

Обзор / Review

УДК 616.61-006.6-056.7(048)

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20>

Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям почки: опухолевые синдромы, мультисистемные заболевания и нефропатии

Г.А. Янус^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2}, А.В. Тумакова², Е.В. Белогубова¹,
С.Н. Алексахина¹, А.В. Того¹, Е.Н. Имянитов^{1,2,3,✉}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России

ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

Аннотация

Рак почки (РП) – частое заболевание, отличающееся чрезвычайной гетерогенностью. Известно девять моногенных заболеваний, связанных с существенно повышенным риском развития РП: болезнь фон Гиппеля – Линдау, *MET*-ассоциированный папиллярный рак почки, семейный множественный лейомиоматоз и рак почки, *SDHx*-ассоциированная семейная феохромоцитома/параганглиома, синдром Бёрта – Хога – Дьюба, туберозный склероз, синдром Коуден, *BAP1*- и *MTF*-ассоциированные сочетания предрасположенности к меланоме и РП. Перечисленные синдромы отличаются по степени риска развития РП, количеству и скорости прогрессии предраковых состояний, морфологическому фенотипу и течению новообразований, ответу на терапию. Выявление конкретного наследственного дефекта позволяет планировать наблюдение за носителем мутации, выбирать оптимальное время выполнения и объем хирургического вмешательства, а также оптимизировать схемы лекарственной терапии. Нередко изучение наследственных разновидностей РП дает ключ к лечению их спорадических «фенокопий», т.е. спорадических опухолей с соматическими мутациями в аналогичных генах. Основные направления дальнейшего изучения генетических факторов РП заключаются в поиске новых моногенных разновидностей РП, изучении модификаторов риска у носителей высокопенетрантных мутаций, выяснении причастности наследственных нефропатий к возникновению онкологических заболеваний почек.

Ключевые слова: рак почки; почечноклеточный рак; болезнь фон Гиппеля – Линдау; таргетная терапия; высокопроизводительное секвенирование; опухолевые синдромы

Рубрики MeSH:

ПОЧЕК НОВООБРАЗОВАНИЯ – ГЕНЕТИКА

ПОЧЕК НОВООБРАЗОВАНИЯ – ПАТОЛОГИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К БОЛЕЗНИ

ОБЗОР

Для цитирования: Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Тумакова А.В., Белогубова Е.В., Алексахина С.Н., Того А.В., Имянитов Е.Н. Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям почки: опухолевые синдромы, мультисистемные заболевания и нефропатии. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 5–20. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Адрес: ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия
Тел.: 8 (901) 302-37-07
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Данная работа поддержана грантом РФФ № 22-45-08004.

Поступила: 31.03.2023
Принята: 28.04.2023
Дата публикации: 07.07.2023

Hereditary predisposition to kidney cancer: cancer syndromes, multisystemic disorders, and nephropathies

Grigory A. Yanus^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Evgeny N. Suspitsin^{1,2}, Anastasia V. Tumakova², Evgenia V. Belogubova¹, Svetlana N. Aleksakhina¹, Alexandr V. Togo¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3,✉}

¹NMRC of Oncology named after N.N. Petrov
 68, Leningradskaya str., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University
 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Kidney cancer (KC) is a common disease characterized by extreme heterogeneity. There are nine known monogenic diseases associated with a significantly elevated KC risk: von Hippel-Lindau disease, *MET*-associated papillary renal cancer, familial multiple leiomyomatosis and renal cell cancer, *SDHx*-associated familial pheochromocytoma/paraganglioma, Birt-Hogg-Dube syndrome, tuberous sclerosis, Cowden syndrome, *BAP1*- and *MITF*-associated melanoma-KC predisposition. These syndromes differ in the degree of cancer risk, the quantity, growth and progression rates of associated precancerous lesions, the morphology, and clinical presentations of malignancy itself, and in the response to therapy. Identification of causative germline lesion allows planning the surveillance of a mutation carrier, choosing the right time and extent of surgery, and optimizing treatment regimen. Hereditary KC research often brings forward novel approaches to the management of sporadic “phenocopies” of hereditary syndromes, i.e. sporadic cancers with somatic mutations in similar genes. The main directions for further study of genetic factors of KC are to find novel KC genes, to study risk modifiers in carriers of highly penetrant mutations, to clarify the involvement of hereditary nephropathies in the occurrence of renal cancers.

Keywords: kidney cancer; renal cell cancer; von Hippel-Lindau disease; targeted therapy; next-generation sequencing; cancer syndromes

MeSH terms:

KIDNEY NEOPLASMS – GENETICS
 KIDNEY NEOPLASMS – PATHOLOGY
 GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE
 REVIEW

For citation: Yanus G.A., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Tumakova A.V., Belogubova E.V., Aleksakhina S.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. Hereditary predisposition to kidney cancer: cancer syndromes, multisystemic disorders, and nephropathies. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(2): 5–20. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20>

CONTACT INFORMATION:

Evgeny N. Imyanitov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, corresponding member of the RAS, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Address: 68, Leningradskaya str., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

Tel.: +7 (901) 302-37-07

E-mail: evgeny@imyunitov.spb.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. This work was supported by the RSF grant № 22-45-08004.

Received: 31.03.2023

Accepted: 28.04.2023

Date of publication: 07.07.2023

Список сокращений:

NGS – next generation sequencing, секвенирование нового поколения

БГЛ – болезнь фон Гиппеля – Линдау

БХД – синдром Бёрта – Хога – Дьюба

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РП – рак почки

ТС – туберозный склероз

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Известно девять моногенных заболеваний, связанных с существенно повышенным риском развития рака почки: болезнь фон Гиппеля – Линдау, <i>MET</i> -ассоциированный папиллярный рак почки, семейный множественный лейомиоматоз и рак почки, <i>SDHx</i> -ассоциированная семейная феохромоцитома/параганглиома, синдром Бёрта – Хога – Дьюба, туберозный склероз, синдром Коуден, <i>BAP1</i> - и <i>MITF</i> -ассоциированные сочетания предрасположенности к меланоме и раку почки.	There are nine known monogenic diseases associated with a significantly elevated kidney cancer risk: von Hippel-Lindau disease, <i>MET</i> -associated papillary renal cell cancer, familial multiple leiomyomatosis and renal cancer, <i>SDHx</i> -associated familial pheochromocytoma/paraganglioma, Birt-Hogg-Dube syndrome, tuberous sclerosis, Cowden syndrome, <i>BAP1</i> - and <i>MITF</i> -associated melanoma- kidney cancer predisposition.
Моногенные разновидности предрасположенности к раку почки отличаются по степени риска развития рака, количеству и скорости прогрессии предраковых состояний, морфологическому фенотипу и течению злокачественных новообразований, ответу на терапию.	Monogenic forms of kidney cancer predisposition differ in the degree of cancer risk, the quantity, growth and progression rates of associated precancerous lesions, the morphology, and clinical presentations of malignancy itself, and in the response to therapy.
Выявление конкретного наследственного дефекта позволяет планировать наблюдение за носителем мутации, выбирать оптимальное время выполнения и объем хирургического вмешательства, а также оптимизировать схемы лекарственной терапии.	Identification of causative germline lesion allows planning the surveillance of a mutation carrier, choosing the right time and extent of surgery, and optimizing treatment regimen.
Изучение наследственных разновидностей рака почки дает ключ к лечению их спорадических «фенокопий», т.е. спорадических опухолей с соматическими мутациями в аналогичных генах.	Hereditary kidney cancer research often brings forward novel approaches to the management of sporadic “phenocopies” of hereditary syndromes, i.e. sporadic cancers with somatic mutations in similar genes.
Основные направления дальнейшего изучения генетических факторов рака почки заключаются в поиске новых моногенных разновидностей рака почки, изучении модификаторов риска у носителей высокопенетрантных мутаций, выяснении причастности наследственных нефропатий к возникновению онкологических заболеваний почек.	The main directions for further study of genetic factors of kidney cancer are to find novel kidney cancer genes, to study risk modifiers in carriers of highly penetrant mutations, to clarify the involvement of hereditary nephropathies in the occurrence of renal cancers.

На рак почки (РП) приходится приблизительно 2–4% всех злокачественных новообразований человека [1]. Наличие близких родственников, страдающих РП, двукратно повышает риск заболевания. В целом, согласно близнецовым исследованиям, до 38% риска развития РП так или иначе связано с наследственной предрасположенностью [2].

На долю девяти основных высокопенетрантных моногенных разновидностей РП приходится порядка 5–8% всех случаев этого заболевания [3].

Вместе с тем результаты генотипирования больших когорт пациентов с использованием методов

NGS (next generation sequencing, секвенирования нового поколения) показывают, что потенциально значимые наследственные мутации выявляются чаще – в 10–16% случаев РП [4, 5].

Риск развития РП также повышается при наследственных нефропатиях и некоторых мультисистемных заболеваниях. Также можно констатировать, что на данный момент значительную долю наследственно обусловленного риска данного заболевания не удастся связать с конкретными генетическими локусами.

Как наследственный, так и спорадический РП включает множество отличающихся по морфологии

и прогнозу разновидностей. Так, даже самый частый вариант новообразований почки – почечноклеточный рак – демонстрирует большое разнообразие нозологических категорий. Около 70% случаев приходится на светлоклеточный РП, приблизительно 20% – на папиллярный рак, 5% – на хромофобный рак; оставшиеся 5% представлены редкими опухолями различной природы (медулярный рак, опухоли собирательных трубочек (опухоли протоков Беллини), опухоли, ассоциированные с кистозным перерождением почек у больных, находящихся на гемодиализе, и другие) [6].

Молекулярно-генетический анализ, проведенный консорциумом The Cancer Genome Atlas (Атлас ракового генома) и другими исследователями, позволил дифференцировать дополнительные варианты гистологически не различимых новообразований. Например, папиллярный РП можно подразделить на четыре молекулярных подтипа, из которых два отличаются благоприятным прогнозом, еще один – промежуточным по агрессивности течением и особенностями ремоделирования хроматина, а последний ассоциирован с наследственными и соматическими мутациями гена *FH* (fumarate hydratase, фумарат гидратазы), метилаторным фенотипом и очень агрессивным течением [7].

В 2022 году была разработана новая, учитывающая молекулярные особенности, классификация опухолей почки, насчитывающая более 50 их разновидностей. Согласно этой классификации около 10 подтипов выделяется по молекулярным критериям – например, агрессивные новообразования почки со смешанным гистологическим строением, ассоциированные с транслокациями *ALK* (anaplastic lymphoma kinase, киназы анапластической лимфомы) [8]. Выявление наследственных разновидностей опухолей позволяет осуществлять профилактику, раннее выявление и персонализированное лечение наследственных неоплазм у носителей патогенных мутаций.

Кроме того, изучение опухолевых синдромов способствует разработке эффективных способов лечения, в том числе и спорадических опухолей. К примеру, благодаря ранним работам по изучению последствий инактивации опухолевого супрессора *VHL* (von Hippel-Lindau) при болезни фон Гиппеля – Линдау (БГЛ), удалось установить перспективность применения антиангиогенных препаратов при РП, сформировать подход к хирургическому лечению выявляемых при инструментальном обследовании почек очагов, требующих дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного процесса; аналогичные наблюдения в случае иных синдромов позволили обосновать назначение ингибиторов тирозинкиназного рецептора, протоонкогена *met* (met protooncogene, receptor tyrosine kinase, *MET*) и мишени к рапамицину млекопитающих

(mammalian target of rapamycin, *mTOR*) некоторым категориям пациентов. В настоящее время идут успешные клинические испытания более специфичных препаратов против *VHL*-ассоциированных опухолей, например селективного ингибитора HIF2α (hypoxia-inducible factor-2α, индуцируемого гипоксией фактора-2α) – препарата бельзутифан [9, 10].

К показаниям для направления больных РП на молекулярно-генетическую диагностику относятся:

- возраст моложе 46 лет (10% от всех случаев);
- присутствие некоторых специфических разновидностей РП (например, гибридные онкоцитомы, папиллярный РП 2-го типа);
- первично-множественный, билатеральный РП;
- наличие выраженного семейного анамнеза;
- наличие характерных внепочечных проявлений моноклональных опухолевых синдромов, включающих РП в качестве одного из центральных проявлений, у самих пробандов или их родственников [11].

Данный обзор призван привлечь внимание к: значительным различиям в клиническом течении злокачественных новообразований почки, возникающих в контексте разных наследственных синдромов; профилактическим и терапевтическим возможностям, открывающимся в случае установления молекулярного диагноза конкретной нозологической категории; клинико-морфологическим признакам, зачастую позволяющим заподозрить тот или иной синдром еще до проведения генотипирования.

Обзор не носит систематического характера, однако нами было проанализировано большое число релевантных англоязычных публикаций, индексируемых Medline. Поиск в Pubmed проводился по следующему перечню ключевых терминов и их сочетаний: «von Hippel-Lindau disease», «VHL», «MET papillary renal cell cancer», «FH papillary renal cell cancer», «SDHB renal cell cancer», «Birt-Hogg-Dube syndrome», «FLCN», «tuberous sclerosis», «tuberous sclerosis renal cell cancer», «Cowden syndrome», «Cowden syndrome renal cell cancer», «BAP1 renal cell cancer», «MITF renal cell cancer», «NGS germline mutation renal cell cancer», «ESRD renal cell cancer», «NGS renal cell cancer», «CKD renal cell cancer», «(urolithiasis or kidney stone disease) and renal cell cancer», «medullary renal cell cancer» среди публикаций 2000–2022 годов.

ОСНОВНЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ПОЧКИ

Болезнь фон Гиппеля – Линдау

Наиболее известная, классическая разновидность наследственного РП развивается в контексте БГЛ, ассоциированной с инактивирующими мутациями в гене *VHL* [12]. БГЛ встречается в популяции с частотой около 1:36 000–1:46 900, а в структуре РП занимает до 1,5%. Это аутосомно-доминантный

синдром с очень высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью; в 3–21% случаев мутация возникает *de novo* [13].

К характерным чертам данного заболевания относятся светлоклеточный рак и кисты почки; гемангиобластомы сетчатки, спинного мозга и головного мозга (чаще мозжечка); феохромоцитомы и параганглиомы (часто гормонально активные); нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (обычно индолентные и гормонально неактивные) и ее кисты; редчайшие опухоли эндолимфатического мешка; цистаденомы придатка яичка или широкой связки матки [14, 15]. Феохромоцитомы могут возникать у детей самого раннего возраста, начиная с младшего школьного возраста возможно развитие гемангиобластом сетчатки, а у подростков – гемангиобластом центральной нервной системы, опухолей поджелудочной железы и почек. Риск РП достигает 70% к 60 годам, средний возраст манифестации опухоли составляет 37 лет [15].

Разные типы мутаций *VHL* ассоциированы с разным спектром фенотипических проявлений БГЛ (табл.) [16].

Как правило, транкирующие мутации, приводящие к укорочению белка *VHL* (нонсенс-мутации, инсерции/делеции, влекущие сдвиг рамки считывания), а также миссенс-варианты, полностью подавляющие его активность, ассоциированы с первым типом БГЛ. В зависимости от локализации и типа замены прочие патогенные миссенс-варианты по-разному модулируют активность *VHL* и могут быть ассоциированы с различными вариантами БГЛ второго типа [16–18].

Клиническое значение редких миссенс-повреждений *VHL* зачастую неясно, и их роль может быть уточнена посредством оценки статуса *VHL* в почечных повреждениях: почти всегда в рамках БГЛ

в РП возникает феномен потери гетерозиготности. Напротив, в опухолевом компоненте гемангиобластом потеря гетерозиготности необязательна и нередко в опухоли выявляют повреждение лишь одного аллеля *VHL* [19]. Еще один тип мутаций – протяженные делеции *VHL*, в том числе вовлекающие соседний ген *BRK1* – обладают несколько сниженной пенетрантностью в отношении и феохромоцитом, и РП (такой вариант течения заболевания выделяют как «БГЛ 1В типа») [20].

Стоит упомянуть, что некоторые патогенные генетические варианты *VHL* вообще не связаны с БГЛ, а вызывают аутосомно-рецессивную разновидность врожденной полицитемии и, возможно, легочной гипертензии [21]: впервые данное заболевание было обнаружено в нашей стране в Чувашии – среди местных жителей крайне распространена founder-мутация p.Arg200Trp в гене *VHL* [22].

Продолжительность жизни больных БГЛ снижена даже при условии тщательного скрининга и, согласно недавнему крупному датскому исследованию, составляет в среднем 67 лет у мужчин и 60 лет у женщин. Основными причинами ранней смерти являются гемангиобластомы центральной нервной системы и РП [23].

Смертность, связанная с РП, является в большей степени предотвратимой: если для гемангиобластом в контексте БГЛ часто отмечается неуклонное ускорение или скачкообразная смена динамики роста, в подавляющем большинстве случаев фокусы РП увеличиваются в размере линейно [24]. Недавно было установлено, что, достигнув порога детекции методом УЗИ, эти неопластические очаги растут со скоростью порядка 0,37 см/год; у молодых пациентов скорость роста выше (0,52 см/год), а у пожилых больных – замедляется до 0,32 см/год [25].

Таблица. Болезнь фон Гиппеля – Линдау: варианты течения, типы мутаций и фенотипические проявления
Table. Von Hippel-Lindau disease: classification, types of mutation and phenotypes

Варианты течения болезни фон Гиппеля – Линдау / Classification of von Hippel-Lindau disease	Тип мутации <i>VHL</i> / <i>VHL</i> mutation type	Фенотипические проявления болезни фон Гиппеля – Линдау / von Hippel-Lindau disease phenotype
1-й тип / Type 1	Нонсенс-мутации, инсерции/делеции, миссенс-мутации / Nonsense mutations, insertions/deletions, missense mutations	Низкий риск развития феохромоцитом/параганглиом на фоне полного спектра прочих проявлений синдрома / Low risk of pheochromocytoma / paraganglioma against the background of a full range of other manifestations of the syndrome
1В тип / Type 1B	Делеции / Deletions	Сниженная пенетрантность в отношении феохромоцитом и рака почки / Reduced pheochromocytoma and kidney cancer penetrance
2А подтип / Subtype 2A	Миссенс-мутации / Missense mutations	Относительно низкий риск рака почки на фоне выраженных сосудистых и эндокринных неопластических проявлений / Relatively low risk of kidney cancer and severe vascular and endocrine neoplastic manifestations
2-й тип / Type 2	Миссенс-мутации / Missense mutations	Высокий риск всех ассоциированных с синдромом опухолей (наиболее агрессивный вариант) / High risk of all syndrome-associated tumors (the most aggressive variant)
2В подтип / Subtype 2B	Миссенс-мутации / Missense mutations	Возникновение изолированных феохромоцитом/параганглиом / Isolated pheochromocytomas / paragangliomas
2С подтип / Subtype 2C	Миссенс-мутации / Missense mutations	

Так как в одной почке при БГЛ может насчитываться более 600 мелких опухолевых очагов, изначально многие онкоурологи придерживались агрессивной тактики, заключающейся в раннем проведении односторонней или билатеральной нефрэктомии, обрекающей пациентов на пожизненную заместительную терапию. Однако еще в конце 90-х годов XX века было показано, что даже крупные *VHL*-ассоциированные опухоли почки редко дают отдаленные метастазы и практически никогда не метастазируют до достижения порога в 3 см в наибольшем диаметре [26]. Это дало возможность реализовывать современную концепцию активного наблюдения малых очагов и осуществления щадящего, сохраняющего функцию почки оперативного вмешательства, вплоть до достижения порогового размера или резкого ускорения роста новообразования [26, 27].

Основная физиологическая роль *VHL* состоит в формировании белкового комплекса с участием белков элонгинов В и С, а также молекул кулина 2 и RBX1 (ring-box 1) – этот комплекс распознает и вызывает деградацию HIF1 α и HIF2 α , если они были предварительно гидроксигированы пролилгидроксилазами (prolyl hydroxylase, PHD) семейства PHD (1 гомолог Egl 9, Egl nine homolog 1, EGLN). Активность белков PHD1-3 в отношении HIF1/2 α критически зависит от наличия в клетке достаточного уровня кислорода, а также 2-оксиглутарата и железа. Как при гипоксии, так и при биаллельных дефектах *VHL* («псевдогипоксия»), HIF1- и 2 α перестают утилизироваться клеткой и вызывают транскрипцию сотен белков, в том числе VEGF (vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста) и PDGF (platelet-derived growth factor, фактор роста тромбоцитов) [28, 29]. Именно поэтому типичные светлоклеточные почечноклеточные карциномы, ассоциированные с наследственными и соматическими дефектами *VHL*, демонстрируют очень высокую степень васкуляризации и хорошо реагируют на антиангиогенные тирозинкиназные ингибиторы [6, 30].

Считается, что ведущая роль в повышении пролиферативного потенциала при дефектах *VHL* принадлежит HIF2 α ; эта молекула играет важную роль и при других разновидностях наследственного РП. Недавно удалось создать специфичный и эффективный фармакологический ингибитор HIF2 α , белзутифан. При БГЛ для РП длительный контроль заболевания был достигнут при применении белзутифана в 97% случаев, а объективный ответ наблюдался в 49% случаев; длительный ответ также наблюдался в 30% случаев гемангиобластом центральной нервной системы [10]. На основании этих результатов препарат был одобрен U.S. Food and Drug Administration (FDA) для лечения РП, гемангиобластом и опухолей поджелудочной железы в рамках БГЛ [31]. Кроме того, применение белзутифана в контексте не связанного

с БГЛ распространенного светлоклеточного РП среди пациентов, прошедших в среднем 3 линии терапии, позволило достичь контроля заболевания в 80% случаев и объективного ответа в 25% случаев, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,5 месяца [9].

Наследственный папиллярный рак почки: *MET* и *FH*

Традиционно папиллярный РП подразделяется на два гистологических типа, из которых тип 1 ассоциирован с индолентным течением, а тип 2, напротив, отличается высокой агрессивностью.

Наследственные активирующие гетерозиготные мутации в киназном домене онкогена *MET* ассоциированы с мультифокальным билатеральным папиллярным РП 1-го типа [32, 33]. *MET* – тирозинкиназный рецептор *HGF/SF* (hepatocyte growth factor/scatter factor, фактора роста гепатоцитов / «рассеивающий» фактор), его активация сопровождается запуском сигнальных каскадов гомолога вирусного онкогена тимомы мышей *v-akt* (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, AKT*) / каталитической α -субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата-3-киназы (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*) / *mTOR*, митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, MAPK), киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase, *FAK*). Хотя существуют клинические описания внепочечных неоплазм у носителей мутаций в гене *MET*, убедительных данных о наличии внепочечных проявлений этого синдрома не имеется [34]. К пожилому возрасту пенетрантность, по имеющимся данным, приближается к 100%. Активирующие мутации *MET* обычно представляют собой миссенс-замены, и поэтому верификация клинической значимости отдельных вариантов может быть затруднительной [35].

К характерным признакам *MET*-ассоциированных РП относятся мультифокальность, гиповаскуляризация (в отличие от прочих опухолей почки) и своеобразная гистопатологическая картина, чаще всего это бифазный сквамозный альвеолярный вариант папиллярного рака 1-го типа [36, 37]. Интересно, что соматические дефекты *MET* лежат в основе идентичных по морфологии единичных очагов РП – такая клиническая ситуация встречается несколько чаще *MET*-ассоциированного наследственного синдрома [7]. Для обусловленного мутациями *MET* наследственного РП свойственен медленный рост (0,15 см/год) и позднее метастазирование, поэтому в отношении оптимального времени хирургического вмешательства применимы те же рекомендации, что и в случае БГЛ [25]. Антиангиогенная терапия в случае *MET*-ассоциированного рака малоэффективна. Ранние клинические испытания продемонстрировали эффективность ингибитора *MET*

саволитиниба для лечения распространенного папиллярного рака, ассоциированного с гиперактивацией *MET* [38].

Совершенно иное клиническое поведение характерно для опухолей почки в контексте семейного множественного лейомиоматоза и РП, ассоциированного с гетерозиготными наследственными мутациями гена *FH* [39]. Канцерогенез при этом молекулярном дефекте связан с переводом циклического характера взаимопревращений трехкарбоновых кислот (цикла Кребса) в линейный, накоплением онкометаболита фумарата и целым рядом метаболических изменений: переходом клетки к аэробному гликолизу, интенсивным глутаминолизом, деградацией митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), накоплением повреждающих ДНК активных форм кислорода, снижением уровня свободного железа в цитоплазме, массивным сукцинилизацией множества белков клетки. Эти изменения вызывают подавление активности гидроксидирующих HIF белков PHD (EGLN) и опухолевого супрессора AMPK (протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом, adenosine-monophosphate-activated protein kinase), активацию онкогена mTOR, нарушение ответа клетки на повреждения ДНК, в том числе репарации двухцепочечных разрывов ДНК, глобальное изменение метилирования генома [40, 41]. Распространенность данного синдрома, возможно, недооценивается [42, 43].

Морфология *FH*-ассоциированных опухолей почки разнообразна, наиболее часто они представлены специфической разновидностью папиллярного РП 2-го типа, иногда – опухолями собирательных трубочек или иными редкими гистологическими вариантами со специфической иммуногистохимической картиной (отсутствием экспрессии *FH* и признаками пан-сукцинирования цистеиновых групп белков) [44]. Опухолевые проявления при наследственных мутациях *FH* возникают рано – к 30 годам до трети пациенток подвергаются миомэктомию или гистерэктомии по поводу лейомиоматоза матки, а средний возраст развития РП составляет 40–47 лет; в то же время известны случаи возникновения *FH*-ассоциированного РП уже у подростков [45–47].

В целом риск РП при этом синдроме составляет 15–20%, а возникающие опухоли (обычно единичные, молатеральные) имеют агрессивный характер течения и быстро метастазируют. Выжидательная тактика в данном случае не оправдана: при обнаружении новых очагов в ходе ежегодно проводимых магнитно-резонансной и компьютерной томографий лечение должно проводиться незамедлительно, на момент диагноза часто уже имеются отдаленные метастазы. В отличие от большинства разновидностей РП, эти быстрорастущие, метаболически активные новообразования и их метастазы хорошо заметны на позитронно-эмиссионной томографии,

совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [48]. Эффективного лекарственного лечения *FH*-ассоциированного РП до сих пор не существует. Папиллярный РП 2-го типа, в том числе, *FH*-ассоциированный, сравнительно резистентен к антиангиогенной терапии [49]. Обнадеживающие результаты демонстрирует сочетание ингибиторов mTOR и VEGF [50], а также комбинация ингибиторов VEGF и EGFR (epidermal growth factor) [51, 52]. Многочисленные попытки использовать метаболические особенности *FH*-ассоциированных РП для создания таргетных подходов к терапии (ингибирование гликолиза, глутаминолиза, PARP (poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase 1 и т.д.) пока не увенчались успехом или находятся в доклинической стадии изучения [52, 53]. В литературе имеются примеры выраженного ответа *FH*-ассоциированных опухолей на иммунотерапию [44, 54–57]. Такие опухоли имеют невысокую мутационную нагрузку, однако обильно инфильтрированы CD8⁺ (differentiation cluster 8) лимфоцитами и демонстрируют высокую экспрессию PD-L1 (programmed death ligand 1) [44]. Впрочем, есть и противоречащие этим результатам клинические [58] и морфологические [59] исследования.

***SDHx*-ассоциированный рак почки**

Еще более редкими являются опухоли почки, связанные с гетерозиготными наследственными дефектами другого фермента цикла Кребса, сукцинатдегидрогеназы. Мутации могут локализоваться в генах различных субъединиц этого фермента *SDHA/B/C/D/AF2*, (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A, B, C, D, AF2), “*SDHx*”, однако в подавляющем большинстве случаев РП ассоциирован с наследственными повреждениями *SDHB* [60, 61].

Основным проявлением состояний, связанных с наследственными мутациями сукцинатдегидрогеназы, являются феохромоцитомы и параганглиомы, а также гастроинтестинальные стромальные опухоли. РП возникает лишь приблизительно у 5% носителей патогенных мутаций, однако средний возраст пациентов на момент диагноза очень молодой, от 32 до 39 лет [61, 62].

SDHx-ассоциированные опухоли во многом схожи с *FH*-ассоциированными новообразованиями: для них также характерны нарушение метилирования ДНК; высокий уровень сукцината, подавляющего PHD, нарушающего утилизацию HIF и вызывающего псевдогипоксию; нарушение гомологичной рекомбинации ДНК и присутствие хромосомных перестроек. Вместе с тем мутационная нагрузка и уровень нарушений копийности генов в этих новообразованиях намного ниже [52, 63].

SDHx-ассоциированные РП имеют очень своеобразную морфологию, они отчасти схожи с онкоцитами [64]. Хотя клинический опыт в отношении этих

редких опухолей скуден, по-видимому, они отличаются относительно агрессивным течением и ранним метастазированием, особенно если опухоль разнородна по гистологическому строению и имеет участки некроза [61, 65]. В ходе радиологического обследования бессимптомных носителей в отношении феохромоцитомы/параганглиомы рекомендуют оценивать также наличие очагов в почках [66]. Рассматриваются различные подходы к лекарственному лечению данных новообразований, однако редкость подобных опухолей препятствует проведению клинических исследований [52].

Синдром Бёрта – Хога – Дьюба

Аутосомно-доминантный синдром Бёрта – Хога – Дьюба (БХД, Birt-Hogg-Dube syndrome) связан с наследственными дефектами гена *FLCN* (folliculin, фолликулина) и проявляется эпизодами спонтанного пневмоторакса в результате разрыва мелких кист легких, различными опухолями кожи (фиброфолликуломы, акрохордоны, ангиофибромы, коллагеномы и т.д.), множественными кистами и РП [67].

Экспрессивность этих проявлений сильно варьирует [68]. Приблизительно у четверти больных выявляют мутацию с.1285delC, приходящуюся на «горячую точку» мутагенеза, однако в некоторых популяциях (датчане, японцы, шведы) преобладают этноспецифичные фаундер-варианты [69, 70]. БХД встречается с частотой примерно 1:500 000, при этом в некоторых этнических группах частота этого редкого синдрома существенно повышена; так, в Швеции распространенность фаундер-варианта с.779+1G>T в гене *FLCN* достигает 1:3265 [70, 71].

Функция *FLCN* изучена не в полной мере. Его инактивация приводит к повышению активности онкогена mTOR, EGFR- MAPK, псевдогипоксии, нарушению регуляции процессов цитокинеза, аутофагии и некоторых других [72, 73].

Риск развития РП в рамках БХД составляет порядка 15–30%, средний возраст пациентов – 49 лет; обычно наблюдаются хромофобный РП или гибридные новообразования с чертами хромофобного РП и онкоцитомы, реже – светлоклеточный РП; эти опухоли отличаются своеобразным набором хромосомных аномалий [74–76].

FLCN-ассоциированный РП отличается обычно крайне медленным ростом (0,11 см/год) и индолентным течением, что допускает применение стандартной выжидательной тактики и органосохраняющих операций [25]. На данный момент специфических вариантов лекарственного лечения метастатического *FLCN*-ассоциированного РП не существует. Данные об эффективности ингибиторов mTOR для лечения проявлений БХД немногочисленны и неоднозначны, клиническое испытание с участием больных РП (NCT02504892) не удалось провести в связи с медленным набором пациентов [77–79].

Наследственные дефекты каскада *PI3K/AKT/mTOR*: туберозный склероз и синдром Коуден

Туберозный склероз (ТС) – аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание с большим разнообразием опухолевых проявлений. Наиболее часто встречаются специфические поражения головного мозга: туберы, субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома, кожи: ангиофибромы, околоногтевые фибромы, специфические дисколорации, легких: лимфангиолейомиоматоз, сердца: спонтанно регрессирующие рабдомиомы, почек [80].

Заболевание связано с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2* (tuberous sclerosis complex 1 и 2, комплекса туберозного склероза), продукты которых инактивируют киназу mTOR.

Встречается ТС с относительно высокой частотой (1:6760–1:13 520 среди новорожденных), в большинстве случаев мутация возникает *de novo* [81]. Поражения почек находятся на втором месте в структуре смертности больных ТС [82]. Наиболее частым почечным проявлением ТС является ангиомиолипоматоз (у 78% пациентов к 40 годам), реже встречаются почечные кисты, злокачественные эпителиоидные ангиомиолипомы, а также почечноклеточный рак [80]. Хотя ангиомиолипомы в подавляющем большинстве случаев доброкачественны, при ТС эти множественные билатеральные повреждения, увеличиваясь в числе и размере, могут полностью заместить почечную паренхиму, приведя к терминальной стадии почечной недостаточности. Кроме того, они могут быть причиной жизнеугрожающих кровотечений, а также маскировать быстро растущие (>0,5 см/год) очаги РП и эпителиоидных ангиомиолипом, поэтому необходимо следить за динамикой роста почечных новообразований [83, 84].

Хирургическое лечение ангиомиолипом почки при ТС в большинстве клинических ситуаций нежелательно. Крупные и/или многочисленные новообразования – показание для назначения ингибиторов mTOR: в 97% случаев эверолимус в низких дозах сдерживал рост этих опухолей, а в 85% случаев удалось добиться длительного контроля болезни [85]. Хотя почечноклеточный рак встречается лишь приблизительно у 1–4% больных ТС, *TSC*-ассоциированные РП обнаруживаются в необычно молодом возрасте (средний возраст – 30 лет) [86, 87]. Эти опухоли гистологически неоднородны, однако чаще всего встречается папиллярный РП с потерей экспрессии *SDHB* (морфологически не похожий на РП, ассоциированный с наследственными мутациями *SDHx*), а также гибридные онкоцитомы / хромофобный РП, напоминающие РП, возникающий в контексте БХД [86].

Гетерозиготные мутации гена *PTEN* (phosphatase and tensin homolog, гомолога фосфатазы и тензина),

подавляющего активность сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR, приводят к развитию чрезвычайно редкого синдрома, наблюдающегося с частотой примерно около 1:250 000 и демонстрирующего еще большее разнообразие проявлений. В медицинской литературе это заболевание чаще называют синдромом Коуден (другие названия – синдром Баннаян – Райли – Рувалькаба, *PTEN*-ассоциированный гамартоматозный опухолевый синдром) [88]. Синдромом Коуден сопряжен с повышенным риском рака молочной железы (85% в течение жизни), щитовидной железы (35%), РП (34%), эндометрия (28%), а также меланомы, полипоза и рака толстой кишки [89]. Кроме того, у больных часто наблюдаются макроцефалия, нейропсихиатрические расстройства, множественные доброкачественные опухоли кожи [90].

Средний возраст возникновения РП составляет около 45 лет (наиболее ранний случай – в 11 лет), наиболее часто встречаются различные разновидности папиллярного РП, а также хромофобный РП. *PTEN*-ассоциированный РП, по-видимому, не слишком агрессивен: даже очень крупные опухоли (10 см) могут не сопровождаться метастазированием [91, 92]. Можно также отметить, что по меньшей мере некоторые *PTEN*-ассоциированные новообразования хорошо отвечают на ингибиторы mTOR [93].

«Новые» гены наследственного рака почки: *BAP1*, *MITF*

В 2011–2013 гг. был открыт и охарактеризован новый наследственный опухолевый синдром, связанный с инактивацией опухолевого супрессора *BAP1* (белок 1, ассоциированный с *BRCA1*, *BRCA1* associated protein 1) и приводящий к повышенному риску увеальной меланомы, меланомы кожи, базалиомы, мезотелиомы плевры, РП и, вероятно, ряда иных новообразований [94–96]. Распространенность синдрома пока неизвестна, однако установлено, что онкологический риск при данном заболевании реализуется в среднем возрасте. Большинство случаев *BAP1*-синдрома семейные, и некоторые «раковые семьи» (cancer families) характеризуются наследованием патогенных мутаций на протяжении столетий [97].

Функции *BAP1* разнообразны: они связаны с регуляцией транскрипции, ответом на повреждение ДНК, гомологичной рекомбинацией, апоптозом и поддержанием митохондриального метаболизма [98]. У 5–10% носителей мутаций в гене *BAP1* в среднем к 50 годам развивается мультифокальный билатеральный светлоклеточный РП, часто на фоне множественных кистозных поражений почек, отличающийся относительно ранним метастазированием и быстрым ростом (0,6 см/год) [25, 99].

Оптимальная тактика у носителей мутаций *BAP1* при обнаружении маленького очага в почке пока не определена [100]. Предложен

ряд потенциально эффективных подходов к терапии *BAP1*-ассоциированных опухолевых поражений, в том числе при помощи ингибиторов PARP [98, 101]. Поиск специфического лечения *BAP1*-ассоциированных опухолей актуален, в том числе и для sporadического РП: соматические мутации *BAP1* обнаруживаются в 5–10% sporadических светлоклеточных и папиллярных карцином почки и ассоциированы с плохим прогнозом [102].

Другая наследственная причина сочетания РП и меланомы – активирующая миссенс-замена p.Glu318Lys (p.E318K) в онкогенном факторе транскрипции *MITF* (транскрипционный фактор, индуцирующий меланоциты, melanocyte inducing transcription factor) [103]. *MITF* гомологичен генам *TFE3* и *TFEB* (транскрипционные факторы 3 и В, связывающиеся с энхансером константного участка тяжелой цепи иммуноглобулина, transcription factor binding to immunoglobulin heavy constant mu enhancer 3 и В). Транслокации *TFE3* и *TFEB* являются центральным драйверным событием канцерогенеза при особом подтипе агрессивного sporadического РП [6]. Замена p.Glu318Lys связана с повышением транскрипционной активности, в том числе активацией экспрессии гена *HIF1α*. Риск РП у носителей мутации повышается приблизительно в 5 раз, но эта оценка может быть неточной вследствие большой редкости данного состояния [104, 105].

Наследственный рак почки и таргетное секвенирование

В последнее время появился целый ряд работ, обобщающих исследования различных групп пациентов с РП (последовательные случаи, распространенный РП, РП у молодых пациентов, РП среди пациентов из ранее неисследованных популяций и т.д.), выполняемые при помощи таргетного секвенирования [4, 5, 105–108]. Согласно этим данным, присутствие мутаций в классических генах РП ассоциировалось с мультифокальными/билатеральными опухолями, наличием характерного семейного анамнеза и несветлоклеточным гистологическим типом; единичная светлоклеточная карцинома почки даже у молодых пациентов, напротив, редко оказывалась обусловлена мутацией в известных генах РП.

У пациентов с агрессивными опухолями почки наиболее часто обнаруживались повреждения генов *FH*, *BAP1* и *SDHx* [4, 106, 108]. Интересной находкой стало выявление повышенного риска РП (примерно двукратное) у носителей патогенных вариантов в гене *CHEK2* (киназа 2 контрольной точки, checkpoint kinase 2), связанного с раком молочной железы и щитовидной железы [4, 108]. Имеются также сведения о том, что повышенный риск РП может быть связан с моноаллельными дефектами генов *ATM* (серин/треониновая киназа, мутированная при атаксии-телеангиэктазии, ataxia telangiectasia mutated

serine/threonine kinase) и *BRIP1* (*BRCA1* interacting helicase 1) [4, 105, 108, 109]. Приблизительно у 1,5% пациентов с РП обнаруживаются мутации в генах *BRCA1/2* (рак молочной железы 1 и 2, breast cancer 1 и 2), причем примерно в половине (0,6%) таких случаев находят феномен «потери гетерозиготности», ассоциированный с дефектом репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [110]. Эта находка имеет важное практическое значение: такие новообразования могут быть чувствительны к специфической терапии (препаратами платины, митомицином С, ингибиторами PARP) [111].

В настоящее время продолжается поиск новых причин РП в контексте проявлений синдромов, традиционно считающихся «непочечными». Так, в недавнем масштабном анализе данных, полученных в ходе рутинного таргетного секвенирования материала от онкологических пациентов ($n = 214\,020$) в различных медицинских центрах США и Великобритании, была показана выраженная связь биаллельных мутаций в гене *MUTYH* (гомолог ДНК гликозилазы *mutY*, *mutY* DNA glycosylase homolog) с РП (отношение шансов 32,28 [95% доверительный интервал 6,40–162,73]) [112]. Инактивация этого гена в первую очередь ассоциирована с полипозом и раком толстой кишки, в меньшей степени – с раком яичника и мочевого пузыря; для *MUTYH*-ассоциированных опухолей характерна гипермутабельность и, как следствие, повышенная чувствительность к иммунотерапии [113].

«Скрытый» наследственный компонент РП: неизвестные синдромы, частые низкопенетрантные варианты, неонкологические нефропатии

Большая часть наследуемости РП остается необъясненной. Существует ряд «генов-кандидатов» предрасположенности к РП. Несмотря на большую (элонгин С, *PBRM1* (полибромо 1, polybromo 1)) или меньшую (*CDKN2B* (ингибитор циклин-зависимой киназы 2В, cyclin dependent kinase inhibitor 2В)) убедительность свидетельств в пользу клинического значения подобных локусов, на данный момент критическая масса данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть их роль, не получена [114–116]. Небольшая доля «скрытой» наследуемости РП, вероятно, приходится на неизвестные моногенные синдромы. Некоторую долю наследуемости можно объяснить сочетанием у пробанда частых низкопенетрантных аллелей, выявляемых методиками GWAS (полногеномный анализ ассоциаций, genome-wide association studies) [117]. Индивидуальная оценка статуса таких аллелей клинически бессмысленна, однако оценка всей их совокупности может выявить лиц с заметным повышением риска [118].

Кроме того, можно отметить недооцененную роль нефропатий, включая наследуемые, которые косвенно повышают риск развития РП (подобно тому, как наследственный хронический панкреатит повышает риск рака поджелудочной железы). Например, существует особый подтип РП, возникающий у находящихся на диализе пациентов на фоне кистозного перерождения ткани почки. Риск РП при терминальной стадии хронической болезни почек приблизительно вдвое выше популяционного. Существенно, что чем младше пациент и дольше стаж диализа, тем выше риск онкологического заболевания [119]. Кроме того, у диализных пациентов часто встречаются необычные опухоли с сочетанием морфологических черт светлоклеточного и папиллярного рака [119]. Сама по себе хроническая болезнь почек, даже не дошедшая до терминальной стадии, также ассоциирована с РП, причем наиболее часто в таких случаях выявляют папиллярный рак [120, 121]. Между тем ассоциированные с развитием РП хронические заболевания почек у молодых больных часто обусловлены наследственными причинами [122, 123]. Аналогично приблизительно 1,5-кратное повышение риска РП связано с наличием мочекаменной болезни, в том числе ее наследуемых разновидностей, характерных для молодых пациентов с длительным стажем мочекаменной болезни [124]. Подобные опухоли также чаще демонстрируют папиллярную морфологию.

Можно отметить, что такая морфологическая разновидность РП, как медулярный рак, встречается только у носителей гетерозиготного патогенного варианта гена *HbS* – аллеля гемоглобина В, ассоциированного с серповидноклеточной анемией [125]. Возможно, ассоциацию иных редких гистологических вариантов РП с наследственными причинами еще предстоит выявить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно девять разновидностей наследственного РП, которые вызываются мутациями в генах *VHL*, *MET*, *FH*, *SDHA/B/C/D*, *FLCN*, *TSC1/2*, *PTEN*, *BAP1*, *MITF*. Кроме того, к развитию РП могут быть причастны гены репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Выявление патогенных вариантов позволяет организовать медицинское наблюдение за носителями патогенных аллелей. Для разных форм наследственного РП применяется различная хирургическая тактика: выжидательная для носителей мутаций в генах *VHL*, *MET*, *FLCN*, *PTEN*, и, возможно, *BAP1*; интервенционная при наличии патогенных вариантов в генах *FH* и *SDHx*. Для некоторых наследственных форм РП разработана эффективная лекарственная терапия; в частности, в лечении отдельных разновидностей РП используются белзутифан, ингибиторы MET, ингибиторы mTOR. Ряд подобных наблюдений удастся транслировать

в практику лечения sporadических злокачественных новообразований почек, являющихся биологически «фенокопиями» наследственно обусловленного

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Янус, А.Г. Иевлева разработали концепцию научной работы, составили черновик статьи. Г.А. Янус, Е.Н. Суспицын, А.В. Тумакова, Е.В. Белогубова, С.Н. Алексахина, А.В. Того провели поиск и анализ данных литературы. А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов провели критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ghosn M., Kattan J., Karak F.E., et al. Renal cell carcinoma management: real-world practice and challenges at a national level. *Future Oncol.* 2023 May 17. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1189>. Online ahead of print. PMID: 37194701
2. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R., et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA.* 2016; 315(1): 68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>. PMID: 26746459
3. Kallinikas G., Habib H., Tsimiliotis D., et al. Renal cell cancers: unveiling the hereditary ones and saving lives—a tailored diagnostic approach. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(9): 1507–1512. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1625-8>. PMID: 28567709
4. Carlo M.L., Mukherjee S., Mandelker D., et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018; Sep 1; 4(9): 1228–1235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1986>. PMID: 29978187
5. Kong W., Yang T., Wen X., et al. Germline mutation landscape and associated clinical characteristics in Chinese patients with renal cell carcinoma. *Front Oncol.* 2021; Dec 2; 11: 737547. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.737547>. PMID: 34926252
6. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., et al. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; Jan; 20(1): 71–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>. PMID: 34991070
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan W.M., Spellman P.T., et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; Jan 14; 374(2): 135–145. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505917>. PMID: 26536169
8. 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; Nov; 82(5): 458–468. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>. PMID: 35853783
9. Choueiri T.K., Bauer T.M., Papadopoulos K.P., et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2α in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis. *Nat Med.* 2021; May; 27(5): 802–805. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01324-7>. PMID: 33888901
10. Jonasch E., Donskov F., Iliopoulos O., et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 2021; Nov 25; 385(22): 2036–2046. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103425>. PMID: 34818478
11. Bratslavsky G., Mendhiratta N., Daneshvar M., et al. Genetic risk assessment for hereditary renal cell carcinoma: Clinical consensus statement. *Cancer.* 2021; Nov 1; 127(21): 3957–3966. <https://doi.org/10.1002/cncr.33679>. PMID: 34343338
12. Latif F., Tory K., Gnarra J., et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993; May 28;

РП. Исследования в области генетики РП далеки от завершения и являются важнейшей отраслью молекулярной онкоурологии.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva: development of the concept, preparation of a draft article. Grigory A. Yanus, Evgeny N. Suspitsin, Anastasia V. Tumakova, Evgenia V. Belogubova, Svetlana N. Aleksakhina, Aleksandr V. Togo: literature search and data analysis. Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyanitov: a critical analysis of the work and text editing with the introduction of original intellectual contributions. All authors approved the final version of the publication.

- 260(5112): 1317–1320. <https://doi.org/10.1126/science.8493574>. PMID: 8493574
13. Binderup M.L.M., Galanakis M., Budtz-Jørgensen E., et al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet.* 2017; Feb; 25(3): 301–307. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.173>. PMID: 27966541
14. Crespigio J., Berbel L.C.L., Dias M.A., et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *J Endocrinol Invest.* 2018; Jan; 41(1): 21–31. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0683-1>. PMID: 28589383
15. Kruizinga R.C., Sluiter W.J., de Vries E.G., et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. *Endocr Relat Cancer.* 2013; Dec 20; 21(1): 63–71. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0308>. PMID: 24132471
16. Chen F., Kishida T., Yao M., et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat.* 1995; 5(1): 66–75. <https://doi.org/10.1002/humu.1380050109>. PMID: 7728151
17. Reich M., Jaegle S., Neumann-Haefelin E., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease. *Acta Ophthalmol.* 2021; Dec; 99(8): e1492–e1500. <https://doi.org/10.1111/aos.14843>. PMID: 33720516
18. Chiorean A., Farncombe K.M., Delong S., et al. Large scale genotype- and phenotype-driven machine learning in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* 2022; Sep; 43(9): 1268–1285. <https://doi.org/10.1002/humu.24392>. PMID: 35475554
19. Koeller D.R., Manning D.K., Schwartz A., et al. An optimized protocol for evaluating pathogenicity of VHL germline variants in patients suspected with von Hippel-Lindau syndrome: Using somatic genome to inform the role of germline variants. *MethodsX.* 2022; Jun 18; 9: 101761. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2022.101761>. eCollection 2022. PMID: 35774415
20. McNeill A., Rattenberry E., Barber R., et al. Genotype-phenotype correlations in VHL exon deletions. *Am J Med Genet A.* 2009; Oct; 149A(10): 2147–2151. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33023>. PMID: 19764026
21. Chomette L., Migeotte I., Dewachter C., et al. Early-onset and severe pulmonary arterial hypertension due to a novel compound heterozygous association of rare VHL mutations: A case report and review of existing data. *Pulm Circ.* 2022; Apr 1; 12(2): e12052. <https://doi.org/10.1002/pul2.12052>. PMID: 35734542
22. Ang S.O., Chen H., Hirota K., et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet.* 2002; Dec; 32(4): 614–621. <https://doi.org/10.1038/ng1019>. PMID: 12415268
23. Binderup M.L., Jensen A.M., Budtz-Jørgensen E., Bisgaard M.L. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau

- disease. *J Med Genet.* 2017; Jan; 54(1): 11–18. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104058>. PMID: 27539272
24. Lonser R.R., Butman J.A., Huntoon K., et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2014; May; 120(5): 1055–1062. <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131431>. PMID: 24579662
 25. Ball M.W., An J.Y., Gomella P.T., et al. Growth rates of genetically defined renal tumors: implications for active surveillance and intervention. *J Clin Oncol.* 2020; Apr 10; 38(11): 1146–1153. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02263>. PMID: 32083993
 26. Walther M.M., Choyke P.L., Glenn G., et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* 1999; May; 161(5): 1475–1479. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)68930-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)68930-6). PMID: 10210376
 27. Binderup L.M., Smerdel M., Borgwadt L., et al. von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022; Aug; 65(8): 104538. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538>. PMID: 35709961
 28. Gossage L., Eisen T., Maher E.R. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer.* 2015; Jan; 15(1): 55–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3844>. PMID: 25533676
 29. Kaelin W.G. Jr. Von Hippel-Lindau disease: insights into oxygen sensing, protein degradation, and cancer. *J Clin Invest.* 2022; Sep 15; 132(18): e162480. <https://doi.org/10.1172/JCI162480>. PMID: 36106637
 30. Choueiri T.K., Kaelin W.G. Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020; Oct; 26(10): 1519–1530. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1093-z>. PMID: 33020645
 31. Fallah J., Brave M.H., Weinstock C., et al. FDA approval summary: belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated tumors. *Clin Cancer Res.* 2022; Nov 14; 28(22): 4843–4848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1054>. PMID: 35727604
 32. Schmidt L., Duh F.M., Chen F., et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* 1997; May; 16(1): 68–73. <https://doi.org/10.1038/ng0597-68>. PMID: 9140397
 33. Schmidt L., Junker K., Nakaigawa N., et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene.* 1999 Apr 8; 18(14): 2343–2350. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202547>. PMID: 10327054
 34. Adlard J. Multiple primary cancers (renal papillary, lymphoma and teratoma) and hepatic cysts in association with a pathogenic germline mutation in the MET gene. *Fam Cancer.* 2021; Jan; 20(1): 81–83. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00196-z>. PMID: 32686009
 35. Sebai M., Tulasne D., Caputo S.M., et al. Novel germline MET pathogenic variants in French patients with papillary renal cell carcinoma type I. *Hum Mutat.* 2022; Mar; 43(3): 316–327. <https://doi.org/10.1002/humu.24313>. PMID: 34882875
 36. Lubensky I.A., Schmidt L., Zhuang Z., et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol.* 1999; Aug; 155(2): 517–526. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65147-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65147-4). PMID: 10433944
 37. Denize T., Just P.A., Sibony M., et al. MET alterations in biphasic squamoid alveolar papillary renal cell carcinomas and clinicopathological features. *Mod Pathol.* 2021; Mar; 34(3): 647–659. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0645-6>. PMID: 32770124
 38. Choueiri T.K., Heng D.Y.C., Lee J.L., et al. Efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-driven papillary renal cell carcinoma: The SAVOIR phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; Aug 1; 6(8): 1247–1255. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2218>. PMID: 32469384
 39. Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M., et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; Mar 13; 98(6): 3387–3392. <https://doi.org/10.1073/pnas.051633798>. PMID: 11248088
 40. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Semin Cancer Biol.* 2020; Apr; 61: 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.016>. PMID: 31689495
 41. Crooks D.R., Maio N., Lang M., et al. Mitochondrial DNA alterations underlie an irreversible shift to aerobic glycolysis in fumarate hydratase-deficient renal cancer. *Sci Signal.* 2021; Jan 5; 14(664): eabc4436. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abc4436>. PMID: 33402335
 42. 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; Aug 15; 126(16): 3657–3666. <https://doi.org/10.1002/cnrc.32914>. PMID: 32413184
 43. 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; Aug 15; 126(16): 3617–3619. <https://doi.org/10.1002/cnrc.32915>. PMID: 32413160
 44. Sun G., Zhang X., Liang J., et al. Integrated molecular characterization of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; Mar 15; 27(6): 1734–1743. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3788>. PMID: 33414138
 45. Muller M., Ferlicot S., Guillaud-Bataille M., et al. Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. *Clin Genet.* 2017; Dec; 92(6): 606–615. <https://doi.org/10.1111/cge.13014>. PMID: 28300276
 46. 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; Dec; 3(6): 764–772. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.11.002>. PMID: 31831373
 47. Hol J.A., Jongmans M.C.J., Littooi A.S., et al. Renal cell carcinoma in young FH mutation carriers: case series and review of the literature. *Fam Cancer.* 2020; Jan; 19(1): 55–63. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00155-3>. PMID: 31792767
 48. Nikpanah M., Paschall A.K., Ahlman M.A., et al. 18Fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for differentiation of renal tumors in hereditary kidney cancer syndromes. *Abdom Radiol (NY).* 2021; Jul; 46(7): 3301–3308. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02999-9>. PMID: 33688985
 49. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M., et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann Oncol.* 2015; Jun; 26(6): 1123–1128. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv149>. PMID: 25802238
 50. Carril-Ajuria L., Colomba E., Cerbone L., et al. Response to systemic therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2021; Jul; 151: 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.009>. PMID: 33975058
 51. Choi Y., Keam B., Kim M., et al. Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients. *Cancer Res Treat.* 2019; Oct; 51(4): 1549–1556. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.086>. PMID: 30913859
 52. Sulkowski P.L., Sundaram R.K., Oeck S., et al. Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair. *Nat Genet.* 2018; Aug; 50(8): 1086–1092. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0170-4>. PMID: 30013182

53. Lindner A.K., Tulchiner G., Seeber A., et al. Targeting strategies in the treatment of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma. *Front Oncol.* 2022; Jul 15; 12: 906014. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906014>. PMID: 35912170
54. Adrianzen Herrera D.A., Fleisig S.B., Gartrell B.A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: On-label but without evidence. *Invest New Drugs.* 2017 Oct; 35(5): 665–668. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0469-5>. PMID: 28466375
55. Yonese I., Ito M., Takemura K., et al. A Case of metastatic hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome-associated renal cell carcinoma treated with a sequence of axitinib and nivolumab following cytoreductive nephrectomy. *J Kidney Cancer VHL.* 2020; Jul 20; 7(2): 6–10. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2020.148>. PMID: 32953419
56. Iribe Y., Furuya M., Shibata Y., et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy by: a case report. *Fam Cancer.* 2021; Jan; 20(1): 75–80. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00195-0>. PMID: 32666341
57. Wang T., Huang Y., Huang X., et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to pembrolizumab immunotherapy: a case report. *Front Oncol.* 2021; Oct 15; 11: 735077. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.735077>. PMID: 34722283
58. Gleeson J.P., Nikolovski I., Dinatale R., et al. Comprehensive molecular characterization and response to therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; May 15; 27(10): 2910–2919. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4367>. PMID: 33658299
59. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K., et al. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2017; Aug; 29: 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.04.007>. PMID: 28807336
60. Vanharanta S., Buchta M., McWhinney S.R., et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2004; Jan; 74(1): 153–159. <https://doi.org/10.1086/381054>. PMID: 14685938
61. Fuchs T.L., Maclean F., Turchini J., et al. Expanding the clinicopathological spectrum of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with a focus on variant morphologies: a study of 62 new tumors in 59 patients. *Mod Pathol.* 2022; Jun; 35(6): 836–849. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00998-1>. PMID: 34949766
62. Andrews K.A., Ascher D.B., Pires D.E.V., et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *J Med Genet.* 2018; Jun; 55(6): 384–394. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105127>. PMID: 29386252
63. Yoo A., Tang C., Zucker M., et al. Genomic and metabolic hallmarks of SDH- and FH-deficient renal cell carcinomas. *Eur Urol Focus.* 2022; Sep; 8(5): 1278–1288. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.12.002>. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35288096
64. Gill A.J., Pachter N.S., Chou A., et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol.* 2011; Oct; 35(10): 1578–1585. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318227e7f4>. PMID: 21934479
65. Ricketts C.J., Shuch B., Vocke C.D., et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* 2012; Dec; 188(6): 2063–2071. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.030>. PMID: 23083876
66. Amar L., Pacak K., Steichen O., et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; Jul; 17(7): 435–444. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>. PMID: 34021277
67. Schmidt L.S., Warren M.B., Nickerson M.L., et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2001; Oct; 69(4): 876–882. <https://doi.org/10.1086/323744>. PMID: 11533913
68. 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; Nov; 29(11): 1595–1600. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00921-x>. PMID: 34267338
69. Rossing M., Albrechtsen A., Skytte A.B., et al. Genetic screening of the FLCN gene identify six novel variants and a Danish founder mutation. *J Hum Genet.* 2017; Feb; 62(2): 151–157. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.118>. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27734835
70. Lagerstedt-Robinson K., Baranowska Körberg I., Tsiaprazis S., et al. A retrospective two centre study of Birt-Hogg-Dubé syndrome reveals a pathogenic founder mutation in FLCN in the Swedish population. *PLoS One.* 2022; Feb 17; 17(2): e0264056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264056>. PMID: 35176117
71. Muller M.E., Daccord C., Taffé P., Lazor R. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome determined through epidemiological data on spontaneous pneumothorax and bayes theorem. *Front Med (Lausanne).* 2021; Apr 27; 8: 631168. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.631168>. eCollection 2021. PMID: 33987191
72. Woodford M.R., Baker-Williams A.J., Sager R.A., et al. The tumor suppressor folliculin inhibits lactate dehydrogenase A and regulates the Warburg effect. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; Aug; 28(8): 662–670. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00633-2>. PMID: 34381247
73. Glykofridis I.E., Henneman A.A., Balk J.A., et al. Phosphoproteomic analysis of FLCN inactivation highlights differential kinase pathways and regulatory TFEB phosphoserines. *Mol Cell Proteomics.* 2022; Sep; 21(9): 100263. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2022.100263>. PMID: 35863698
74. Houweling A.C., Gijzen L.M., Jonker M.A., et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer.* 2011; Dec 6; 105(12): 1912–1919. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.463>. PMID: 22146830
75. Hasumi H., Furuya M., Tatsuno K., et al. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Hum Mol Genet.* 2018; Aug 1; 27(15): 2712–2724. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy181>. PMID: 29767721
76. Furuya M., Hasumi H., Yao M., Nagashima Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum. *Cancer Sci.* 2020; Jan; 111(1): 15–22. <https://doi.org/10.1111/cas.14255>. PMID: 31777168
77. Gijzen L.M., Vernooij M., Martens H., et al. Topical rapamycin as a treatment for fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized split-face trial. *PLoS One.* 2014; Jun 9; 9(6): e99071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099071>. PMID: 24910976
78. Ciccarese C., Iacovelli R., Brunelli M., et al. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised clinical trials comparing VEGFR-TKIs versus mTORi-targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2017; Sep; 83: 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.030>. PMID: 28756136
79. Kim D., Wysong A., Teng J.M., Rahman Z. Laser-assisted delivery of topical rapamycin: mTOR inhibition for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Dermatol Surg.* 2019; Dec; 45(12): 1713–1715. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001778>. PMID: 30640787

80. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021; Oct; 123: 50–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2021.07.011>. PMID: 34399110
81. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L.L., Poryo M., et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; Jul 17; 13(1): 117. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>. PMID: 30016967
82. Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C., et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis.* 2020; Jan 21; 15(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1258-3>. PMID: 31964424
83. Patel U., Simpson E., Kingswood J.C., Saggat-Malik A.K. Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol.* 2005; Jun; 60(6): 665–673; discussion 663–664. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.01.009>. PMID: 16038693
84. Seyam R.M., Alkhudair W.K., Kattan S.A., et al. The risks of renal angiomyolipoma: reviewing the evidence. *J Kidney Cancer VHL.* 2017 Oct; 16; 4(4): 13–25. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.97>. PMID: 29090118
85. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One.* 2017; Aug 9; 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>. PMID: 28792952
86. Yang P., Cornejo K.M., Sadow P.M., et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014; Jul; 38(7): 895–909. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000237>. PMID: 24832166
87. Kingswood J.C., Belousova E., Benedik M.P., et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; Mar 1; 34(3): 502–508. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy063>. PMID: 29697822
88. Nelen M.R., Kremer H., Konings I.B., et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999; Apr; 7(3): 267–273. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200289>. PMID: 10234502
89. Tan M.H., Mester J.L., Ngeow J., et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012; Jan 15; 18(2): 400–407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>. PMID: 22252256
90. Plamper M., Gohlke B., Woelfle J. PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence—a comprehensive review and presentation of the German pediatric guideline. *Mol Cell Pediatr.* 2022; Feb 21; 9(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00135-1>. PMID: 35187600
91. Mester J.L., Zhou M., Prescott N., Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology.* 2012; May; 79(5): 1187.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.12.025>. PMID: 22381246
92. Shuch B., Ricketts C.J., Vocke C.D., et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol.* 2013; Dec; 190(6): 1990–1998. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.06.012>. PMID: 23764071
93. Komiya T., Blumenthal G.M., DeChowdhury R., et al. A pilot study of sirolimus in subjects with Cowden syndrome or other syndromes characterized by germline mutations in PTEN. *Oncologist.* 2019; Dec; 24(12): 1510–e1265. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0514>. PMID: 31350329
94. Testa J.R., Cheung M., Pei J., et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011; Aug 28; 43(10): 1022–1025. <https://doi.org/10.1038/ng.912>. PMID: 21874000
95. Farley M.N., Schmidt L.S., Mester J.L., et al. A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2013; Sep; 11(9): 1061–1071. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0111>. PMID: 23709298
96. Popova T., Hebert L., Jacquemin V., et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet.* 2013; Jun 6; 92(6): 974–980. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.012>. PMID: 23684012
97. Carbone M., Flores E.G., Emi M., et al. Combined genetic and genealogic studies uncover a large BAP1 cancer syndrome kindred tracing back nine generations to a common ancestor from the 1700s. *PLoS Genet.* 2015; Dec 18; 11(12): e1005633. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005633>. PMID: 26683624
98. Carbone M., Harbour J.W., Brugarolas J., et al. Biological mechanisms and clinical significance of BAP1 mutations in human cancer. *Cancer Discov.* 2020; Aug; 10(8): 1103–1120. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1220>. PMID: 32690542
99. Walpole S., Pritchard A.L., Cebulla C.M., et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst.* 2018; Dec 1; 110(12): 1328–1341. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy171>. PMID: 30517737
100. Gomella P.T., Linehan W.M., Ball M.W. Precision surgery and kidney cancer: knowledge of genetic alterations influences surgical management. *Genes (Basel).* 2021; Feb 11; 12(2): 261. <https://doi.org/10.3390/genes12020261>. PMID: 33670168
101. Bell H.N., Kumar-Sinha C., Mannan R., et al. Pathogenic ATM and BAP1 germline mutations in a case of early-onset, familial sarcomatoid renal cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2022; Apr 28; 8(3): a006203. <https://doi.org/10.1101/mcs.a006203>. PMID: 35483881
102. Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2018; Apr 3; 23(1): 313–326.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.075>. PMID: 29617669
103. Bertolotto C., Lesueur F., Giuliano S., et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 2011; Oct 19; 480(7375): 94–98. <https://doi.org/10.1038/nature10539>. PMID: 22012259
104. Guhan S.M., Artomov M., McCormick S., et al. Cancer risks associated with the germline MITF(E318K) variant. *Sci Rep.* 2020; Oct 13; 10(1): 17051. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74237-z>. PMID: 33051548
105. Yngvadottir B., Andreou A., Bassaganyas L., et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer susceptibility genes in 1336 renal cell carcinoma cases. *Hum Mol Genet.* 2022; Aug 25; 31(17): 3001–3011. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac089>. PMID: 35441217
106. Wu J., Wang H., Ricketts C.J., et al. Germline mutations of renal cancer predisposition genes and clinical relevance in Chinese patients with sporadic, early-onset disease. *Cancer.* 2019; Apr 1; 125(7): 1060–1069. <https://doi.org/10.1002/cncr.31908>. PMID: 30548481
107. Abou Alaiwi S., Nassar A.H., Adib E., et al. Trans-ethnic variation in germline variants of patients with renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2021; Mar 30; 34(13): 108926. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108926>. PMID: 33789101
108. Truong H., Sheikh R., Kotecha R., et al. Germline variants identified in patients with early-onset renal cell carcinoma referred for germline genetic testing. *Eur Urol Oncol.* 2021; Dec; 4(6): 993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.09.005>. PMID: 34654685
109. Smith P.S., West H., Whitworth J., et al. Pathogenic germline variants in patients with features of hereditary renal cell carcinoma: Evidence for further locus heterogeneity. *Genes Chromosomes*

- Cancer. 2021; Jan; 60(1): 5–16. <https://doi.org/10.1002/gcc.22895>. PMID: 32830346
110. Sokol E.S., Pavlick D., Khiabanian H., et al. Pan-cancer analysis of BRCA1 and BRCA2 genomic alterations and their association with genomic instability as measured by genome-wide loss of heterozygosity. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 442–465. <https://doi.org/10.1200/po.19.00345>. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32903788
 111. Imyaninov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021; Aug 28; 19(1): 36. <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00193-y>. PMID: 34454564
 112. Zeng C., Bastarache L.A., Tao R., et al. Association of pathogenic variants in hereditary cancer genes with multiple diseases. *JAMA Oncol.* 2022; Jun 1; 8(6): 835–844. <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2022.0373>. PMID: 35446370
 113. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020; Jun; 38(3): 894–898. <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00842-z>. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31377904
 114. Benusiglio P.R., Couvé S., Gilbert-Dussardier B., et al. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet.* 2015; Jun; 52(6): 426–430. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102912>. PMID: 25911086
 115. Jafri M., Wake N.C., Ascher D.B., et al. Germline mutations in the CDKN2B tumor suppressor gene predispose to renal cell carcinoma. *Cancer Discov.* 2015; Jul; 5(7): 723–729. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1096>. PMID: 25873077
 116. Andreou A., Yngvadottir B., Bassaganyas L., et al. Elongin C (ELOC/TCEB1)-associated von Hippel-Lindau disease. *Hum Mol Genet.* 2022; Aug 23; 31(16): 2728–2737. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac066>. PMID: 35323939
 117. Purdue M.P., Song L., Scélo G., et al. Pathway analysis of renal cell carcinoma genome-wide association studies identifies novel associations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; Oct; 29(10): 2065–2069. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0472>. PMID: 32732251
 118. Jia G., Lu Y., Wen W., et al. Evaluating the utility of polygenic risk scores in identifying high-risk individuals for eight common cancers. *JNCI Cancer Spectr.* 2020; Mar 12; 4(3): pkaa021. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa021>. PMID: 32596635
 119. Tsuzuki T., Iwata H., Murase Y., et al. Renal tumors in end-stage renal disease: A comprehensive review. *Int J Urol.* 2018; Sep; 25(9): 780–786. <https://doi.org/10.1111/iju.13759>. PMID: 30066367
 120. Woldu S.L., Weinberg A.C., RoyChoudhury A., et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol.* 2014; Nov; 46(11): 2127–2132. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0780-4>. PMID: 25000896
 121. Saly D.L., Eswarappa M.S., Street S.E., Deshpande P. Renal cell cancer and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021; Sep; 28(5): 460–468.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.10.008>. PMID: 35190112
 122. Hajj P., Ferlicot S., Massoud W., et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology.* 2009; Sep; 74(3): 631–634. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2009.02.078>. PMID: 19616833
 123. Jilg C.A., Drendel V., Bacher J., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123(1-2): 13–21. <https://doi.org/10.1159/000351049>. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23752029
 124. van de Pol J.A.A., van den Brandt P.A., Schouten L.J. Kidney stones and the risk of renal cell carcinoma and upper tract urothelial carcinoma: the Netherlands cohort study. *Br J Cancer.* 2019; Feb; 120(3): 368–374. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0356-7>. PMID: 30563989
 125. Su Y., Hong A.L. Recent advances in renal medullary carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022; Jun 26; 23(13): 7097. <https://doi.org/10.3390/ijms23137097>. PMID: 35806102

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Янус Григорий Аркадьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

Иевлева Аглая Геннадиевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>

Суспицын Евгений Николаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Grigory A. Yanus, Cand. of Sci. (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics with an extended group of Ecogenetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

Aglaya G. Iyevleva, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>

Evgeny N. Suspitsin, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Тумакова Анастасия Валерьевна, и. о. зав. лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

Белогубова Евгения Витальевна, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>

Алексахина Светлана Николаевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

Того Александр Викторович, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>

Имянитов Евгений Наумович[✉], д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Anastasia V. Tumakova, Acting Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics with an extended group of Ecogenetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

Evgenia V. Belogubova, Cand. of Sci. (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>

Svetlana N. Aleksakhina, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

Alexandr V. Togo, Cand. of Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>

Evgeny N. Imyanitov[✉], Doctor of Sci. (Medicine), Professor, corresponding member of the RAS, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author