

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2026-13-1-45-51>

## Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена *REST*

Г.Б. Сагоян<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,2</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, А.М. Митрофанова<sup>3</sup>, А.М. Сулейманова<sup>1</sup>,  
М.В. Рубанская<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru)

**Введение.** Внедрение молекулярно-генетических исследований позволило более полно охарактеризовать генетические события, ассоциированные с повышенным риском развития нефробластомы (НБ). В последние годы были идентифицированы новые гены предрасположенности к онкологическим заболеваниям, в частности ген *REST*, выступающий в роли опухолевого супрессора.

**Цель исследования** – оценка клинико-генетических особенностей пациентов с НБ, ассоциированной с герминальными мутациями в гене *REST*.

**Материалы и методы.** В исследование включены 3 пациента с гистологически подтвержденным диагнозом НБ и герминальными патогенными вариантами в гене *REST*, получавшие лечение или консультативную помощь в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г.

**Результаты.** Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 42,9 месяца, тогда как на момент выявления мутации гена *REST* – 85,5 месяца. У всех пациентов ( $n = 3$ ) отмечали фенотипические особенности и сопутствующую патологию. В одном случае наблюдали лицевой дисморфизм, расстройство аутистического спектра, а также рентгенологически подтвержденные множественные метафизарные кортикальные дефекты обеих большеберцовых костей и правой бедренной кости. Во втором случае отмечали гипертрофию десен и детский церебральный паралич. У третьего пациента диагностированы крипторхизм и сопутствующее ожирение. У 2 пациентов НБ развилась на фоне перилобарного нефробластоматоза, корреляции с гистологическим типом опухоли не обнаружено. Все пациенты живы без признаков рецидива основного заболевания, медиана длительности наблюдения за пациентами составила 2,4 года.

**Выводы.** Мутация гена *REST* представляет собой редкое генетическое событие в патогенезе НБ. Проведенный анализ клинико-генетических особенностей 3 пациентов с данной мутацией продемонстрировал высокую вариабельность фенотипических проявлений, включающих лицевой дисморфизм, расстройства нервно-психического развития, скелетные аномалии и пороки развития мочеполовой системы. Примечательно, что у 2 из 3 пациентов развитие НБ отмечалось на фоне перилобарного нефробластоматоза, что требует дальнейшего изучения. Несмотря на гетерогенность клинических проявлений, наличие мутации в гене *REST* у пациентов с НБ в данной группе ассоциировано с благоприятным прогнозом, принимая во внимание длительность наблюдения, что позволяет рассматривать данный генетический маркер как потенциальный фактор благоприятного прогноза. Учитывая редкость данной мутации, представленные наблюдения вносят существенный вклад в понимание клинико-генетических характеристик этой когорты пациентов.

**Ключевые слова:** нефробластома, синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, редкие мутации, *REST*, дети

**Для цитирования.** Сагоян Г.Б., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Митрофанова А.М., Сулейманова А.М., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена *REST*. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):45–51.

### Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [sulpiridum@yandex.ru](mailto:sulpiridum@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [tanased06@rambler.ru](mailto:tanased06@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [ms.anna.mitrofanova@yandex.ru](mailto:ms.anna.mitrofanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [aminasuleymanova313@gmail.com](mailto:aminasuleymanova313@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [marishvescova@mail.ru](mailto:marishvescova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolumeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolumeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

## Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Clinical and genetic characteristics of patients with nephroblastoma associated with *REST* gene mutationG.B. Sagoyan<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1,2</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, A.M. Mitrofanova<sup>3</sup>, A.M. Suleymanova<sup>1</sup>,  
M.V. Rubanskaya<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia; <sup>3</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** The introduction of molecular genetic studies has made it possible to more fully characterize the genetic events associated with an increased risk of developing nephroblastoma (NB). In recent years, new cancer predisposition genes have been identified, in particular, the *REST* gene, which acts as a tumor suppressor.

**The purpose of the study** – assessment of clinical and genetic characteristics of patients with NB associated with germinal mutations in the *REST* gene.

**Materials and methods.** The study included 3 patients with a histologically confirmed diagnosis of NB and with germinal pathogenic variants in the *REST* gene who received treatment or counseling at the N.N. Blokhin National Research Medical Center for Oncology from September 01, 2019 to June 01, 2024.

**Results.** The median age at the time of diagnosis of NB was 42.9 months, while the median age at the time of detection of the *REST* gene mutation was 85.5 months. All patients ( $n = 3$ ) had phenotypic features and concomitant pathology. In the first case, facial dysmorphic disorder, autism spectrum disorders, as well as radiologically confirmed multiple metaphysical cortical defects of both tibia and right femur were observed. In the second case, gum hypertrophy and cerebral palsy were noted. The third patient was diagnosed with cryptorchidism with the concomitant obesity. In 2 patients, NB developed on the background of perilobar nephroblastomatosis, no correlation with the histological type of tumor was found. All patients are alive without signs of recurrence of the underlying disease, the median duration of follow-up was 2.4 years.

**Conclusions.** A mutation in the *REST* gene is a rare genetic event in the pathogenesis of NB. The analysis of the clinical and genetic characteristics of three patients with this mutation demonstrated a high variability of phenotypic manifestations, including facial dysmorphic disorder, neuropsychiatric disorders, skeletal abnormalities and malformations of the genitourinary system. It is noteworthy that in 2 out of 3 patients, the development of NB was noted against the background of perilobar nephroblastomatosis, which requires further study. Despite the heterogeneity of clinical manifestations, the presence of a mutation in the *REST* gene in patients with NB in this group is associated with a favorable prognosis, taking into account the duration of follow-up, which allows us to consider this genetic marker as a potential factor for a favorable prognosis. Given the rarity of this mutation, the presented observations make a significant contribution to understanding the clinical and genetic characteristics of this cohort of patients.

**Key words:** nephroblastoma, tumor predisposition syndromes, rare mutations, *REST*, children

**For citation:** Sagoyan G.B., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Mitrofanova A.M., Suleymanova A.M., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Clinical and genetic characteristics of patients with nephroblastoma associated with *REST* gene mutation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):45–51.

**Information about the authors**

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

V.V. Semenova: Geneticist of the Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Junior Researcher of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

A.M. Mitrofanova: Pathologist of Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ms.anna.mitrofanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

**Authors' contributions**

The all authors made an equal contribution.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных и данных своих детей. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. The official representatives of the patients signed an informed consent to investigation and the publication of their data and data of their children.

## Введение

Нефробластома (НБ) — наиболее часто встречающееся первичное злокачественное новообразование (ЗНО) почек у детей, на долю которого приходится 90 % всех случаев ЗНО почек. НБ составляет 5–7 % всех ЗНО детского возраста [1, 2]. Этиология НБ до настоящего времени окончательно не установлена. Однако на сегодняшний день известно, что до 20–33 % всех НБ и до 74 % билатеральных поражений ассоциированы с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям, пороками развития и эпигенетическими мутациями [1, 3–7]. Примерно в 10–15 % всех случаев они связаны с нарушением функции гена-супрессора опухолей *WT1* (белок опухоли Вильямса), который впервые был идентифицирован в 1990 г. [8, 9]. Также высокий риск НБ отмечается при наличии одного из редких генетических синдромов: Перлмана, связанного с гомозиготными герминальными мутациями в гене *DIS3L2* [10], и Беквита–Видемана, связанного с эпигенетическими нарушениями в локусе 11p15, который включает гены *KCNQOT1*, *H19*, *CDKN1C* и *IGF2*. Экспрессия этих генов контролируется двумя центрами импринтинга — IC1 и IC2 [11].

Современные возможности методов молекулярно-генетического тестирования позволили детально охарактеризовать спектр генетических нарушений, вовлеченных в патогенез НБ. В частности, в последние годы описаны новые молекулярные события, ассоциированные с развитием данного заболевания, среди которых — мутации в генах *TRIM28*, *CTR9* и *REST*. Согласно опубликованным данным, мутации в указанных генах выявляются не более чем в 2 % случаев НБ [12, 13]. В данной статье рассмотрено 3 случая НБ у пациентов, являющихся носителями гетерозиготных герминальных мутаций в гене *REST*. Согласно OMIM (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, www.omim.org) повреждение гена *REST* ассоциировано с повышенным риском развития НБ (Wilms tumor 6, susceptibility to, #616806). Кроме того, повреждения этого гена могут быть связаны с наследственной формой глухоты и гингивальным фиброматозом (Deafness, autosomal dominant 27, #612431; Fibromatosis, gingival, 5 #617626). Все вышеупомянутые состояния носят аутосомно-доминантный тип наследования. Риск передачи потомству составляет 50 %.

**Цель исследования** — оценка клинико-генетических особенностей пациентов с НБ, ассоциированных с герминальными мутациями в гене *REST*.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом НБ, получавшие лечение или консультативную помощь в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г. (57 мес).

В ходе работы были проанализированы клинические и молекулярно-генетические данные 3 детей с диагностированной НБ, ассоциированной с герминальной мутацией гена *REST*. Два пациента проходили лечение и последующее наблюдение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, при этом у одного из них НБ была диагностирована в 2007 г. Данные третьего пациента, направленного на молекулярно-генетическое исследование, были получены в ходе консультативной работы, клинический случай опубликован ранее [14].

В исследовании оценивались следующие характеристики: возраст и пол пациентов, наличие сопутствующей патологии, клиническая картина заболевания, морфологический вариант опухоли, стадия (распространенность) процесса, а также объем проведенного лечения.

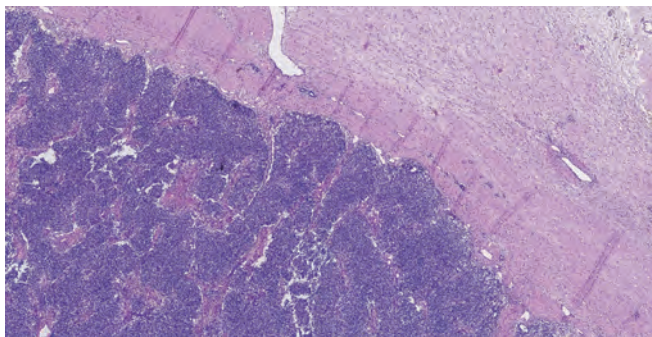
Молекулярно-генетическое исследование выполнялось методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing). Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической венозной крови. При проведении исследования была использована панель онкоассоциированных генов, включавшая основные гены, связанные с повышенным риском развития НБ (*WT1*, *REST*, *TRIM28*). Выявлены мутации в гене *REST*, приводящие к сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона.

## Результаты

За период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г. были выявлены 3 пациента с верифицированным диагнозом НБ и наличием мутации в гене *REST*. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 42,9 месяца (1,8 года; разброс — 36–80 месяцев). Распределение по полу: 2 (66,7 %) мальчика и 1 (33,3 %) девочка. У 2 (66,7 %) детей первые проявления НБ характеризовались увеличением живота. В 1 (33,7 %) случае заболеванию сопутствовал болевой синдром.

Распределение по стадиям: I стадия диагностирована у 2 пациентов, V — у 1. Признаков отдаленного метастазирования на момент установки диагноза не зарегистрировано ни в одном случае. Объем опухолевого поражения варьировал от 109,8 до 477,0 мл.

Всем пациентам ( $n = 3$ ) на первом этапе проводилась предоперационная полихимиотерапия. Два пациента (ID1 и ID3) получали лечение по протоколу Umbrella SIOP-RTSG-2016, 1 (ID2) — по протоколу SIOP WT 2001 (таблица). Режим полихимиотерапии включал винкристин и актиномицин (схема VA). Продолжительность курса составила 4 нед для пациентов с унилатеральными опухолями и 6 нед — для пациента с билатеральным поражением. На фоне проведенной терапии отмечено сокращение объема опухоли на 41,2–79,7%. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. У 2 пациентов (ID2 и ID3) НБ развилась на фоне перилобарного нефробластоматоза (рисунок, таблица).



Микроскопическая картина опухоли пациента (ID2) с бластемным вариантом НБ. При микроскопическом исследовании в ткани почки определяется узловое образование, ограниченное соединительнотканной капсулой. Посттерапевтические изменения занимают до 30 % площади опухоли. Витальная опухоль на 95 % представлена компонентом бластемы, 5 % занимают тубулярные структуры эпителиального компонента. За соединительнотканной капсулой узла опухоли определяются перилобарные нефрогенные остатки. Окрасивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Microscopic picture of the patient's tumor (ID2) with the nephroblastoma blastemal variant. Microscopic examination of the kidney tissue reveals a nodular formation limited by a connective tissue capsule. Post-therapeutic changes occupy up to 30% of the tumor area. The vital tumor is 95 % represented by the blastema component, 5 % is occupied by the tubular structures of the epithelial component. Perilobar nephrogenic residues are detected behind the connective tissue capsule of the tumor. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

Клинические проявления у пациентов с НБ, ассоциированной с мутацией в гене *REST*, имеют выраженную вариабельность (таблица). Медиана возраста на момент выявления мутации в гене *REST* составила 85,5 месяца (3,5 года; разброс — 51,2–180,0 месяца). Столь значительный разброс связан с различиями в показаниях к проведению молекулярно-генетического исследования. У пациента ID1 молекулярно-генетическое исследование выполнено в целях исключения WT1-ассоциированного синдрома ввиду наличия крипторхизма и ожирения. У пациента ID2 НБ диагностирована в возрасте 36 месяцев, однако молекулярно-генетическое исследование проведено лишь

в период катамнестического наблюдения, в возрасте 15 лет, в связи с подозрением на рецидив заболевания с метастатическим поражением костей. Поводом для генетического исследования послужил комплекс фенотипических проявлений: лицевой дисморфизм, расстройство аутистического спектра, а также рентгенологически выявленные множественные кортикальные дефекты метафизов обеих большеберцовых костей и правой бедренной кости. У пациентки ID3 показанием для молекулярно-генетического исследования явилось сочетание гипертрофии десен, детского церебрального паралича и билатерального поражения почек.

Все пациенты ( $n = 3$ ) живы без признаков рецидива основного заболевания, медиана длительности наблюдения за пациентами составила 2,4 года (диапазон — 2,2–18,0 года).

Для 2 пациентов проведен сегрегационный анализ. У одного пациента клинически здоровые сиблинги являются носителями аналогичной мутации (мать носителем не является, отец погиб), у другого пациента носителем мутации является отец (клинически здоров). Биологический материал родителей третьего пациента недоступен.

### Обсуждение

*REST*-ассоциированный синдром (OMIM #616806, WILMS TUMOR 6; WT6) характеризуется повышенным риском развития НБ и связан с герминальными мутациями в гене *REST*, приводящими к нарушению функции синтезируемого белкового продукта. Заболевание носит аутосомно-доминантный тип наследования.

Ген *REST* кодирует транскрипционный фактор типа Круппеля, имеющий ДНК-связывающий домен с цинковым пальцем и 2 репрессорных домена, и участвует в регуляции транскрипции и ремоделировании хроматина [12, 15]. Риск развития НБ у пациентов с мутацией гена *REST* составляет 2 % [13].

Впервые об 11 пациентах с НБ, ассоциированной с *REST*, сообщили S.S Mahamdallie et al. в 2015 г. — 4 ребенка имели семейную форму заболевания. Средний возраст развития НБ у пациентов с *REST*-ассоциированным синдромом составляет 3 года (диапазон — 5 месяцев — 6 лет). У пациентов с *REST*-ассоциированным синдромом преобладают следующие гистологические типы опухоли: смешанный, бластемный, эпителиальный [12, 13]. В нашей когорте у 2 пациентов НБ диагностирована на фоне перилобарного нефробластоматоза, корреляции с гистологическим типом НБ не отмечено, что связано с небольшой выборкой пациентов.

В более ранних публикациях фенотипические особенности пациентов детально не описывались. Первое сообщение о фенотипических проявлениях (фиброматоз десен) у пациентов с мутацией в гене *REST* опубликовано в 2023 г. [14]. Следует отметить, что в нашем исследовании у пациентов отмечены

Характеристика и терапия пациентов с НБ  
*Characteristics and therapy of patients with nephroblastoma*

ID пациента <i>Patient ID</i>	Пол <i>Sex</i>	Возраст, месяцы <i>Age, months</i>	Латеральность <i>Laterality</i>	Предоперационная полихимиотерапия <i>Preoperative chemotherapy</i>	Локальный контроль <i>Local control</i>	Адьювантная полихимиотерапия <i>Adjuvant chemotherapy</i>	Гистология <i>Histology</i>	Локальная стадия <i>Local stage</i>	Фенотип и сопутствующие проявления <i>Phenotype</i>	Ген, вариант <i>Gene, variant</i>	Статус, длительность наблюдения, годы <i>Status, duration of observation, years</i>
ID1	Мужской <i>Male</i>	80	Унилатеральное поражение <i>Unilateral</i>	VA, 4 нед VA, 4 weeks	Нефрэктомия справа <i>Nephrectomy on the right</i>	Не применено <i>Doesn't apply</i>	Тотально некротизированный тип <i>Total necrotic</i>	I	Крипторхизм, ожирение <i>Cryptorchidism, obesity</i>	<i>REST</i> , с.534del p.Arg179GluifsTer57	Жив, 2,2 <i>Alive, 2.2</i>
ID2	Мужской <i>Male</i>	36	Унилатеральное поражение <i>Unilateral</i>	VA, 4 нед VA, 4 weeks	Резекция левой почки с опухолью <i>Resection of the left kidney with a tumor</i>	AVD, 27 нед AVD, 27 weeks	Бластемный тип на фоне нефробластоматоза <i>Blastic nephroblastomatosis</i>	I	Дисморфизм лица, когнитивные нарушения, метафизарные кортикальные дефекты костей <i>Facial dysmorphism, cognitive impairment, metaphyseal cortical defects of bones</i>	<i>REST</i> , с.831_832del p.Cys278fs rs869025310	Жив, 18 <i>Alive, 18</i>
ID3	Женский <i>Female</i>	43,6	Билатеральное поражение <i>Bilateral</i>	VA, 6 нед VA, 6 weeks	Двухсторонняя резекция почек с опухолью <i>Bilateral kidney resection with a tumor</i>	AVD, 27 нед AVD, 27 weeks	Бластемный тип справа/регрессивный тип слева на фоне нефробластоматоза <i>Blastic on the right/regressive, nephroblastomatosis</i>	I справа/ I слева <i>I on the right/I on the left</i>	Фиброматоз десен, детский церебральный паралич <i>Gingival fibromatosis cerebral palsy in children</i>	<i>REST</i> , с.2668_2671del p.Glu891ProifsTer6	Жива, 5,1 <i>Alive, 5.1</i>

Примечание. AVD – винкристин/актиномицин/доксорубин.  
*Note. VA – vincristine/actinomycin/doxorubicin.*

Original studies

дополнительные особенности фенотипа: в одном случае крипторхизм, в другом — лицевой дисморфизм, аутизм и метафизарные кортикальные дефекты костей.

НБ, ассоциированная с мутацией в гене *REST*, описана у пациентов как с унилатеральной, так и с билатеральной НБ, что и представлено в нашем исследовании, однако J. Wegert et al. в своей работе продемонстрировали, что все пациенты ( $n = 4$ ) с диагностированной мутацией гена *REST* имели билатеральную НБ и не имели фенотипических особенностей, за исключением семейного анамнеза [6].

#### Заключение

Проведенное исследование демонстрирует, что молекулярно-генетическая диагностика у пациентов с НБ позволяет выявлять редкие наследственные синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, что обуславливает необходимость динамического наблюдения за пациентами и медико-генетического консультирования членов их семей.

Фенотипические проявления пациентов с мутацией в гене *REST* характеризуются высокой варибель-

ностью, что подтверждается спектром выявленных нами нарушений (лицевой дисморфизм, расстройство аутистического спектра, скелетные аномалии, гипертрофия десен, крипторхизм, ожирение и детский церебральный паралич).

Семейный анамнез зарегистрирован в 2 наблюдениях, при этом в обеих семьях были выявлены здоровые носители гетерозиготной мутации *REST*. Это позволяет сделать вывод о неполной пенетрантности мутаций в гене *REST* и возможности их передачи по наследству, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования.

Несмотря на ограниченный размер выборки, отсутствие рецидивов у всех 3 пациентов за период наблюдения (медиана 2,4 года) позволяет рассматривать мутацию в гене *REST* как потенциальный маркер благоприятного прогноза при НБ. Для уточнения спектра фенотипических проявлений, оценки прогностической значимости данной мутации и разработки оптимальной тактики ведения пациентов необходимы дальнейшие исследования на более крупных когортах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Balis F., Green D.M., Anderson C., Cook S., Dhillon J., Gow K., Hiniker S., Jasty-Rao R., Lin C., Lovvorn H., MacEwan I., Martinez-Agosto J., Mullen E., Murphy E.S., Ranalli M., Rhee D., Rokitka D., Tracy E.L., Vern-Gross T., Walsh M.F., Walz A., Wickiser J., Zapala M., Berardi R.A., Hughes M. Wilms Tumor (Nephroblastoma), Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(8):945–77. doi: 10.6004/jnccn.2021.0037. PMID: 34416707.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A.; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9. Epub 2017 Apr 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e301. PMID: 28410997; PMCID: PMC5461370.
- Treger T.D., Chowdhury T., Pritchard-Jones K., Behjati S. The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(4):240–51. doi: 10.1038/s41581-019-0112-0. PMID: 30705419.
- Turner J.T., Brzezinski J., Dome J.S. Wilms tumor predisposition. 2003 Dec 19 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaz G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- Merks J.H., Caron H.N., Hennekam R.C. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A*. 2005;134A(2):132–43. doi: 10.1002/ajmg.a.30603. PMID: 15712196.
- Wegert J., Appenzeller S., Treger T.D., Streitenberger H., Ziegler B., Bausenwein S., Vokuhl C., Parks C., Jüttner E., Gramlich S., Ernestus K., Warman S.W., Fuchs J., Hubertus J., von Schweinitz D., Fröhlich B., Jorch N., Knöfler R., Friedrich C., Corbacioglu S., Frühwald M.C., Pekrun A., Schneider D.T., Faber J., Stursberg J., Metzler M., Welter N., Pritchard-Jones K., Graf N., Furtwängler R., Behjati S., Gessler M. Distinct pathways for genetic and epigenetic predisposition in familial and bilateral Wilms tumor. *Genome Med*. 2025;17(1):49. doi: 10.1186/s13073-025-01482-0. PMID: 40340749; PMCID: PMC12060375.
- Hol J.A., Kuiper R.P., van Dijk F., Waanders E., van Peer S.E., Koudijs M.J., Bladergroen R., van Reijmersdal S.V., Morgado L.M., Blied J., Lombardi M.P., Hopman S., Drost J., de Krijger R.R., van den Heuvel-Eibrink M.M., Jongmans M.C.J. Prevalence of (Epi) genetic predisposing factors in a 5-year unselected national Wilms tumor cohort: a comprehensive clinical and genomic characterization. *J Clin Oncol*. 2022;40(17):1892–902. doi: 10.1200/JCO.21.02510. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35230882; PMCID: PMC9177240.
- Gessler M., Poustka A., Cavenee W., Neve R.L., Orkin S.H., Bruns G.A. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature*. 1990;343(6260):774–8. doi: 10.1038/343774a0. PMID: 2154702.
- Call K.M., Glaser T., Ito C.Y., Buckler A.J., Pelletier J., Haber D.A., Rose E.A., Kral A., Yeager H., Lewis W.H., et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*. 1990;60(3):509–20. doi: 10.1016/0092-8674(90)90601-a. PMID: 2154335.
- Astuti D., Morris M.R., Cooper W.N., Staals R.H., Wake N.C., Fews G.A., Gill H., Gentle D., Shuib S., Ricketts C.J., Cole T., van Essen A.J., van Lingen R.A., Neri G., Opitz J.M., Rump P., Stolte-Dijkstra I., Müller F., Pruijn G.J., Latif F., Maher E.R. Germline mutations in *DIS3L2* cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. *Nat Genet*. 2012;44(3):277–84. doi: 10.1038/ng.1071. PMID: 22306653.
- Brioude F., Kalish J.M., Mussa A., Foster A.C., Blied J., Ferrero G.B., Boonen S.E., Cole T., Baker R., Bertolotti M., Cocchi G., Coze C., De Pellegrin M., Hussain K., Ibrahim A., Kilby M.D., Krajewska-Walasek M., Kratz C.P., Ladusans E.J., Lapunzina P., Le Bouc Y., Maas S.M., Macdonald F., Ünnap K., Peruzzi L., Rossignol S., Russo S., Shipster C., Skórka A., Tatton-Brown K., Tenorio J., Tortora C., Grønsvov K., Netchine I., Hennekam R.C., Prawitt D., Tümer Z., Eggermann T., Mackay D.J.G., Riccio A., Maher E.R. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):229–49. doi: 10.1038/nrendo.2017.166. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29377879; PMCID: PMC6022848.
- Mahamdallie S., Yost S., Poyastro-Pearson E., Holt E., Zachariou A., Seal S., Elliott A., Clarke M., Warren-Perry M., Hanks S., Anderson J., Bomken S., Cole T., Farah R., Furtwängler R., Glaser A., Grundy R., Hayden J., Lewis S., Millot F., Nicholson J., Ronghe M., Skeen J., Williams D., Yeomanson D., Ruark E., Rahman N. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(5):322–31. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30885698; PMCID: PMC6472290.
- Mahamdallie S.S., Hanks S., Karlin K.L., Zachariou A., Perdeaux E.R., Ruark E., Shaw C.A., Renwick A., Ramsay E., Yost S., Elliott A., Birch J., Capra M., Gray J., Hale J., Kingston J., Levitt G., McLean T., Sheridan E., Renwick A., Seal S., Stiller C., Sebire N., Westbrook T.F., Rahman N. Mutations in the transcriptional repressor REST predispose to Wilms tumor. *Nat Genet*. 2015;47(12):1471–4. doi: 10.1038/ng.3440. Epub 2015 Nov 9. Erratum in: *Nat Genet*. 2016;48(4):473. PMID: 26551668.
- Salomatina A.S., Yasko L.A., Kurnikova M.A., Mareeva Y.M., Abasov R.K., Gegeliya N.V., Mitrofanova A.M., Usman N.Y., Novichkova G.A., Druy A.E. Case report: two clinical cases of Wilms tumor comorbid to gingival fibromatosis in young children with constitutionally mutated REST. *Front Oncol*. 2023;13:1192489. doi: 10.3389/fonc.2023.1192489. PMID: 37427114; PMCID: PMC10326162.
- Maciaszek J.L., Oak N., Nichols K.E. Recent advances in Wilms' tumor predisposition. *Hum Mol Genet*. 2020;29(R2):R138–49. doi: 10.1093/hmg/ddaa091. PMID: 32412586.

Статья поступила в редакцию: 25.02.2026. Принята в печать: 11.03.2026.

Article was received by the editorial staff: 25.02.2026. Accepted for publication: 11.03.2026.