J. Korean Med. Sci. – 2009. – Vol. 24. – P. 77-83.)

Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

Что дает поиск мутаций кроме установления окончательного диагноза VHL-синдрома?

Корреляции генотип-фенотип

Тип VHL-синдрома	Мутация	Новообразования
1	Делеции, инсерции, нонсенс-мутации, а также миссенс-мутации, влияющие на фолдинг pVHL	Светлоклеточная карцинома почки, гемангиобластомы ЦНС, низкий риск развития феохромацитомы
2A	Миссенс-мутации Tyr98His, Tyr112His	Гемангиобластомы ЦНС, феохромацитома, низкий риск развития светлоклеточной карциномы почки
2B	Миссенс-мутации, затрагивающие α-домен или поверхностный участок β-домена	Гемангиобластомы ЦНС, феохромацитома, высокий риск развития светлоклеточной карциномы почки
2C	Миссенс-мутации Leu188Val, Val84Leu, Ser80Leu	Только феохромацитома

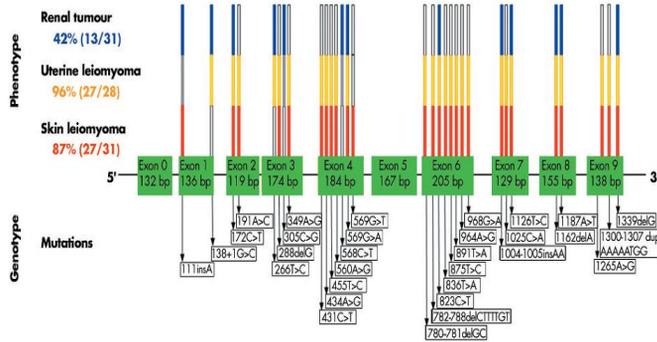
Тактика ведения пациентов с VHL-синдромом

Раз в полгода обследование с целью выявления первичных опухолей в органах-мишенях. При обнаружении первичных опухолей без метастазов – резекция пораженной почки, когда опухоль достигнет 3 см в наибольшем измерении.

Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

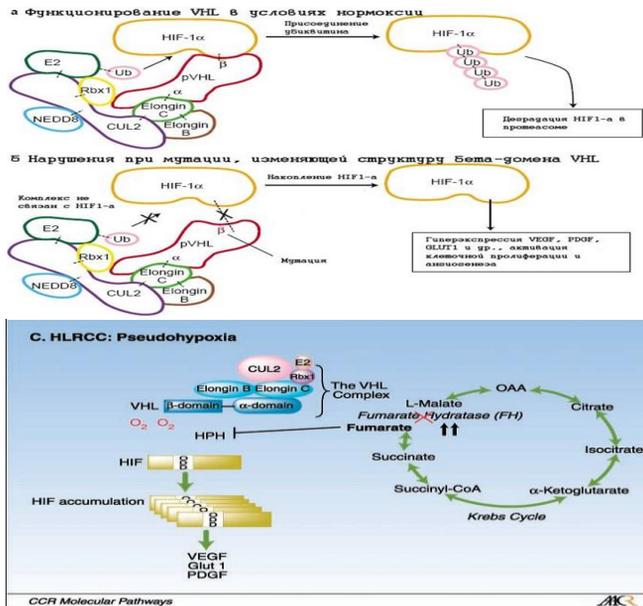
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (HLRCC, OMIM 605839)

HLRCC проявляется в виде множественных лейомиом кожи и матки (иногда – лейомиосарком) и рака почки, который встречается у 30% пациентов с HLRCC. Злокачественные новообразования почки при этой семейной форме рака чаще представлены папиллярными карциномами 2-го типа. Причина – мутации в гене *FH*, кодирующем фумаратгидратазу.



Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

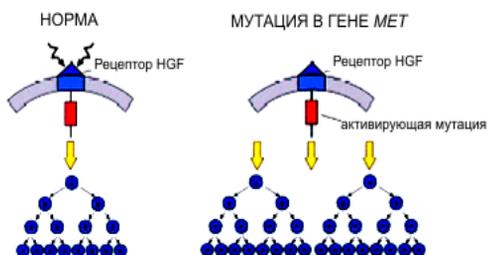
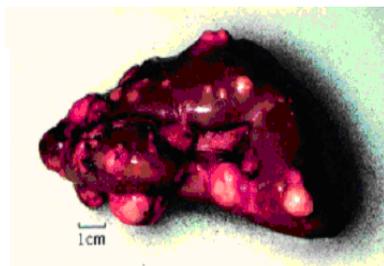
VHL-синдром и HLRCC: разные гены и мутации, но общее конечное звено молекулярного патогенеза



Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

Наследственный папиллярный рак почки I типа (HPRC, OMIM 605074)

HPRC характеризуется развитием билатеральных, мультифокальных папиллярных карцином почек. HPRC обусловлена активирующими мутациями в гене *MET*.



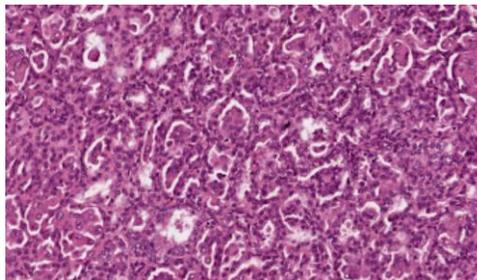
Linehan W.M., Walther M.M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney // The Journal of Urology. – 2003. – Vol. 170. – P. 2163-2172

Молекулярно-генетическая диагностика заключается в секвенировании экзонов 14-21 *MET* с целью выявления миссенс-мутаций.

Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

Случай 2. Первая в России генетическая диагностика HPRC

Женщина 25 лет. В 2012 г. аденома гипофиза с энде-, супра-, инфра-латеоселлярным ростом и частичной нисходящей атрофией зрительного нерва слева. Выполнено трансфеноидальное эндоскопическое частичное удаление аденомы гипофиза, проводилась терапия аналогами соматостатина. В 2016 г. при контрольном обследовании выявлено множественное опухолевое поражение почек.



Первый этап (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Интраоперационно в нижней трети правой почки определялись 4 опухолевых узла от 0.5 до 1.3 см, в средней трети 3 узла 0,5-1.0 см, в верхней трети – 3 опухоли размером до 1.5 см. На фоне пережатия сосудов почечной ножки под контролем интраоперационного УЗИ выполнена поэтапная резекция всех определяемых узлов в пределах визуально неизмененных тканей, с удалением прилежащей паранефральной клетчатки.

По данным патоморфологического заключения: все опухолевые узлы представлены папиллярной почечно-клеточной карциномой тип I, вторая степень по Фурману.

Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.

Случай 2. Первая в России генетическая диагностика HPRC

Второй этап (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Выполнена поэтапная резекция 9 опухолевых узлов визуально в пределах неизменных тканей при пережатой сосудистой ножке левой почки. В последующие годы пациентка находилась под динамическим наблюдением, при контрольном обследовании в феврале 2019 г. признаки рецидива и прогрессирования заболевания не отмечены.

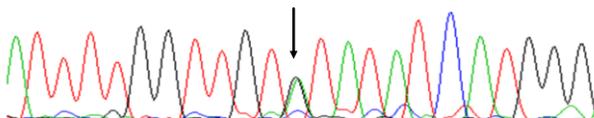
A T T T T G G T T G T R T A T A T C A T G G G

кДНК: с.3328G→A

Белок: p.V1110I

HGMD: CM990852

COSMIC: 3724572



Фрагмент заключения

Метод исследования: ПЦР экзонов 15-21 гена *MET* и последующее секвенирование ПЦР-продуктов на капиллярном генетическом анализаторе 3500xl.

Результат исследования: в экзоне 16 обнаружена однонуклеотидная замена с.3328G→A в гетерозиготном состоянии – миссенс-мутация p.V1110I, номер в базе данных HGMD CM990852, номер в базе данных COSMIC COSM3724572, ранее описана как герминальная активирующая миссенс-мутация при наследственной почечно-клеточной папиллярной карциноме I типа (HPRC).

Научно-практическая конференция АОП «Онкоурология»; Москва, 4 октября 2019 г.