

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 26.04.2021
Принята к печати 15.05.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-42-54

Кистозная нефрома у детей: клинические и молекулярно-генетические характеристики

М.В. Телешова¹, Л.А. Ясько¹, Е.В. Маслénкова², Н.Н. Меркулов¹, А.М. Митрофанова¹, М.А. Курникова¹, Э.Э. Манжурцева¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Г.В. Терещенко¹, Н.Г. Перевозчикова³, А.В. Шамин⁴, Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Коми, Сыктывкар

⁴ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», Самара

Контактная информация:

Телешова Маргарита Викторовна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: teleshova_m@mail.ru

Кистозная нефрома (КН) является редкой опухолью почек у пациентов детского возраста и входит в спектр новообразований в рамках наследственного *DICER1*-синдрома. Учитывая редкость данной патологии, актуальным является описание клинических, рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик КН у детей и подростков, а также анализ результатов терапии. В работе описан опыт ведения 8 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом КН, которые получали лечение ($n = 5$) и консультировались ($n = 3$) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2020 г. (9 лет). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Была проведена ретроспективная оценка клинической картины, данных рентгенологического исследования, объема проведенной терапии, результатов лечения и молекулярно-генетической диагностики. Исследуемая группа включала пациентов в возрасте от 8,6 до 197 месяцев на момент постановки диагноза (медиана 14,2 месяца). Анализ первичных жалоб показал, что у 6 (75%) пациентов отмечалось увеличение окружности живота и определялось пальпируемое образование брюшной полости, у 1 (12,5%) – артериальная гипертензия, у 1 (12,5%) больного образование было выявлено в результате диагностического ультразвукового исследования органов брюшной полости. Согласно данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием КН описывалась как мультикистозное образование с тонкими перегородками, накапливающими контраст, его объем варьировал от 59,7 до 1293,1 см³ (медиана 626,3 см³). У всех пациентов гистологически был подтвержден диагноз КН. Оперативное лечение проводилось в объеме нефрэктомии ($n = 6$) или резекции пораженной почки ($n = 2$) с удалением опухоли. Часть пациентов ($n = 5$), включенных в настоящий анализ, по решению лечащих врачей получили курс предоперационной химиотерапии. Молекулярно-генетическое исследование проведено 7 больным: у 4/7 (57,1%) пациентов обнаружены соматические и герминальные мутации в гене *DICER1*. В семье 1 пациента выявлены носители патогенного варианта в гене *DICER1*. Медиана длительности наблюдения составила 17,6 мес (разброс 1,7–58,9 мес). В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено. Рентгенологическое исследование позволяет выявить кистозное новообразование почки, что требует пересмотра данных визуализации в экспертных центрах по детской онкологии и включения в дифференциально-диагностический ряд КН. В качестве терапии первой линии выступает проведение инициальной операции. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов гистологического исследования ткани опухоли. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом КН рекомендованы медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия герминальных мутаций в гене *DICER1* и формирования плана диспансерного наблюдения для раннего выявления других метакхронных *DICER1*-ассоциированных опухолей.

Ключевые слова: кистозная нефрома, опухоли почек, дети, *DICER1*-синдром

Телешова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 42–54. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-42-54

Pediatric cystic nephroma: clinical and molecular genetic characteristics

M.V. Teleshova¹, L.A. Yasko¹, E.V. Maslenkova², N.N. Merkulov¹, A.M. Mitrofanova¹, M.A. Kurnikova¹, E.E. Manzhurtseva¹, D.G. Akhaladze¹, G.V. Tereshchenko¹, N.G. Perevozchikova³, A.V. Shamin⁴, T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of Komi Republic, Syktuykar

⁴Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, Samara

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.04.2021

Accepted 15.05.2021

Cystic nephroma (CN) is a rare renal tumor occurring in children which belongs to a group of neoplasms linked with the inherited *DICER1* syndrome. Given the rarity of CNs, it is important to describe clinical, radiological, and molecular genetic characteristics of these tumors in children and adolescents as well as to analyze treatment outcomes. We present our experience in managing 8 patients with histologically verified CN who received treatment and consultations at the D. Rogachev NMRCPhOI over a period of 9 years (2012–2020). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPhOI. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. We performed a retrospective analysis of clinical presentation, radiological findings, the extent of treatment given to patients, treatment outcomes, and the results of molecular genetic testing. The study included patients aged between 8.6 and 197 months at diagnosis (the median age was 14.2 months). The analysis of initial complaints revealed that six patients (75%) had an increased abdominal girth and a palpable mass in the abdomen, one patient (12.5%) presented with arterial hypertension, and another patient (12.5%) had a mass detected by a routine abdominal ultrasound examination. On contrast-enhanced computed tomography scans, CNs appeared as multicystic masses with thin, contrast-enhancing septa; the CN volume ranged from 59.7 to 1293.1 cm³ (the median volume was 626.3 cm³). In all cases, the diagnosis of CN was verified histologically. Surgical treatment included nephrectomy ($n = 6$) or partial resection of the affected kidney ($n = 2$) with the removal of the tumor. Some patients ($n = 5$) included in our analysis received pre-operative chemotherapy at the discretion of their treating physicians. Molecular genetic testing was carried out for 7 children: 4 out of 7 patients (57.1%) were found to have somatic and germline mutations in the *DICER1* gene. Carriers of pathogenic *DICER1* variant were identified in the family of 1 patient. The median duration of follow-up was 17.6 months (range: 1.7 to 58.9 months). Currently, all patients are alive, no relapses have occurred. Cystic renal neoplasms detected by radiological investigations should be reviewed at the reference centers for pediatric oncological diseases and included CN in the differential diagnosis. Initial surgery is the first line of treatment for cystic nephroma. The final diagnosis is made on the basis of a histological examination of tumor tissue. All patients with confirmed CN should be referred for genetic counseling and molecular genetic testing for germline mutations in the *DICER1* gene and should receive surveillance recommendations for the early detection of other metachronous *DICER1*-associated tumors.

Key words: cystic nephroma, renal tumors, children, *DICER1* syndrome

Teleshova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 42–54.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-42-54

Опухоли почек составляют около 6% всех злокачественных новообразований у детей в возрасте до 14 лет, при этом подавляющее число случаев (90%) приходится на нефробластому [1]. Кистозные опухоли почек в педиатрической практике, к которым относят кистозную частично дифференцированную нефробластому (КЧДН) и кистозную нефрому (КН), рассматриваются как крайне редкие новообразования, составляя 0,5% в структуре опухолей почек у детей [2].

КН впервые была описана в 1892 г. [3]. В 1989 г. V.V. Joshi и J.B. Beckwith предложили морфологические критерии, позволяющие дифференцировать КН и КЧДН [4]. При этом следует отметить, что на протяжении длительного времени КН рассматривалась как более дифференцированный вариант опухолей из группы нефробластомы [5]. Прогресс в области молекулярной онкологии показал, что КН является самостоятельным видом новообразований почек, ассоциированным с мутациями в гене *DICER1* [6]. КН наряду с плевропульмональной бластомой (ППБ) рассматриваются как наиболее часто встречающиеся новообразования у пациентов с *DICER1*-синдромом, в основе которого лежат герминальные мутации в гене *DICER1* [7].

Молекулярно-генетические особенности, позволяющие отнести КН к *DICER1*-ассоциированным новообразованиям, специфика рентгенологической картины заболевания, отличающаяся стратегия клинического ведения пациентов с КН, в частности выполнение инициальной операции вместо традиционно применяющейся в протоколах Международного общества детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology, SIOP) предоперационной полихимиотерапии (ПХТ), диктуют необходимость детального описания текущего состояния проблемы диагностики и лечения данного вида опухоли. Последнее особенно

актуально, поскольку в отечественной литературе отсутствует описание больших групп пациентов с КН.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинических, рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик КН у детей и подростков, а также анализ результатов терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) был проведен ретроспективный анализ клинических случаев КН за период с 2012 по 2020 г. (9 лет). В исследование включены 8 пациентов с гистологически установленным диагнозом КН и доступной клинической информацией, получавших лечение ($n = 5$) и консультативную помощь ($n = 3$) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Проведен анализ демографических данных (возраст, пол) пациентов, а также характеристик опухоли, включая первые симптомы заболевания, латеральность поражения, рентгенологические и молекулярно-генетические особенности, объем проведенной терапии.

Проанализированы результаты доступной инструментальной диагностики, включающей ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Исследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводились на

16-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе BrightSpeed Elite GE (GE Healthcare, Чикаго, Иллинойс, США), магнитно-резонансном томографе Signa GE 1.5T (GE Healthcare, Чикаго, Иллинойс, США) и магнитно-резонансном томографе Philips Achieva dStream 3.0T (Philips Healthcare, Бест, Нидерланды). Помимо этого, при наличии у пациента исследований до поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были проанализированы данные визуализации из региональных центров. В исследовании использовалась оценка новообразования в соответствии с модифицированной для педиатрии системой классификации кист почек Bosniak [8–10], анализировались взаимосвязь опухоли с нормальной паренхимой почки и наличие пролабирования опухоли в чашечно-лоханочную систему.

Все включенные в исследование пациенты получали лечение по клиническим протоколам SIOP 2001 и SIOP-RTSG 2016 [11]. В рамках данных протоколов диагноз опухолей почек у детей устанавливался на основании клинко-рентгенологических данных. На первом этапе рекомендовалось проведение предоперационной ПХТ по схеме AV (актиномицин Д, винкристин) в течение 4 нед. Пациентам с кистозными опухолями почек было рекомендовано проведение первичной операции с последующим обсуждением объема адъювантной терапии, исходя из результатов планового гистологического исследования. Следует отметить, что в соответствии с рекомендациями лечащих врачей часть пациентов, включенных в настоящий анализ, получали предоперационную химиотерапию.

Оперативное лечение проводилось в объеме нефрэктомии или резекции пораженной почки. Целью операции являлось радикальное хирургическое удаление опухоли.

Окончательный диагноз устанавливался на основании гистологического исследования ткани опухоли [6]. Локальная стадия устанавливалась патологом при проведении гистологического исследования операционного материала, при этом использовалась система оценки распространенности процесса SIOP [1].

Было проведено молекулярно-генетическое исследование биоматериала 7 пациентов, у 1 больного исследован биоматериал (кровь) родственников первой степени родства в целях уточнения происхождения выявленного у пробанда генетического варианта в гене *DICER1* (унаследован, *de novo*?) и поиска бессимптомных носителей в семье. В исследовании материала новообразования пациентов с КН использовались 7 срезов парафинового блока с тканью опухоли, фиксированной в формалине. Во всех случаях образец ткани содержал более 70% опухолевых клеток. ДНК была выделена и очищена с помощью набора FFPE RNA/DNA Purification Plus

Kit (Norgen, Канада) согласно инструкции производителя. Поиск соматических генетических вариантов в ткани опухоли проводился методом высокопроизводительного секвенирования. Подготовка библиотек осуществлялась с помощью кастомизированной панели генов QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Германия), основанной на полимеразной цепной реакции в качестве метода целевого обогащения фрагментов ДНК. В перечень из 56 генов, вошедших в регион интереса, включена кодирующая последовательность гена *DICER1*, а также регионы сайтов сплайсинга (до 20 пар нуклеотидов) и нетранслируемые регионы (до 30 пар нуклеотидов). Секвенирование осуществлялось с помощью парно-концевого чтения на приборе MiSeq (набор реагентов MiSeq v2 Reagent Kit (300 cycles), Illumina, США). Обработка данных секвенирования включала выравнивание прочтений на геном (hg19), определение вариантов с помощью алгоритмов анализа smcounter и mutect. Аннотация вариантов проводилась с учетом руководства для оценки клинической значимости соматических генетических вариантов в опухолевой ткани [12], анализа литературы и баз данных соматических вариантов при онкологической патологии. Поиск герминальных генетических вариантов проводили методом высокопроизводительного секвенирования с использованием кастомизированной панели генов производства Roche (Швейцария) у 4 пациентов. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью автоматической станции QIAasympyphony SP набором QIAamp DNA Blood Mini Kit. Использовали методику гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям 180 генов, включая *DICER1*, согласно протоколу производителя (SeqCap EZ). Секвенирование осуществлялось с помощью парно-концевого чтения на приборе NextSeq 500/550 (набор реагентов Mid Output Kit v2.5 (300 cycles), Illumina, США). Обработка данных секвенирования включала выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg38), а также аннотацию выявленных вариантов по известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Human Gene Mutation Database (HGMD), Российского руководства по интерпретации данных NGS [13] и анализа литературы.

При выявлении в ткани опухоли 2 генетических вариантов в гене *DICER1* у 2 пациентов методом секвенирования по Сэнгеру подтверждался герминальный статус одного из них. Секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI 3500xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные данные интерпретировали с использованием

программного обеспечения Variant Reporter v2.0 (Applied Biosystems, США) и Sequencing Analysis v6.0 (Applied Biosystems, США).

Сбор информации о пациентах осуществлялся с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При анализе консультативных случаев использовалась медицинская документация (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования) из других лечебных учреждений. Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете XLSTAT software (Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel, Addinsoft, Paris, France 2017) с использованием методов описательной статистики (средние значения, медианы). Оценка общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера.

Таблица 1
Характеристика пациентов с КН

Table 1
The characteristics of patients with cystic nephroma (CN)

№	Пол Sex	Возраст, месяцы Age, months	Длительность постановки диагноза, мес Time to diagnosis, months	Локализация Site	Клиническая картина; первичная диагностика Clinical presentation; initial diagnostic testing	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	Предоперационная терапия Pre-operative therapy	Объем оперативного вмешательства Extent of surgery	Локальная стадия Local stage	Длительность наблюдения, мес Duration of follow-up, months	Исход Outcome
1	Мужской Male	15,6	4,8	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	1293,1	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	58,9	Жив Alive
2	Мужской Male	17,4	1,5	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	666,7	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	56,2	Жив Alive
3	Мужской Male	10,3	0,5	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	845,6	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	1,7	Жив Alive
4	Мужской Male	197,0	1,9	Слева On the left	Артериальная гипертензия; УЗИ Arterial hypertension; US	120,1	Нет No	Резекция Resection	1	16,8	Жив Alive
5	Женский Female	12,8	0,8	Справа On the right	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	586	Да Yes	Резекция Resection	1	18,5	Жив Alive
6	Мужской Male	8,6	0,4	Слева On the left	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	445	Нет No	Нефрэктомия Nephrectomy	1	11,4	Жив Alive
7	Мужской Male	11,2	0,3	Справа On the right	Увеличение ОЖ, пальпируемое образование; УЗИ An increased AG, a palpable mass; US	960,9	Да Yes	Нефрэктомия Nephrectomy	1	28,6	Жив Alive
8	Мужской Male	16,0	2,2	Справа On the right	Бессимптомное течение; УЗИ Asymptomatic; US	59,7	Нет No	Нефрэктомия Nephrectomy	1	6,1	Жив Alive
Медиана Median		14,2	1,1			626,3				17,6	

Примечание. ОЖ – окружность живота.
Note. AG – an abdominal girth; US – an ultrasound examination.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа включала 8 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 14,2 месяцев (разброс 8,6–197 месяцев) (1).

КН преимущественно была выявлена у лиц мужского пола ($n = 7$), соотношение мальчики:девочки составило 7:1. Анализ первичных жалоб пациентов показал, что у 6 (75%) больных выявлялись увеличение окружности живота и пальпируемое образование в брюшной полости, у 1 (12,5%) пациента наблюдалось бессимптомное течение и КН была выявлена как случайная диагностическая находка, у 1 (12,5%) ребенка было проведено инструментальное обследование по поводу артериальной гипертензии. Учитывая ретроспективный характер исследования, подробный семейный анамнез был известен только у 2 пациентов. В 1 случае (пациент №1) у сиблинга в возрасте 46,4 месяца диагностирована ППБ типа II/III нижней доли левого легкого.

Объем новообразования у больных с КН, оцениваемый по данным анатомической визуализации, варьировал от 59,7 до 1293,1 см³ (медиана 626,3 см³), при этом у пациента с наименьшими размерами опухоли отсутствовала клиническая симптоматика. В 5 (62,5%) случаях образование было расположено слева, в 3 (37,5%) случаях – справа. Случаев билатерального поражения отмечено не было. При анализе данных УЗИ во всех случаях выявлены эхопризнаки кистозного образования (рисунок 1).

Был выполнен пересмотр данных МСКТ у 6 пациентов. Во всех случаях выявлялось объемное образование почки кистозной структуры с наличием множественных перегородок, солидный компонент не определялся, граница с паренхимой почки четкая. В 2 (33,3%) случаях отмечалась деформация лоханки образованием (рисунок 2А), в 2 (33,3%) случаях лоханка была интактна (рисунок 2Б) и в 2 (33,3%) случаях наблюдалась протрузия образования в почечную лоханку (рисунок 2В). Согласно модифицированной для педиатрии системе классификации кист почек Bosniak в 100% случаев ($n = 6$) определялся III тип на основании следующих критериев: мультикистозное строение, тонкие перегородки, накопление контраста в септах.

По данным МРТ (рисунок 3) наблюдалась картина многокамерного кистозного образования почки. Кисты демонстрировали гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, гипоинтенсивный – на T1-ВИ, при проведении исследования с внутривенным контрастированием отмечались признаки накопления контрастного препарата перегородками.

Нами был выполнен анализ проведенной терапии.

Рисунок 1

УЗИ органов брюшной полости пациента №3. Слева определяется мультикистозное образование почки с тонкими перегородками

Figure 1

Abdominal ultrasound of Patient 3. On the left, there is a multicystic renal mass with thin septa



Так, 5 (62,5%) пациентам в связи с подозрением на нефробластому проведена неoadъювантная терапия в течение 4 нед. Следует отметить, что динамического изменения размеров новообразования на фоне химиотерапии не отмечалось. Инициальная операция выполнена 3 (37,5%) пациентам. Объем хирургического лечения включал нефрэктомия у 6 (75%) пациентов, резекцию почки – у 2 (25%) больных.

Морфологически во всех случаях образование имело мультикистозное строение (рисунок 4). Отмечалось прозрачное содержимое кист, были исключены геморрагический и солидный компоненты. Диаметр кист варьировал от 0,2 до 5 см. Септы тонкие. Ткань почечного синуса не была вовлечена.

При проведении гистологического исследования отмечено, что в строении септ превалировала гиподенная волокнистая ткань (рисунок 5). Были исключены недифференцированные и бластные элементы в септах, что рассматривается как важный критерий в пользу постановки диагноза КН. Кисты были выстланы плоским или уплощенным кубовидным эпителием. Во всех случаях опухоль не имела связи с мягкими тканями почечного синуса и не прорастала за пределы фиброзной капсулы почки. В резецированных лимфатических узлах патологических изменений не обнаружено. На основании критериев SIOP у 8 (100%) пациентов был установлен диагноз КН, локальная стадия I, гистологически группа низкого риска.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено 7 пациентам. Результаты исследования представлены в таблице 2, изображение в геномном браузере – на рисунке 6А, результаты секвенирования по Сэнгеру – на рисунке 6Б.

Гетерозиготные герминальные мутации типа loss-of-function (с потерей функции белка) были выявлены в 4/7 (57,1%) случаях, что подтверждает развитие КН в рамках *DICER1*-синдрома. У всех пациентов в этой группе обнаружены соматические миссенс-мутации, локализованные в «горячих точках» домена RNase IIIb. Это соответствует представлению о патогенезе новообразований, развивающихся у пациентов с *DICER1*-синдромом, которые имеют герминальную инактивирующую мутацию и «второй удар» в виде соматической мутации в транс-положении, приводящей к замене аминокислоты в функционально важном домене RNase IIIb, что вызывает нарушение регуляции трансляции матричной РНК в клетке [14].

В семье пациента №1 герминальная мутация в гене *DICER1* была выявлена у матери и брата, что подтверждает ее наследственный характер. Дополнительно отметим, что у пациентки №5 генетически подтвержден синдром Шершевского–Тернера (кариотип 45,XO).

Рисунок 2

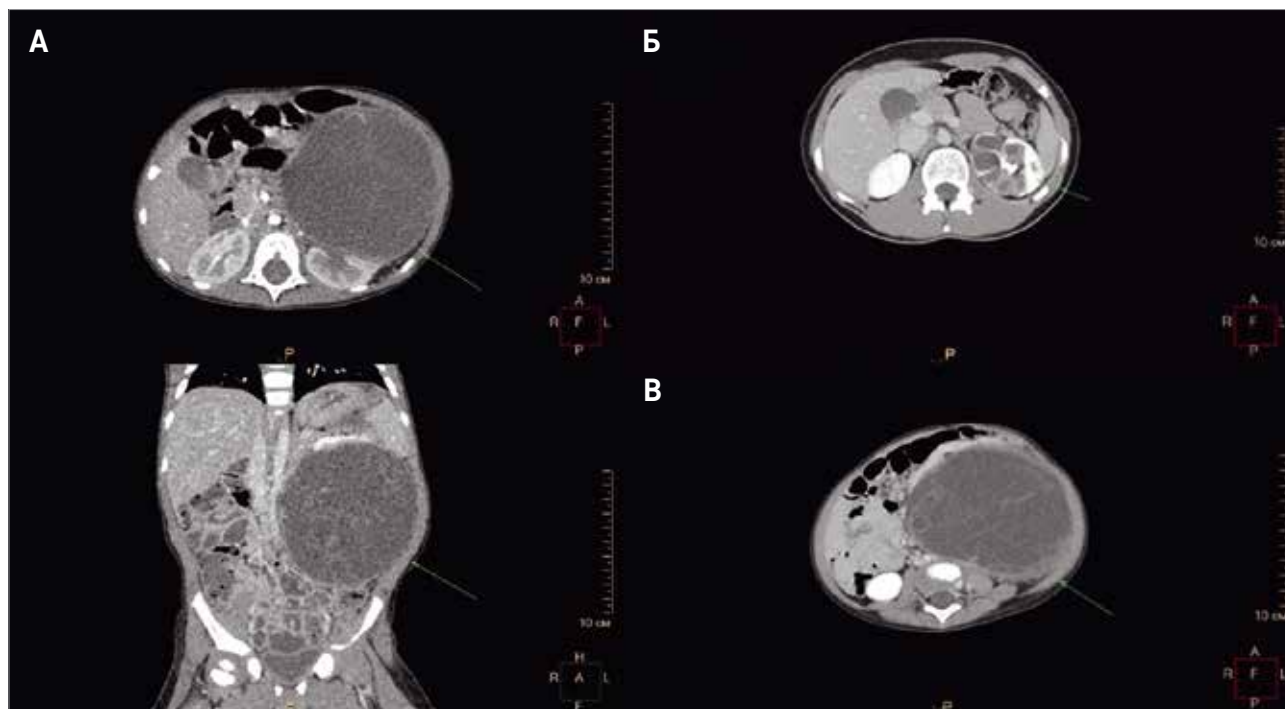
МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением

А – МСКТ-исследование пациента №2 с образованием левой почки (зеленая стрелка), паренхиматозная фаза сканирования. В забрюшинном пространстве живота определяется массивное образование, исходящее из нижней трети левой почки с четкими границами с паренхимой почки, с ровными контурами. Образование состоит из множественных кист с наличием тонких перегородок, накапливающих контрастный препарат, размеры кист варьируют от 8 до 40 мм. По верхнему контуру образования проходят сосуды левой почечной ножки, определяется деформация лоханки. Сплотный компонент не определяется. Инфильтрация в прилежащие органы не выявлена; Б – МСКТ-исследование пациента №4 с образованием левой почки (зеленая стрелка), паренхиматозная фаза сканирования. В верхней трети левой почки определяется мультикистозная структура с четкими границами с паренхимой почки. В большинстве кист однородное жидкостное содержимое, в единичных кистах – геморрагический компонент, размеры кист варьируют от 2 до 27 мм. Деформация контура почки, инвазия в лоханку не выявлены; В – МСКТ-исследование пациента №3 с образованием левой почки (зеленая стрелка), паренхиматозная фаза сканирования. В забрюшинном пространстве живота определяется массивное образование, исходящее из дистопированной клереди левой почки, с четкими границами с паренхимой почки, ровными контурами, общими размерами. Образование состоит из множественных кист с наличием тонких перегородок, накапливающих контрастный препарат, размеры кист варьируют от 7 до 50 мм. Определяются компримирование сосудов левой почечной ножки, инвазия лоханки. Сплотный компонент не определяется

Figure 2

Contrast-enhanced multislice computed tomography (MSCT) of the abdomen

А – MSCT of Patient 2 with a mass in the left kidney (green arrow), parenchymal phase. In the retroperitoneum, there is a bulky mass with even contours originating from the lower third of the left kidney. There is a clear border between the mass and the parenchyma of the kidney. The mass is composed of multiple cysts (from 8 to 40 mm in size) separated by thin, contrast-enhancing septa. The vessels of the left renal pedicle lie along the upper contour of the mass; the renal pelvis is deformed. There is no solid component. There are no signs of the infiltration into adjacent organs; Б – MSCT of Patient 4 with a mass in the left kidney (green arrow), parenchymal phase. In the upper third of the left kidney, there is a multicystic mass with a clear border with the parenchyma of the kidney. Most of the cysts appear to have homogeneous fluid contents, few cysts contain hemorrhagic components. The cysts are of varying size, from 2 to 27 mm. The renal contour is not deformed; there is no invasion of the renal pelvis; В – MSCT of Patient 3 with a mass in the left kidney (green arrow), parenchymal phase. In the retroperitoneum, there is a bulky mass originating from the anteriorly displaced left kidney, with a clear border with the parenchyma of the kidney and even contours. The mass is composed of multiple cysts (from 7 to 50 mm in size) separated by thin, contrast-enhancing septa. The vessels of the left renal pedicle are compressed; the mass invades the renal pelvis. There is no solid component



Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 17,6 мес (разброс 1,7–58,9 мес). В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено. Двухлетняя БСВ и ОВ составили 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кистозные опухоли почек у детей являются редкой патологией, на долю которых приходится не более 0,5% всех случаев заболевания [2]. Традиционно к кистозным опухолям почек у детей относят КН, КЧДН и кистозную форму нефробластомы. Исторически кистозные опухоли почек у детей рассматри-

вались как три стадии развития нефробластомы: КН, КЧДН и нефробластома с кистозным компонентом [15]. В этом ряду КН являлась наиболее дифференцированным доброкачественным вариантом, далее следовала КЧДН как новообразование с промежуточным биологическим поведением, на противоположном конце спектра располагался кистозный вариант нефробластомы – злокачественная опухоль.

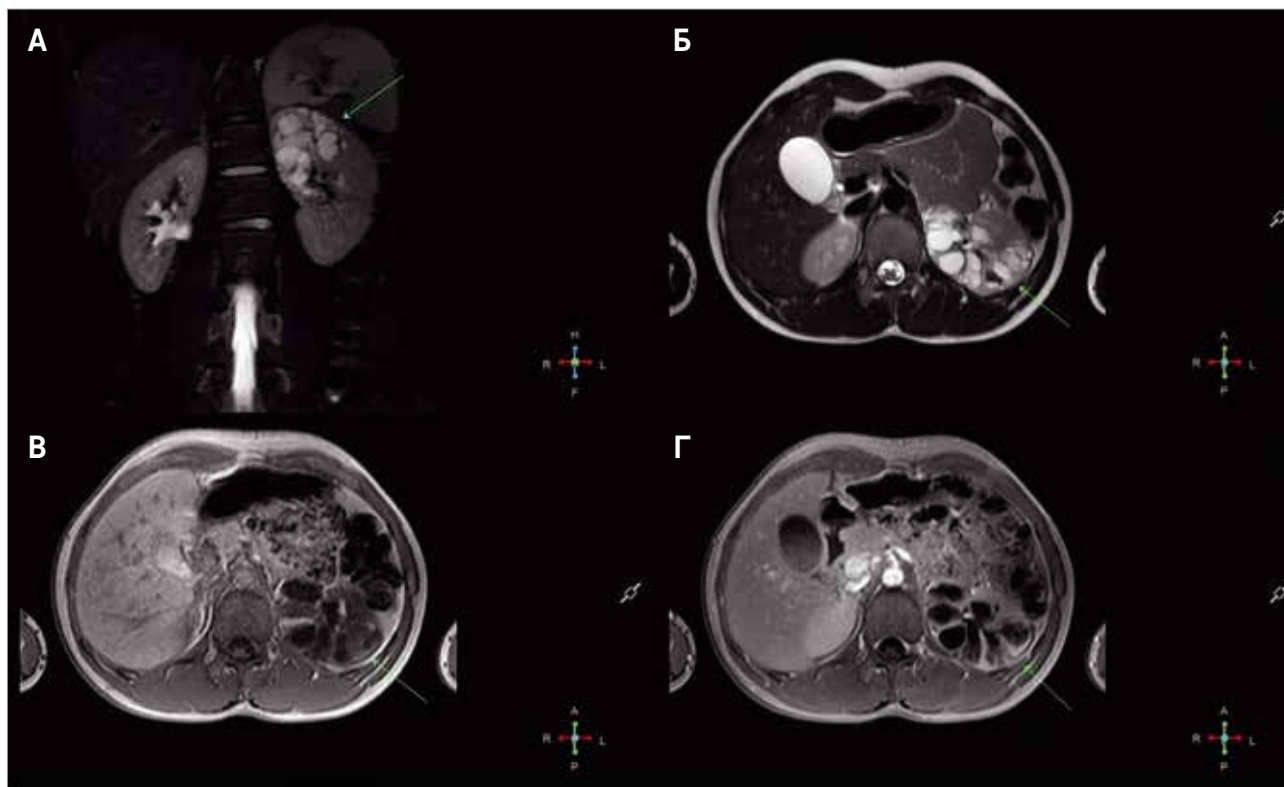
Тем не менее последующие исследования показали несостоятельность данной теории. Первым шагом к пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе развития КН, явились работы по изучению наследственной предрасположенности к ППБ – редкой эмбриональной опухоли легких у детей

Рисунок 3

МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением пациента №4. Выявлено образование левой почки (зеленая стрелка): А – T2-взвешенное изображение (T2-ВИ) с жироподавлением в коронарной проекции; Б – T2-ВИ в аксиальной проекции; В – T1-ВИ в аксиальной проекции; Г – T1-ВИ с контрастным усилением в аксиальной проекции. Образование имеет кистозное строение, инвазия в лоханку почки не выявлена

Figure 3

Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the abdomen, Patient 4. A mass in the left kidney (green arrow): A – Coronal fat-suppressed T2-weighted image (T2-WI); Б – Axial T2-WI; В – Axial T1-WI; Г – Axial contrast-enhanced T1-WI. The mass has a cystic structure; there is no invasion of the renal pelvis

**Рисунок 4**

Макропрепарат почки. На разрезе опухолевая масса представлена множеством кист с тонкими перегородками, величина диаметра кист варьирует от 0,2 до 5 см, выделялась прозрачная серозная жидкость

Figure 4

A gross specimen of the kidney. When cut, the tumor mass is seen to contain multiple cysts with thin septa; the cysts are from 0.2 to 5.0 cm in diameter, filled with clear serous fluid

**Рисунок 5**

Микропрепарат. Гистологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином, × 200. Кисты выстланы уплощенным кубическим эпителием, в тонких септах не определяются недифференцированные структуры, солидного компонента нет

Figure 5

A slide. Histological examination. Hematoxylin and eosin staining, × 200. The cysts are lined by flattened, cuboidal epithelium; in thin septa, there are no undifferentiated elements; there are no solid components

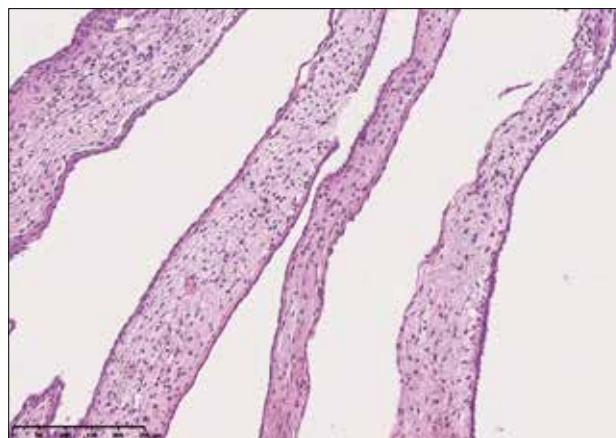


Таблица 2

Результаты молекулярно-генетического исследования гена *DICER1* (NM_177438.3)

Table 2

The results of molecular genetic analysis of the *DICER1* gene (NM_177438.3)

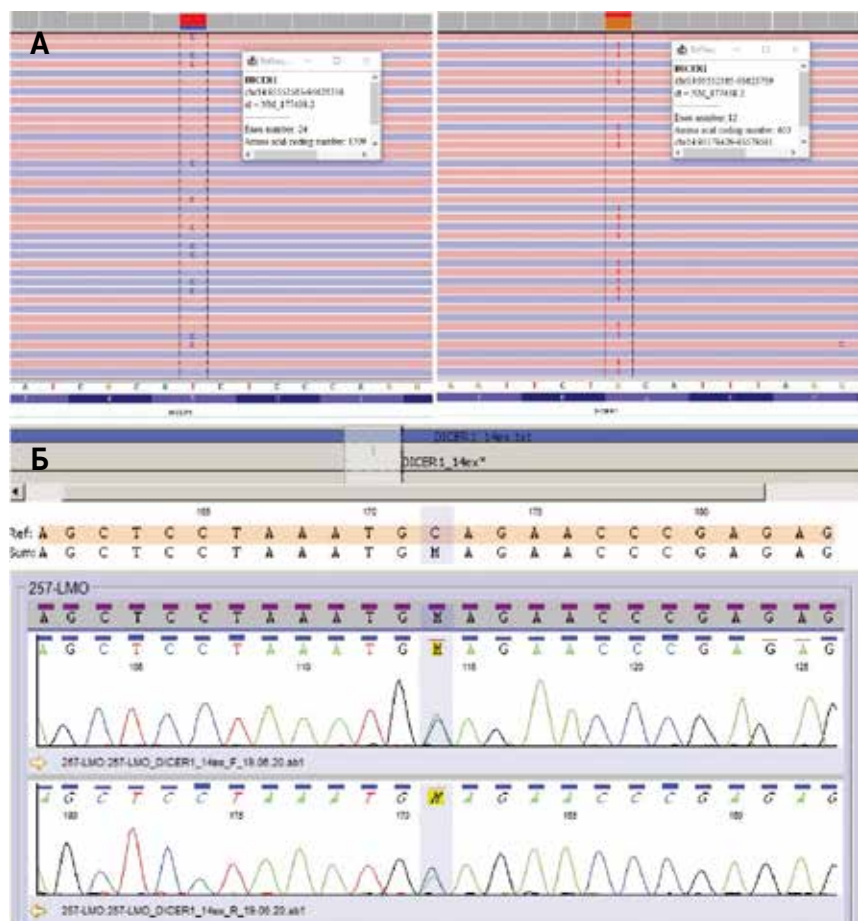
№	Соматические мутации Somatic mutations				Герминальные мутации Germinal mutations		
	Наличие мутации Presence of mutation	Кодирующая последовательность; белок (hg19) Coding sequence; protein (hg19)	Домен Domain	Тип мутации Type of mutation	Наличие мутации Presence of mutation	Кодирующая последовательность; белок (hg38) Coding sequence; protein (hg38)	Тип мутации Type of mutation
1	Да Yes	c.5428G>T; p.D1810Y	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.2650+1G>A	Сайт сплайсинга Splice-site
2	Не оценивалась Not analysed				Не оценивалась Not analysed		
3	Да Yes	c.5438A>G; p.E1813G	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.2830C>T; p.R944*	Нонсенс Nonsense
4	Нет No				Нет No		
5	Нет No				Нет No		
6	Да Yes	c.5126A>G; p.D1709G	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.1959C>A; p.C653*	Нонсенс Nonsense
7	Нет No				Нет No		
8	Да Yes	c.5438A>G; p.E1813G	RN IIIb	Миссенс Missense	Да Yes	c.4458dupA; p.S1487lfs*5	Дупликация со сдвигом рамки считывания Frameshift duplication

Рисунок 6

Результаты молекулярно-генетического исследования: А – изображение результатов высокопроизводительного секвенирования пациента №6 в геномном браузере IGV (Integrative Genomics Viewer). Соматический вариант c.5126A>G p.(D1709G). Герминальный вариант c.1959C>A p.(C653*); Б – результаты секвенирования по Сэнгеру пациента №1. Variant Reporter v2.0. Хроматограмма. Подтвержден герминальный статус 1 из 2 генетических вариантов в гене *DICER1*, выявленных при исследовании ткани опухоли: c.2650+1G>A

Figure 6

The results of molecular genetic testing: A – The results of high-throughput sequencing of Patient 6 samples visualized using IGV (Integrative Genomics Viewer) Genome Browser. Somatic variant c.5126A>G p.(D1709G). Germline variant c.1959C>A p.(C653*); Б – The results of Sanger sequencing analysis of Patient 1. Variant Reporter v2.0. A chromatogram. One out of two genetic variants identified in the *DICER1* gene during tumor tissue testing was confirmed to be germline: c.2650+1G>A



раннего возраста. В работе F. Votan и соавт. была описана семейная агрегация случаев ППБ и КН, позволившая предположить наличие у таких пациентов наследственного синдрома предрасположенности к опухолям [16]. В 2009 г. A. Hill и соавт. при изучении семей с ППБ впервые описали ассоциацию

ППБ с мутацией в гене *DICER1* [17]. Отмечено, что в 20% случаев в семейном анамнезе присутствовали КН и рабдомиосаркома.

Ген, кодирующий белок DICER1, представляет собой ген-супрессор опухолевого роста и расположен на 14-й хромосоме (14q32.13), состоит из

27 экзонов [14]. Частота встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов составляет 1:2529–1:10 600 в общей популяции [18]. Кодированная данным геном эндорибонуклеаза участвует в различных этапах биосинтеза, но самая большая роль отдается регуляции синтеза микроРНК: расщеплению предшественников микроРНК в зрелые микроРНК. Мутация приводит к потере функции белка и нарушению регуляции микроРНК, изменяя экспрессию многих генов. Ассоциированные с мутацией в гене *DICER1* заболевания в первую очередь включают в себя поражение легких (с развитием ППБ) и почек. Поражение почек может включать в себя кисты, КН, а также анапластическую саркому почки (АСП), представляющую собой злокачественную опухоль с кистозным и солидным компонентами, хрящеподобными включениями [19–22].

Помимо этого, с *DICER1*-синдромом ассоциирован целый ряд неопухолевых процессов и опухолей различных локализаций: многоузловой зоб, эмбриональная рабдомиосаркома шейки матки, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, пинеобластома [7]. Синхронно или метасинхронно у пациента могут возникнуть две опухоли и более.

У пациентов с *DICER1*-синдромом обнаруживается герминальная мутация и, как правило, вторая приобретенная соматическая мутация в гене *DICER1*. Следовательно, *DICER1*-синдром подчиняется двухударной теории канцерогенеза, но не полностью, так как вторая мутация не приводит к инактивации второго аллеля гена *DICER1*, а обладает доминантно-негативным эффектом, связанным с нарушением функции мутантного белка [23].

Существуют различные варианты изменений в гене *DICER1*. Герминальные варианты связаны с потерей функции белка, они могут локализоваться на всей протяженности гена, к ним относятся нонсенс-мутации, делеции/инсерции со сдвигом рамки считывания, мутации сайта сплайсинга. Соматические миссенс-мутации приводят к изменению аминокислоты в кодонах E1705, D1709, G1809, D1810, E1813, классифицируемых как «горячие точки» мутагенеза, но могут в редких случаях затрагивать и другие позиции аминокислот [5]. В исследованиях L.A. Doros и соавт. в группе пациентов с КН (медиана возраста на момент постановки диагноза 16 месяцев) частота встречаемости мутаций в гене *DICER1* составила 70% для герминальных мутаций и 90% для соматических мутаций [19]. В нашем исследовании у 4/7 (57,1%) пациентов были выявлены как герминальные, так и соматические патогенные варианты, что еще раз доказывает ассоциацию КН с мутацией в гене *DICER1*. В то же время полученные нами результаты отличаются от литературных данных. Это может быть связано с несколькими факторами:

в исследовании не использовались методы, позволяющие оценить вариации числа копий гена, нельзя исключить наличие соматического мозаицизма. Интересным представляется то, что в 1 случае нами описана семейная агрегация случаев заболевания в виде развития у сиблингов КН и ППБ.

В ретроспективном исследовании S.E. van Peer и соавт. проанализировали клинические и молекулярные характеристики КН ($n = 167$) и КЧДН ($n = 113$) у детей на основании опубликованных исследований в период до июня 2020 г. Авторы подчеркивают сложность дифференциальной диагностики КН и КЧДН на основании клинической картины и результатов визуализации. Сделан вывод, что гистологическое исследование позволяет установить окончательный диагноз, а наличие солидных элементов исключает КН и КЧДН. У пациентов с КН описывается необходимость проведения молекулярно-генетического исследования в целях поиска герминальных мутаций в гене *DICER1*, носителям может быть предложен протокол динамического наблюдения для раннего выявления опухолей других локализаций [24].

Y. Li и соавт. провели сравнение групп пациентов с детской КН (медиана возраста 1,4 года) и взрослой КН (медиана возраста 52 года) [5]. Оказалось, что в 90% случаев взрослой КН соматическая мутация в гене *DICER1* не была подтверждена. У 1 взрослого пациента с подтвержденной мутацией демонстрировалась нетипичная для группы смешанных эпителиальных стромальных опухолей гистологическая картина. В группе детской КН соматическая мутация в гене *DICER1* была обнаружена в 86%. Случай с неподтвержденной мутацией характеризовался низким качеством исследуемого материала. Исследование Y. Li подчеркивает, что детская КН, в отличие от взрослой КН, ассоциирована с мутацией в гене *DICER1*. Отметим, что в исследуемую группу также входили пациенты с КЧДН, и ни в одном из этих случаев не была обнаружена мутация в гене *DICER1*, что подтверждает различия между КН и КЧДН у детей.

Таким образом, доказывается гипотеза о том, что КН у детей является самостоятельной опухолью, ассоциированной с мутацией в гене *DICER1*, и имеет значимые иммуногистохимические, генетические различия с другими кистозными опухолями почек: КЧДН, взрослой КН [5, 19, 25]. Это привело к выделению детской КН в качестве отдельной нозологической формы в классификации Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. Интересным представляется тот факт, что в описанной нами когорте у пациента с наибольшим возрастом на момент постановки диагноза КН (197 месяцев) герминальные и соматические мутации в гене *DICER1* выявлены не были.

За последние 5 лет опубликовано несколько исследований, авторы которых выдвигают теорию о возможной трансформации детской КН в АСП по аналогии возможной трансформации ППБ типа I, представленной кистозным компонентом, в более клинически агрессивные типы II (кистозно-солидный) и III (исключительно солидный) [19–21, 26]. В исследовании M.K. Wu и соавт. соматическая мутация в гене *DICER1* была подтверждена в 89% случаев АСП [22]. Представленные данные позволяют думать о достоверности данной теории и требуют дополнительного изучения механизмов, лежащих в основе данной трансформации.

Новообразования почек у детей обладают целым спектром клинических проявлений. Наиболее частым симптомом является боль в животе (46%), реже гематурия (28,8%) и пальпируемое образование в брюшной полости (24,3%) [27]. В ряде случаев новообразования почек могут быть обнаружены при плановом клиническом обследовании или в ходе диагностических процедур по поводу сопутствующих заболеваний [28]. Для кистозных образований, в том числе КН, характерно увеличение окружности живота или бессимптомное течение, в случае больших размеров кистозного образования отмечается неспецифическая боль в боку. В нашем исследовании у большинства пациентов (75%) наблюдались увеличение окружности живота и пальпируемое новообразование.

По данным F. Votan и соавт., в 5% случаев наблюдается билатеральная КН [16]. Аналогичная частота (5,4%) получена в работе S.E. van Reeg и соавт. [23]. В нашем исследовании у всех пациентов поражение почек было односторонним.

По данным УЗИ КН определяется как аваскулярное кистозное образование с перегородками. Почечные пирамиды выглядят гипозоногенными, а центральный почечный синус – эхогенным [29]. На МСКТ КН представлена четко очерченным, мультикистозным образованием, кисты заполнены жидкостью, разделены тонкими перегородками, сообщения между кистами нет, отсутствуют солидный компонент и инфильтрация. Эти признаки отличают КН от нефробластомы, предполагающей потенциально худший прогноз. По данным M.M. Sajaiba, в 41,9% случаев КН отмечается протрузия опухолевой массы в почечную лоханку [25]. На МРТ фиброзные перегородки опухоли демонстрируют низкий T1-взвешенный и T2-взвешенный сигнал. Кистозные компоненты имеют высокий T2-взвешенный и переменный T1-взвешенный сигнал [30]. У всех пациентов исследуемой нами группы УЗИ позволило определить кистозный характер опухоли, МСКТ уточнила строение, локализацию и объем опухоли, в 33,3% случаев определялось компримирование почечного синуса опухолью.

С учетом результатов инструментальной диагностики кистозных образований почек можно определить тактику ведения пациента, используя систему классификации кист почек Bosniak [31]. Так, для I–II классов предпочтительна наблюдательная тактика, а в случае III–IV классов необходимо проведение хирургического вмешательства. На сегодняшний день опубликованы результаты исследований, направленных на модификацию классификации Bosniak и ее адаптацию для использования в педиатрической практике [8–10]. A.F. Saltzman и соавт. описали возможную клиническую пользу данной модифицированной системы для определения группы риска кистозных образований почек у детей [9]. Тем не менее ряд авторов рекомендуют использовать данную классификацию с осторожностью [8]. В исследовании M.M. Sajaiba и соавт. КН в 93% случаев представляла собой III класс [25]. Проведенный нами ретроспективный анализ данных анатомической визуализации позволил на основании модифицированной шкалы Bosniak во всех случаях установить образования III класса, требующие, как уже было упомянуто выше, активного хирургического лечения.

Окончательный диагноз КН можно установить только на основании гистологического исследования ткани опухоли. КН представляет собой мультикистозное образование, кисты имеют тонкие стенки, солидных компонентов нет. Содержимое кист прозрачное. Септы КН представлены гиподенной волокнистой тканью, не определяются недифференцированные структуры. Кисты выстланы кубовидным или плоским эпителием [25]. В дифференциально-диагностическую группу входят КЧДН и нефробластома с кистозным компонентом. КЧДН имеет кистозное строение, септы включают в себя бластные клетки и/или другие эмбриональные элементы, солидного компонента нет [4]. Кистозный компонент нефробластомы содержит в септах солидные элементы и недифференцированные структуры [15].

КН у взрослых считается частью семейства смешанных эпителиально-стромальных опухолей, КН у детей относится к кистозным опухолям почек. В литературе описывается ряд гистологических различий детской и взрослой КН: 1) в детской КН интенсивность распределения рецепторов к эстрогену выше, чем во взрослой КН, что указывает на доброкачественную природу опухоли; 2) в детской КН не определяется ингибин; 3) во взрослой КН обнаруживаются коллагеновые волокна, характерные для стромы яичников [5].

КН у детей относится к группе низкого гистологического риска, опухоль может иметь фиброзную псевдокапсулу. M.M. Sajaiba при описании строения КН указывает, что в 54,5% случаев опухоль была

окружена капсулой, а в 45,5% случаев разграничение между опухолью и паренхимой почки присутствовало частично или вообще отсутствовало [25]. Отмечается, что опухоли с частичной инкапсуляцией обладали особенностями строения: по ходу образования изменялись толщина септ и форма кист, что напоминало признаки мультикистозной дисплазии почки. В нашем исследовании во всех случаях опухоль не имела связи с мягкими тканями почечного синуса и не прорастала за пределы фиброзной капсулы почки.

В качестве лечения кистозных опухолей почек в соответствии с протоколом SIOP выступает инициальная нефрэктомия. Следует отметить, что выявление кистозной опухоли почки требует проведения референса визуализации в центре, специализирующемся на лечении опухолей почек у детей, для подтверждения кистозной природы процесса. Использование модифицированной педиатрической шкалы Bosniak может помочь в дифференциальной диагностике кистозных образований почек, поскольку у всех описанных нами пациентов был установлен III класс, что рассматривается как подозрение на опухолевый процесс, требующий обязательного хирургического лечения. Оперативное вмешательство рекомендовано проводить в объеме нефрэктомии, однако наш собственный опыт показывает, что в ряде случаев возможно выполнение органосохраняющих операций в объеме резекции почки. Показания к подобного рода операциям могут быть определены только в рамках междисциплинарного обсуждения с участием детских хирургов, детских онкологов и специалистов по визуализации. Основной целью хирургического вмешательства является радикальное удаление опухоли без нарушения целостности капсулы.

Неoadъювантная терапия у пациентов в случае выявления кистозной опухоли не показана, так как не приводит к значимому сокращению размеров образования. В ретроспективном исследовании S.E. van Peer и соавт. отмечено, что 9 из 167 больных с КН получали предоперационную терапию, ответ был зарегистрирован лишь у 1 пациента с билатеральной КН. Послеоперационный курс химиотерапии был проведен 5 пациентам в связи с сопутствующей ППБ, быстрым ростом КН до операции и подозрением на нефробластому [24]. Важно подчеркнуть, что в случае гистологического подтверждения диагноза КН адъювантная терапия также не показана.

В нашем исследовании 5 (62,5%) пациентов получили курс неoadъювантной терапии по решению лечащих врачей в связи с подозрением на нефробластому, характерную для детей данного возраста, однако ни в одном случае не был зафиксирован объективный ответ. Инициальная нефрэктомия/резекция была проведена 3 (37,5%) пациентам. Адъювантная терапия не проводилась ни в одном

случае. Следует отметить, что проведенный ретроспективный анализ анатомической визуализации позволил сделать вывод о том, что во всех случаях опухоли были представлены исключительно кистозным компонентом без наличия солидных структур. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что корректная интерпретация визуализационных исследований может позволить исключить потенциально токсичную ПХТ из терапевтического плана у пациентов с кистозными новообразованиями почек, поскольку в случае типичной рентгенологической картины необходимо проведение инициального хирургического вмешательства.

Важным является направление данных пациентов в центры, специализирующиеся на хирургическом лечении опухолей почек у детей, что позволит минимизировать риски интраоперационных осложнений, включая разрыв кистозной опухоли, и в ряде случаев выполнить органосохраняющие вмешательства.

С учетом высокой степени корреляции выявления КН у детей и подтверждения наследственного *DICER1*-синдрома пациентам с установленным диагнозом КН в обязательном порядке требуется проведение молекулярно-генетического исследования. В случае подтверждения у ребенка герминальной мутации в гене *DICER1*, свидетельствующей о наличии *DICER1*-синдрома, необходима консультация генетика и детского онколога для формирования плана диспансерного наблюдения, направленного на раннее выявление возможного развития других *DICER1*-ассоциированных опухолей, таких как ППБ, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига. В нашем исследовании молекулярно-генетическое исследование проведено 7 пациентам. У 4 (57,1%) больных обнаружены соматические и герминальные мутации в гене *DICER1*. Родителям пациентов были даны рекомендации по систематическому наблюдению за состоянием детей и прохождению молекулярно-генетического исследования всем членам семьи.

На сегодняшний день существуют регистры, в которые включены лица с подтвержденной мутацией в гене *DICER1*. Количественный анализ рисков возникновения злокачественных и доброкачественных новообразований в своей работе провел D.R. Stewart [32]. Оказалось, что риск развития большинства *DICER1*-ассоциированных новообразований наиболее высок в раннем детстве и снижается в зрелом возрасте. Отмечено, что пик обнаружения КН у пациентов с *DICER1*-синдромом приходится на детей в возрасте до 4 лет.

Носителям мутации в гене *DICER1* рекомендовано проведение систематического скрининга: компьютерная томография органов грудной клетки в возрасте 1 года и 2 лет, УЗИ почек 1 раз в 6–12 мес до 8 лет и 1 раз в год до 12 лет, УЗИ органов

малого таза ежегодно у женщин 40 лет и старше, УЗИ щитовидной железы 1 раз в 2–3 года, начиная с 8 лет, осмотр офтальмолога ежегодно с 3 до 10 лет. Членам семьи пробанда с мутацией в гене *DICER1* рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования. Исследование родителей пробанда позволяет уточнить происхождение выявленного варианта. Если он унаследован от одного из родителей, то рекомендуется исследование сиблингов, в первую очередь это необходимо детям до 7 лет – именно на этот возраст приходится пик заболеваемости агрессивной опухолью ППБ. Подтвержденное носительство патогенного генетического варианта у одного из родителей пациента позволяет проводить пренатальную диагностику плода, подверженного риску развития *DICER1*-синдрома по материнской или отцовской линии, она включает в себя исключение наличия больших кист легких, которые могут потребовать раннего медицинского вмешательства после родов. И, наконец, необходимо подчеркнуть важность просвещения членов семьи и медицинских работников относительно потенциального наследственного риска, симптомов КН и других заболеваний, ассоциированных с *DICER1*-синдромом [33].

В целом у пациентов с подтвержденным диагнозом КН прогноз благоприятный. Так, в наиболее крупном обзоре исследований представлено описание группы из 167 больных с КН, из них у 1 пациента выявлен локальный рецидив, который, по мнению авторов, мог быть обусловлен неполной резекцией. В 6 случаях зарегистрирован летальный исход, связанный с послеоперационным сепсисом и другими сопутствующими заболеваниями [24]. В нашем исследовании в 100% случаев исход был благоприятным, рецидивов заболевания не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ группы пациентов, которые получали лечение и консультировались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2020 г. (9 лет), показал, что наличие мульти-

кистозного образования почки у детей требует пересмотра данных визуализации в экспертных центрах по детской онкологии и включения в дифференциально-диагностический ряд КН. Подобная тактика ведения пациентов дает возможность избежать проведения неoadъювантной терапии, используя в качестве лечения инициальную хирургическую операцию. Окончательный диагноз должен устанавливаться на основании характерной гистологической картины опухоли. Всем пациентам с подтвержденным диагнозом КН рекомендованы медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации в гене *DICER1* и формирования плана диспансерного наблюдения для раннего выявления других метастатических *DICER1*-ассоциированных опухолей, а также для выявления бессимптомных носителей в семье пациента.

Таким образом, при своевременной корректной постановке диагноза и молекулярно-генетической диагностике пациент сможет получить наиболее эффективное лечение и дальнейшие рекомендации, направленные на контроль возникновения ассоциированных опухолей других локализаций в случае подтверждения наличия наследственного *DICER1*-синдрома.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Молекулярно-генетическое исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Yasko L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Maslenkova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4027>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Manzhurtseva E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0014-9345>

Akhmaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Perevoschikova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4777-5076>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

1. Vujančić G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E., et al.; International Society of Paediatric Oncology–Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (11): 693–701. DOI: 10.1038/s41585-018-0100-3. Erratum in: *Nat Rev Urol* 2019; 16 (9): 563.
2. Luithe T., Szavay P., Furtwängler R., Graf N., Fuchs J.; SIOP/GPOH Study Group. Treatment of cystic nephroma and cystic partially differentiated nephroblastoma – a report from the SIOP/GPOH study group. *J Urol* 2007; 177 (1): 294–6. DOI: 10.1016/j.juro.2006.09.011
3. Edmunds W. Cystic adenoma of the kidney. *Trans Pathol Soc Lond* 1892; 43: 89–90.
4. Joshi V.V., Beckwith J.B. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer* 1989; 64 (2): 466–79. DOI: 10.1002/1097-0142(19890715) 64:2<466::aid-cn-cr2820640221>3.0.co;2-v
5. Li Y., Pawel B.R., Hill D.A., Epstein J.I., Argani P. Pediatric Cystic Nephroma Is Morphologically, Immunohistochemically, and Genetically Distinct

- From Adult Cystic Nephroma. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (4): 472–81. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000816
6. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
 7. Robertson J.C., Jorczyk C.L., Oxford J.T. *DICER1* Syndrome: *DICER1* Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (5): 143. DOI: 10.3390/cancers10050143
 8. Frumer M., Konen O., Shapira Rootman M., Soudack M., Ben-Shlush A., Ben-Meir D. The Modified Bosniak Classification for Intermediate-Risk Renal Cysts in Children. *Urology* 2021; 149: 206–10. DOI: 10.1016/j.urology.2020.10.022
 9. Saltzman A.F., Carrasco A. Jr, Colvin A.N., Meyers M.L., Cost N.G. Can a Modified Bosniak Classification System Risk Stratify Pediatric Cystic Renal Masses? *J Urol* 2018; 200 (2): 434–9. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.076
 10. Wallis M.C., Lorenzo A.J., Farhat W.A., Bägli D.J., Khoury A.E., Pippi Salle J.L. Risk Assessment of Incidentally Detected Complex Renal Cysts in Children: Potential Role for a Modification of the Bosniak Classification. *J Urol* 2008; 180: 317–21.
 11. Van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., et al.; International Society of Paediatric Oncology – Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2017; 14 (12): 743–52. DOI: 10.1038/nrurol.2017.163
 12. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., Kulkarni S., Lindeman N.I., Roy S., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19 (1): 4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
 13. Рыжкова О.П., Кардымон О.П., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017; 16 (7): 4–17.
 14. De Kock L., Wu M.K., Foulkes W.D. Ten years of *DICER1* mutations: Provenance, distribution, and associated phenotypes. *Hum Mutat* 2019; 40 (11): 1939–53. DOI: 10.1002/humu.23877
 15. Van den Hoek J., de Krijger R., van de Ven K., Lequin M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma and cystic Wilms' tumor in children: a spectrum with therapeutic dilemmas. *Urol Int* 2009; 82 (1): 65–70. DOI: 10.1159/000176028
 16. Boman F., Hill D.A., Williams G.M., Chauvenet A., Fournet J.C., Soglio D.B., et al. Familial association of pleuropulmonary blastoma with cystic nephroma and other renal tumors: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Pediatr* 2006; 149 (6): 850–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.08.068
 17. Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R., Gurnett C.A., Dehner L.P., Desruisseau D., et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325 (5943): 965. DOI: 10.1126/science.1174334
 18. Kim J., Field A., Schultz K.A.P., Hill D.A., Stewart D.R. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2030–6. DOI: 10.1002/ijc.30907
 19. Doros L.A., Rossi C.T., Yang J., Field A., Williams G.M., Messinger Y., et al. *DICER1* mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to *DICER1*-renal sarcoma. *Mod Pathol* 2014; 27 (9): 1267–80. DOI: 10.1038/modpathol.2013.242
 20. Wu M.K., Cotter M.B., Pears J., McDermott M.B., Fabian M.R., Foulkes W.D., O'Sullivan M.J. Tumor progression in *DICER1*-mutated cystic nephroma-witnessing the genesis of anaplastic sarcoma of the kidney. *Hum Pathol* 2016; 53: 114–20. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.03.002
 21. Wu M.K., Goudie C., Druker H., Thorner P., Traubici J., Grant R., et al. Evolution of Renal Cysts to Anaplastic Sarcoma of Kidney in a Child With *DICER1* Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (7): 1272–5. DOI: 10.1002/pbc.25959
 22. Wu M.K., Vujanac G.M., Fahiminiya S., Watanabe N., Thorner P.S., O'Sullivan M.J., et al. Anaplastic sarcomas of the kidney are characterized by *DICER1* mutations. *Mod Pathol* 2018; 31 (1): 169–78. DOI: 10.1038/modpathol.2017.100
 23. Thunders M., Delahunt B. Gene of the month: *DICER1*: ruler and controller. *J Clin Pathol* 2021; 74 (2): 69–72. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-207203
 24. Van Peer S.E., Pleijte C.J.H., de Krijger R.R., Jongmans M.C.J., Kuiper R.P., Lilien M.R., et al. Clinical and Molecular Characteristics and Outcome of Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma and Cystic Nephroma: A Narrative Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (5): 997. DOI: 10.3390/cancers13050997
 25. Cajaiba M.M., Khanna G., Smith E.A., Gellert L., Chi Y.Y., Mullen E.A., et al. Pediatric cystic nephromas: distinctive features and frequent *DICER1* mutations. *Hum Pathol* 2016; 48: 81–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.08.022
 26. Сергеева Т.В., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Щербаков А.П., Терещенко Г.В., Меркулов Н.Н. и др. Клинический случай развития плевропульмональной бластомы I типа с трансформацией в тип II у ребенка 2,5 лет. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (3): 97–101.
 27. Mansfield S.A., Lamb M.G., Stanek J.R., Arnold M.A., Ranalli M., Aldrink J.H. Renal Tumors in Children and Young Adults Older Than 5 Years of Age. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (4): 287–91. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001593
 28. Malkan A.D., Loh A., Bahrami A., Navid F., Coleman J., Green D.M., et al. An approach to renal masses in pediatrics. *Pediatrics* 2015; 135 (1): 142–58. DOI: 10.1542/peds.2014-1011
 29. Greco F., Faiella E., Santucci D., Lisi D., Vullo G.L., Zobel B.B., Grasso R.F. Ultrasound Imaging of Cystic Nephroma. *J Kidney Cancer VHL* 2017; 4 (3): 1–9. DOI: 10.15586/jkcvhl.2017.79
 30. Stanescu A.L., Acharya P.T., Lee E.Y., Phillips G.S. Pediatric Renal Neoplasms: MR Imaging-Based Practical Diagnostic Approach. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2019; 27 (2): 279–90. DOI: 10.1016/j.mric.2019.01.006
 31. Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology* 1986; 158 (1): 1–10. DOI: 10.1148/radiology.158.1.3510019
 32. Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M., Harney L.A., Carr A.G., Harris A.K., et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in *DICER1*. *J Clin Oncol* 2019; 37 (8): 668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
 33. Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., Stewart D.R., Harris A.K., Bauer A.J., et al. *DICER1* and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (10): 2251–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089