

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак: клинический случай

М.Г. Филиппова¹, Д.С. Михайленко^{2,3}, И.В. Самойленко¹, Ю.С. Сергеев³, Н.А. Козлов¹,
И.А. Файнштейн¹, Е.А. Алексеева^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

В настоящей работе представлено описание клинического случая наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC) с новой мутацией у пациентки 25 лет, поступившей в клинику для диагностики и лечения в связи с множественными лейомиомами кожи и матки. В анамнезе у пациентки операции по удалению феохромоцитомы надпочечника и папиллярного рака почки. Проведены клинико-лабораторное обследование и медико-генетическое консультирование пациентки. Полимеразная цепная реакция и секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–10 гена *FH* в ДНК из крови позволили выявить в экзоне 4 нонсенс-мутацию c.395_399del (p.L132*) в гетерозиготном состоянии и тем самым подтвердить диагноз HLRCC. Герминальная мутация c.395_399del у пациента с HLRCC описана нами впервые. Идентичная мутация выявлена у матери и сестры пациентки. По совокупности полученных результатов в семье проведено медико-генетическое консультирование, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению. Описанный нами случай может помочь генетикам, онкологам и другим специалистам ориентироваться в клинической гетерогенности HLRCC и генетической диагностике этого редкого наследственного онкологического синдрома.

Ключевые слова: наследственный лейомиоматоз и рак почки, герминальная мутация, секвенирование, клиническая гетерогенность, медико-генетическое консультирование

Для цитирования: Филиппова М.Г., Михайленко Д.С., Самойленко И.В. и др. Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак: клинический случай. Онкоурология 2022;18(2):211–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-211-216

Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report

M.G. Filippova¹, D.S. Mikhaylenko^{2,3}, I.V. Samoylenko¹, Yu.S. Sergeev³, N.A. Kozlov¹, I.A. Fainstein¹, E.A. Alekseeva^{2,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Dmitry Sergeevich Mikhaylenko dimserg@mail.ru

This article presents a case report of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) with new mutation in a 25-year-old female patient admitted to the clinic for diagnosis and treatment due to multiple skin and uterus leiomyomas. The patient has a history of surgery to remove adrenal pheochromocytoma and papillary kidney cancer. Clinical and laboratory examination as well as medical genetic counseling of the patient were performed. We have detected the heterozygous c.395_399del (p.L132*) germline nonsense mutation in exon 4 of the *FH* gene using polymerase chain reaction/Sanger sequencing of exons 1–10 of this gene and confirmed the diagnosis of HLRCC. The mutation c.395_399del in a patient with HLRCC was described for the first time. The identical mutation was also found in the mother and sister of the patient. Based on the obtained results, medical genetic counseling was carried out in this family, recommendations were given for further oncological monitoring. The case report could be useful for geneticists, oncologists and other specialists to interpretate the clinical heterogeneity of HLRCC and improve the genetic diagnosis of this rare hereditary oncological syndrome.

Keywords: hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, germline mutation, sequencing, clinical heterogeneity, medical genetic counseling

For citation: Filippova M.G., Mikhaylenko D.S., Samoylenko I.V. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):211–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-211-216

Введение

В мире в 2018 г. было зарегистрировано 403 тыс. случаев рака почки (РП) и 175 тыс. смертей от этого заболевания, что позволяет считать его актуальной проблемой современной онкоурологии [1]. От 3 до 8 % случаев РП обусловлены наследственными онкологическими синдромами. Некоторые из них являются моногенными заболеваниями: синдром Хиппеля–Линдау, наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, HLRCC), синдром Берта–Хогга–Дюбе, наследственная папиллярная карцинома почки 1-го типа, связанная с мутациями *BAP1* предрасположенность к развитию опухолей. Прямая ДНК-диагностика и выявление патологической мутации в единственном гене-кандидате позволяют поставить окончательный диагноз заболевания, вследствие гено-фенотипических корреляций в ряде случаев – определить наиболее подверженные развитию опухолей органы-мишени, а также скорректировать тактику лечения и последующего наблюдения, исходя из высокого риска развития опухолей определенного типа на протяжении жизни и наличия специфической мишени для действия таргетных препаратов [2, 3].

HLRCC (OMIM 150800) – аутосомно-доминантный онкологический синдром с частотой 1 случай на 200 тыс. новорожденных, основным проявлением которого является развитие множественных лейомиом кожи и матки. Примерно у 15 % больных развиваются опухоли почки, представленные папиллярными карциномами 2-го типа, хотя зачастую опухоли имеют смешанное строение с присутствием тубулопапиллярного или кистозного компонента. Несмотря на то что РП не является основным проявлением HLRCC, манифестирует РП в молодом возрасте – в среднем до 40 лет [3, 4]. Вместе с тем высказывают предположение о недодиагностированной доле случаев HLRCC в популяции, как и о неточной оценке частоты развития РП при HLRCC [5]. Опубликованные в 2021 г. данные свидетельствуют о том, что риск РП на протяжении жизни у больных HLRCC превышает 20 % [6, 7]. В качестве минимальных диагностических критериев, позволяющих поставить предварительный диагноз HLRCC, рассматривают множественные лейомиомы кожи и матки (у женщин) и семейную историю заболевания, а также сочетание лейомиом и РП [8]. HLRCC характеризуется выраженной клинической гетерогенностью, что затрудняет

постановку диагноза только лишь на основании клинических данных и требует проведения молекулярно-генетической диагностики.

HLRCC развивается вследствие герминальных мутаций в гене-супрессоре *FH*, локализованном в области 1q43 и кодирующем фумаратгидратазу – фермент из цикла Кребса. Инактивирующие мутации *FH* приводят к недостаточности функции фумаратгидратазы, накоплению ее субстрата в клетке, ингибированию пролилгидроксилазы. Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону гликолиза и формированию в опухолевой клетке псевдогипоксии. На молекулярном уровне псевдогипоксия выражается в стабилизации индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α). HIF-1 α активирует экспрессию генов-мишеней, обеспечивающих функционирование клетки в условиях гипоксии, среди их продуктов есть и положительные регуляторы клеточного цикла: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), его рецепторы VEGFR1/2, рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и некоторые другие, гиперэкспрессия которых способствует неконтролируемой пролиферации мутантных клеток [4, 8].

Клинический случай

Пациентка, 25 лет, в 2020 г. обратилась в научно-консультативное отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу множественных новообразований на коже плеч, левого предплечья и голени (рис. 1).



Рис. 1. Множественные лейомиомы кожи у пациентки на руках (а) и ногах (б)

Fig. 1. Multiple skin leiomyomas in patient on the hands (a) and legs (b)

Из анамнеза известно, что в 2012 г. пациентке в возрасте 18 лет была выполнена адреналэктомия слева по поводу феохромоцитомы левого надпочечника. При контрольном обследовании в 2015 г. было выявлено два образования в правой почке, выполнена резекция правой почки, забрюшинная лимфодиссекция. Результат патологоанатомического исследования: узел в жировой клетчатке имеет строение феохромоцитомы; в лимфатическом узле метастаз феохромоцитомы; фрагмент фиброзной ткани с двумя узловыми разрастаниями опухоли из светлых клеток альвеолярного строения, гистологически отличных от метастазов феохромоцитомы; фрагмент почки с опухолевым узлом солидно-папиллярного строения.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза в матке обнаружены множественные интерстициальные миоматозные узлы размерами от 0,4 до 5,1 см. Данные ультразвукового исследования почек: расположение обычное, контур четкий, неровный. Правая почка размером 13,4 × 7,2 см, паренхима однородная, толщиной до 2,2 см, с множественными кистами размерами от 0,9 до 5,2 см. Левая почка практически не визуализируется, сморщена. Результат патологоанатомического исследования новообразований кожи: мелкие полосовидные фрагменты кожи с дермальным узлом веретенноклеточной опухоли со светоптическими признаками гладкомышечной дифференцировки и слабой ядерной атипией — лейомиома (рис. 2).

В связи с верификацией диагноза синдрома HLRCC и наличием при первом послеоперационном патологоанатомическом исследовании от 2015 г. описания клеток, отличных от феохромоцитомы, в целях уточнения дифференцировки и определения органной принадлежности тубулопапиллярной опухоли почки было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к RCC, PanCK, CK7, CK20, PAX-8, хромогранину А. Заключение (05.04.2021): новообразование почки соответствует

2-му типу папиллярного почечно-клеточного рака G2 (по классификации ISUP/WHO (Международного общества урологических патологов/Всемирной организации здравоохранения)).

Установлен основной диагноз: множественный лейомиоматоз кожи и матки, почечно-клеточный рак правой почки в составе синдрома HLRCC; феохромоцитома левого надпочечника; состояние после адреналэктомии в 2012 г., резекции правой почки в 2015 г. Сопутствующие заболевания: вторично сморщенная левая почка; хроническая почечная недостаточность I степени; хронический нефрит; множественные кисты обеих почек; варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Молекулярно-генетическое исследование и медико-генетическое консультирование

По данным семейного анамнеза у матери 44 лет имеются лейомиомы матки, поликистоз обеих почек и аналогичные образования на коже верхних конечностей, однако в меньшем количестве, чем у пробанда, появившиеся после 35 лет. В остальном семейный онкологический анамнез не отягощен (рис. 3). С учетом молодого возраста манифестации заболевания и множественного лейомиоматоза пациентка была направлена на молекулярно-генетическое тестирование мутаций в гене *FH* для верификации диагноза HLRCC.

Кровь забирали в вакуумную пробирку с консервантом ЭДТА. Выделение геномной ДНК из крови проводили с помощью набора ДНК-сорб-В (Некстбио, Россия). Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) экзонов 1–10 гена *FH* выполняли с использованием опубликованных ранее праймеров и условий [9] в термодиклере C1000 (Bio-Rad, США).

Секвенирование по Сэнгеру полученных ПЦР-продуктов проводили с помощью набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific,

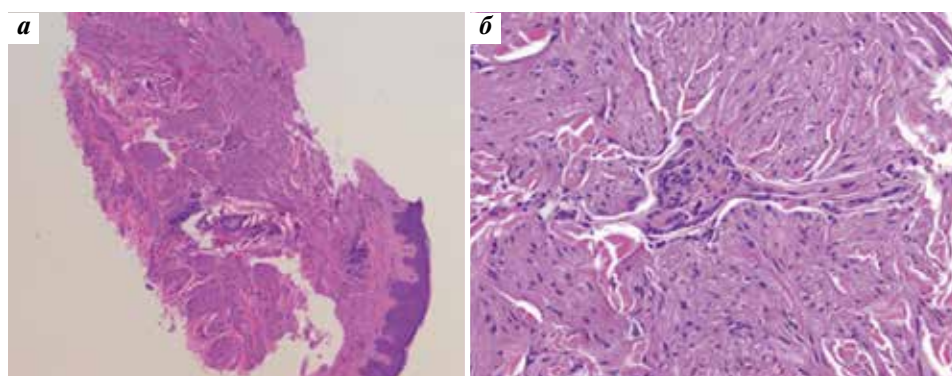


Рис. 2. Трепанбиоптат узла лейомиомы кожи: а — в дерме расположен узел веретенноклеточной опухоли с четкой границей (окраска гематоксилином и эозином, ×50); б — опухоль формирует перпендикулярные пучки из клеток с признаками гладкомышечной дифференцировки и слабой ядерной атипией, очаги некроза и митотическая активность не обнаружены (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Fig. 2. Trepan biopsy of a skin leiomyoma: а — there is a spindle cell tumor with a clear border in the dermis (hematoxylin and eosin staining, ×50); б — the tumor forms perpendicular bundles of cells with features of smooth muscle cell differentiation and slight nuclear atypia, no foci of necrosis and mitotic activity were detected (hematoxylin and eosin staining, ×200)

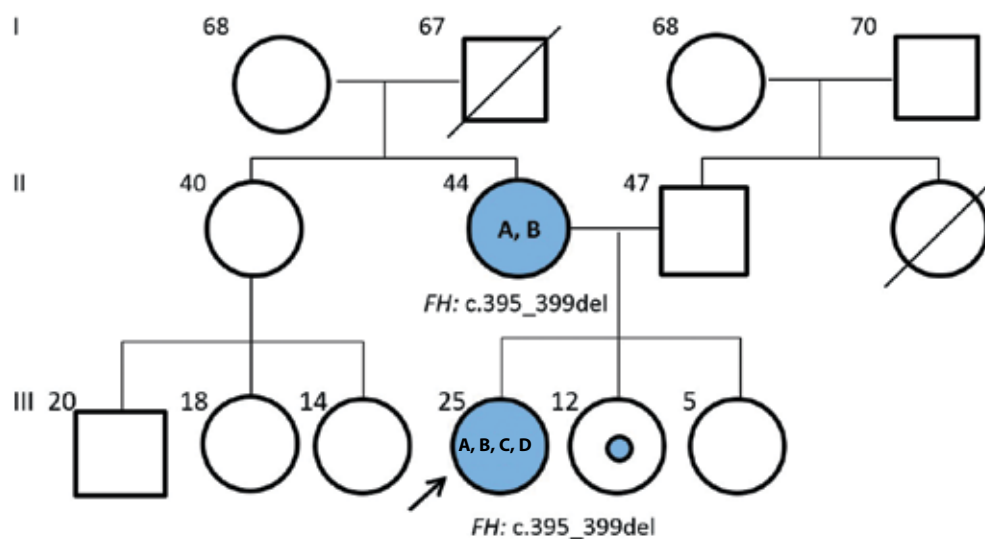


Рис. 3. Клинико-генеалогический анализ. А — лейиомы кожи; В — миома матки; С — папиллярный рак почки 2-го типа; D — феохромоцитома. Стрелкой указан пробанд (пациентка), рядом с членами семьи указан возраст (лет) на момент составления родословной

Fig. 3. Clinical/genealogical analysis. A — skin leiomyomas; B — uterine myomas; C — papillary renal cell carcinoma type 2; D — pheochromocytoma. The arrow indicates the proband (patient), age (years) is near the items at the time of counseling

США). Предварительно обрабатывали ПЦР-продукты экзонуклеазой I из *Escherichia coli* и щелочной фосфатазой. Очистку флуоресцентно-меченых продуктов реакции осуществляли на колонках Centri-Sep Spin Columns того же производителя. Капиллярный электрофорез и детекцию фрагментов ДНК проводили в генетическом анализаторе 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Анализ хроматограмм секвенирования осуществляли с помощью программы Chromas v.2.6.6 (Technelysium, Австралия). Аннотацию выявленной герминальной мутации выполняли с использованием баз данных HGMD [10], ClinVar [11] и COSMIC [12]. Секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–10 гена *FH* позволило идентифицировать в экзоне 4 мутацию c.395_399del (p.L132*) в гетерозиготном состоянии (рис. 4). Эта герминальная мутация ранее не была описана у пациентов с HLRCC. Идентичная ей соматическая мутация (номер COSM6957853) была обнаружена в одном случае

РП при профилировании 10 тыс. почечно-клеточных карцином [13].

Выявленный в этой работе герминальный вариант p.L132* относится к вероятно патогенным инактивирующим нонсенс-мутациям, что позволило подтвердить диагноз HLRCC у обследованной нами пациентки. Риск передачи мутации в гене *FH* следующему поколению составляет 50 % в соответствии с аутосомно-доминантным типом наследования. С учетом семейного анамнеза, неполной пенетрантности и разного возраста манифестации заболевания было рекомендовано молекулярно-генетическое тестирование матери и сестер пациентки на наличие мутации c.395_399del (p.L132*) в гене *FH*. По результатам тестов мутация была выявлена у матери и сестры 12 лет, у другой сестры 5 лет на настоящий момент тест еще не проведен. При повторной консультации пациентке и родственникам-носителям мутации были даны рекомендации по клиническому наблюдению,

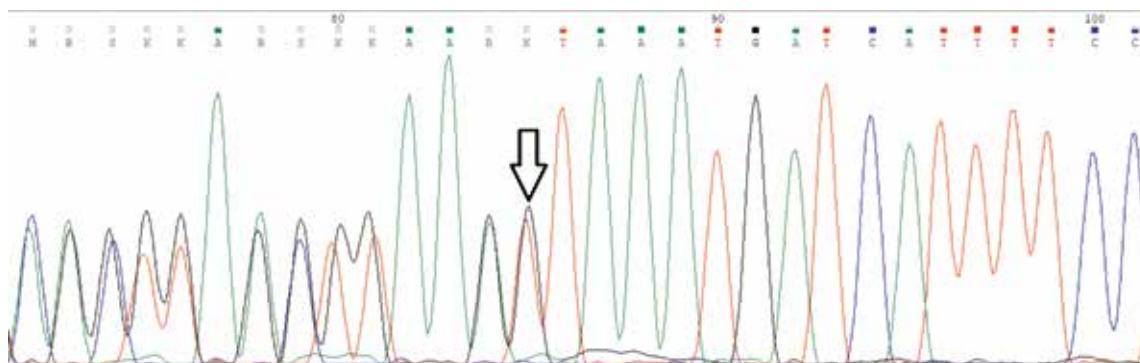


Рис. 4. Секвенирование мутации c.395_399del (p.L132*) с обратного праймера, начало делеции в экзоне 4 гена *FH* показано стрелкой

Fig. 4. Sequencing of the c.395_399del (p.L132*) mutation with reverse primer, deletion start in exon 4 of *FH* is marked by arrow

включая ежегодное проведение компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14].

Обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование подтвердило HLRCC, что свидетельствует о сохраняющемся повышенном риске развития лейомиом, лейомиосарком в более позднем возрасте и РП в оставшейся почечной паренхиме у пациентки. Выбор резекции в пределах здоровой почечной паренхимы как метода удаления опухоли почки с учетом ее размера и локализации у пациентки представляется оправданным согласно рекомендациям по лечению пациентов с наследственным РП. Например, пациентов с наиболее изученной формой наследственного РП — синдромом Хиппеля—Линдау — ведут в рамках активного наблюдения и удаляют опухоли почки после достижения ими 3 см в диаметре путем резекции, аналогичный подход может быть использован у пациентов с наследственной папиллярной карциномой 1-го типа. Однако это неприменимо для более злокачественных первичных опухолей при других наследственных формах РП, в частности для рассматриваемого здесь случая папиллярного РП 2-го типа у пациентки с HLRCC, когда тактика хирургического лечения аналогична случаям sporadic РП [3, 4].

Результаты клинического и генетического обследования данной семьи демонстрируют клинический полиморфизм заболевания как по вариативности симптомов, так и по времени манифестации — у пробада наблюдается более раннее и более выраженное проявление симптомов заболевания, чем у ее матери. Выявление новых мутаций *FH* и описание клинических случаев HLRCC имеют большое значение для медицинских генетиков и онкологов. Такие работы помогают выявлять гено-фенотипические корреляции, классифицировать секвенированные герминальные варианты по степени их патогенности при выполнении прямой ДНК-диагностики HLRCC, описывать частоты мутаций *FH* в различных популяциях и странах (Южной Кореи, Великобритании, Испании и других регионах) [6, 15, 16]. Отметим, что имеющаяся

в анамнезе пациентки феохромоцитомы ранее не была описана как характерный признак HLRCC, что не позволяет исключить sporadic характер этого новообразования. То же замечание касается диагностированных после 40 лет почечных кист у матери пациентки.

Большинство папиллярных карцином почки при HLRCC характеризуются гиперэкспрессией PD-L1, что делает их мишенями для иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, которые успешно были применены при HLRCC у пациентов с распространенным и метастатическим РП [17]. В частности, полный ответ был получен у пациента 49 лет с метастатическим HLRCC при применении комбинации ингибитора CTLA-4 и пиллумаба с ингибитором PD-1 ниволумабом [18]. Описаны примеры эффективной комбинированной иммунотерапии пембролизумабом и таргетным препаратом акситинибом у 46-летнего пациента с HLRCC на основании результатов исследования KEYNOTE-426 и рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) о препаратах в 1-й линии терапии распространенного РП [19], а также достигнутого ответа на комбинированную терапию ниволумабом и акситинибом у 65-летней пациентки в аналогичном клиническом случае HLRCC [20].

Заключение

Таким образом, нами проведена генетическая диагностика, идентифицирована новая герминальная нонсенс-мутация *FH* и подтвержден диагноз HLRCC у пациентки 25 лет. По нашим данным, это первый опубликованный случай комплексной диагностики и консультирования пациента с HLRCC в России. В клинической картине заболевания присутствовали характерные признаки HLRCC в виде множественных лейомиом и папиллярного РП 2-го типа. Однако рассматриваемый семейный случай синдрома HLRCC с мутацией c.395_399del (p.L132*) в гене *FH* у членов родословной продемонстрировал широкий клинический полиморфизм заболевания по набору и выраженности клинических симптомов, что обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов с HLRCC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–24. DOI: 10.3322/caac.21492
- Gaur S., Turkbey B., Choyke P. Hereditary renal tumor syndromes: update on diagnosis and management. *Semin Ultrasound CT MR* 2017;38(1):59–71. DOI: 10.1053/j.sult.2016.10.002
- Maher E.R. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol* 2018;36(12):1891–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2288-5
- Carlo M.I., Hakimi A.A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol* 2019;76(6):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015
- Ball M.W., Ricketts C.J. Complexities in estimating the true risk of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma and the development of kidney cancer. *Cancer* 2020;126(16):3617–9. DOI: 10.1002/cnrc.32915

6. Forde C., Lim D.H.K., Alwan Y. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals. *Eur Urol Oncol* 2020;3(6):764–72. DOI: 10.1016/j.euo.2019.11.002
7. Hansen A.W., Chayed Z., Pallesen K. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Acta Derm Venereol* 2020;100(1):adv00012. DOI: 10.2340/00015555-3366
8. Ooi A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Semin Cancer Biol* 2020;61:158–66. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.10.016
9. Martinez-Mir A., Glaser B., Chuang G.S. et al. Germline fumarate hydratase mutations in families with multiple cutaneous and uterine leiomyomata. *J Invest Dermatol* 2003;121(4):741–4. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12499.x
10. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M. et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003;21(6):577–81. DOI: 10.1002/humu.10212
11. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M. et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D1062–7. DOI: 10.1093/nar/gkx1153
12. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C. et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D941–7. DOI: 10.1093/nar/gky1015
13. Zehir A., Benayed R., Shah R.H. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23(6):703–13. DOI: 10.1038/nm.4333
14. 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;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001
15. Seo J.Y., Ahn J.Y., Keam B. et al. Genotypic and phenotypic characteristics of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Korean patients. *Ann Lab Med* 2021;41(2):207–13. DOI: 10.3343/alm.2021.41.2.207
16. Sanchez-Heras A.B., Castillejo A., Garcia-Diaz J.D. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Spain: clinical and genetic characterization. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3277. DOI: 10.3390/cancers12113277
17. Furuya M., Iribe Y., Nagashima Y. et al. Clinicopathological and molecular features of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer-associated renal cell carcinomas. *J Clin Pathol* 2020;73(12):819–25. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206548
18. 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;20(1):75–80. DOI: 10.1007/s10689-020-00195-0
19. Feng D., Yang Y., Han P. et al. The preliminary outcome of the combination of immunotherapy and targeted therapy after recurrence and metastasis for hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer – a case report. *Transl Androl Urol* 2020;9(2):789–93. DOI: 10.21037/tau.2019.12.37
20. 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;7(2):6–10. DOI: 10.15586/jkcvhl.2020.148

Вклад авторов

М.Г. Филиппова: медико-генетическое консультирование, участие в описании клинического случая и обсуждения;
Д.С. Михайленко: выполнение молекулярно-генетической диагностики, участие в написании всех разделов статьи, концептуализация исследования;
И.В. Самойленко: осмотр и ведение пациента, сбор анамнеза;
Ю.С. Сергеев, И.А. Файнштейн: проведение хирургического лечения;
Н.А. Козлов: патоморфологическое исследование новообразований;
Е.А. Алексеева: выполнение этапа секвенирования герминальной мутации.

Authors' contributions

M.G. Filippova: medical genetic counseling of the patient, participation in the description of the clinical case and discussion;
D.S. Mikhaylenko: performance of molecular genetic test, participation in the writing of all article sections, conceptualization of the study;
I.V. Samoylenko: examination and management of patient, anamnesis;
Yu.S. Sergeev, I.A. Fainstein: surgical treatment of the patient;
N.A. Kozlov: pathomorphological examination of neoplasms;
E.A. Alekseeva: performing the germline mutation sequencing run.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Г. Филиппова / M.G. Filippova: <https://orcid.org/0000-0002-1883-2214>
Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
И.В. Самойленко / I.V. Samoylenko: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>
Ю.С. Сергеев / Yu.S. Sergeev: <https://orcid.org/0000-0002-4193-1579>
Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>
И.А. Файнштейн / I.A. Fainstein: <https://orcid.org/0000-0002-1647-9234>
Е.А. Алексеева / E.A. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-7035-1362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке государственного задания Минобрнауки России.
Funding. The study was partially supported by state the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 12.02.2022. **Принята к публикации:** 06.06.2022.
Article submitted: 12.02.2022. **Accepted for publication:** 06.06.2022.