

Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы

Е.Е. Зеленова^{1,2}, В.М. Козлова¹, О.В. Югай¹, Ю.А. Кюн¹, Т.Л. Ушакова^{1,3}, С.Н. Михайлова¹, Е.А. Алексеева⁴, В.В. Мусатова⁴

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Контактные данные: Екатерина Евгеньевна Зеленова zelenovayeye@gmail.com

Ретинобластома (РБ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований (ЗНО) органа зрения у детей с установленным генетическим фактором в развитии заболевания. Выявление мутаций в гене RB1 успешно осуществляется на протяжении многих лет, однако развитие технологий ДНК-диагностики РБ позволяет рассматривать данное заболевание не только как самостоятельное ЗНО, но и как одно из проявлений более сложных генетических синдромов с вовлечением комплекса генов. Важно понимать, что от правильной постановки генетического диагноза зависят прогноз здоровья пациента с РБ и рекомендации по его дальнейшему наблюдению, а также корректная оценка рисков рождения в семье детей с данной патологией.

На сегодняшний день доступными методами ДНК-диагностики гена RB1 являются секвенирование нового поколения (NGS) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA). Однако в ряде случаев может потребоваться дополнительная диагностика — исследование кариотипа или хромосомный микроматричный анализ (ХМА). В данной работе приводится молекулярно-генетическое исследование детей с уни- и билатеральной РБ с протяженной делецией в локусе гена RB1. Целью работы было определить возможные показания для назначения расширенной ДНК-диагностики.

Ключевые слова: ретинобластома, MLPA, NGS, ХМА, гены RB1, ENOX1, ITM2B, RCBTB2, DLEU1, PCDH8, синдром Орбели, микроделеционный синдром

Для цитирования: Зеленова Е.Е., Козлова В.М., Югай О.В., Кюн Ю.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Алексеева Е.А., Мусатова В.В. Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):34–43.

Информация об авторах

Е.Е. Зеленова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, стажер-исследователь Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» РУДН им. Патриса Лумумбы, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

В.М. Козлова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

О.В. Югай: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yuga.1983@mail.ru; SPIN-код: 1038-6756

Ю.А. Кюн: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886

Е.А. Алексеева: к.б.н., научный сотрудник лаборатории эпигенетики, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-код: 2720-7798

В.В. Мусатова: к.б.н., врач-лабораторный генетик, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-код: 4777-1455

Вклад авторов

Е.Е. Зеленова, В.М. Козлова, О.В. Югай, Ю.А. Кюн, Е.А. Алексеева, В.В. Мусатова: разработка концепции и дизайна статьи, получение и анализ фактических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы
Т.Л. Ушакова, С.Н. Михайлова: научное редактирование статьи

Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma

E.E. Zelenova^{1, 2}, V.M. Kozlova¹, O.V. Yugay¹, Yu.A. Kyun¹, T.L. Ushakova^{1, 3}, S.N. Mikhailova¹, E.A. Alekseeva⁴, V.V. Musatova⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ⁴Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Retinoblastoma (RB) is one of the most common malignant neoplasms of the visual organ in children, with an established genetic factor in the development of the disease. The detection of mutations in the *RB1* gene has been successfully carried out for many years, however, the development of technologies for DNA diagnostics of RB allows us to consider this disease not only as an independent tumor, but also as one of the manifestations of more complicated genetic syndromes involving a complex of genes. The correct genetic diagnosis is important to understand the prognosis of the health of a patient with RB and recommendations for his further observation, as well as a correct assessment of the risks of having children with the same pathology in the family.

Currently available methods of DNA diagnostics of the *RB1* gene are new generation sequencing (NGS) and multiplex amplification of ligated probes (MLPA). However, in some cases, additional diagnostics may be required — a karyotype study or chromosomal micromatrix analysis (CMA). In this article we present a molecular genetic study of children with uni- and bilateral RB with an extended deletion at the *RB1* gene locus. The aim of the study was determining of possible indications for the appointment of extended DNA diagnostics.

Key words: retinoblastoma, MLPA, NGS, XMA, gene *RB1*, *ENOX1*, *ITM2B*, *RCBTB2*, *DLEU1*, *PCDH8*, Orbeli syndrome, microdeletion syndrome

For citation: Zelenova E.E., Kozlova V.M., Yugay O.V., Kyun Yu.A., Ushakova T.L., Mikhailova S.N., Alekseeva E.A., Musatova V.V. Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):34–43.

Information about the authors

E.E. Zelenova: Geneticist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Intern Researcher Research and Educational Resource Center “High-Performance Methods of Genomic Analysis” People’s Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353

V.M. Kozlova: Geneticist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

O.V. Yugay: Ophthalmologist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuga.1983@mail.ru; SPIN-code: 1038-6756

Yu.A. Kyun: Ophthalmologist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

E.A. Alekseeva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Epigenetics, Laboratory Geneticist Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-code: 2720-7798

V.V. Musatova: Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory Geneticist, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-code: 4777-1455

Authors' contributions

E.E. Zelenova, V.M. Kozlova, O.V. Yugay, Yu.A. Kyun, E.A. Alekseeva, V.V. Musatova: concept development and article design, obtaining and analyzing factual data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

T.L. Ushakova, S.N. Mikhailova: scientific edition of the article

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.

Введение

Ретинобластома (РБ) — одна из наиболее частых злокачественных опухолей сетчатки, составляющая 2,5–4,5 % всех ЗНО детского возраста [1]. РБ является нейроэктодермальной опухолью, происходит из клеток-предшественниц колбочек и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и частотой встречаемости 1:16 000–1:18 000 новорожденных [2].

Основной причиной развития РБ является мутация в гене *RB1*. Мутации в гене *RB1* могут быть соматическими (мутационное событие произошло в соматической клетке сетчатки глаза, что дало начало опухолевому клону) и герминальными (присутствующие в каждой клетке организма, включая половые клетки, и таким образом способные передаваться по наследству). У носителей герминальной мутации риск передачи заболевания потомству составляет 50 %,

поэтому всем носителям патогенных герминальных мутаций в гене *RB1* рекомендована консультация врача-генетика при планировании деторождения. Также для носителей герминальной мутации в гене *RB1* риск развития ЗНО других локализаций (остеосаркома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак легкого, меланома и др.) превышает общепопуляционный, в связи с чем рекомендовано тщательное диспансерное наблюдение в течение всей жизни.

Ген *RB1* – онкосупрессор, кодирующий одноименный белок pRB, являющийся негативным регулятором клеточного цикла. Ген расположен на 13-й хромосоме (локус 13q14.2) и включает в себя 27 экзонов [3]. При наследственной форме РБ одна инактивирующая мутация является герминальной, а 2-я – соматической согласно двухударной теории канцерогенеза Кнудсена. При спорадических формах РБ обе мутации являются соматическими и происходят только в клетке сетчатки глаза.

При наследственной форме РБ (40 % всех случаев) герминальная мутация в гене *RB1* встречается исключительно в гетерозиготном состоянии и обуславливает предрасположенность к заболеванию и его семейную передачу [4]. Наследственная форма имеет определенные клинико-фенотипические особенности:

- манифестация заболевания в более раннем возрасте (как правило, до 1–2 лет);
- полифокусное поражение сетчатки;
- в большинстве случаев клинически проявляется билатеральной или трилатеральной формой РБ;
- риск первично-множественных ЗНО;
- может наблюдаться отягощенный семейный анамнез по РБ или другим ЗНО.

Степень клинических проявлений зависит от типа мутации. В ряде случаев при выявлении низкопенетрантных мутаций у части их носителей заболевание не развивается [5]. Также для ряда мутаций, диагностируемых при РБ, характерна переменная экспрессивность – одинаковая мутация у разных членов семьи может проявляться как уни-, так и билатеральной формой заболевания. Поэтому при обнаружении герминальной мутации в гене *RB1* у ребенка необходимо проводить сегрегационный анализ в целях выявления носительства у родителей и сибсов пробанда для предупреждения повторного рождения детей с РБ в семье. Сегрегационный анализ также позволяет ответить на вопрос о происхождении мутации у пробанда – мутация была унаследована от одного из родителей или возникла *de novo*.

В настоящее время секвенирование нового поколения (NGS) становится рутинным методом ДНК-диагностики РБ [6]. Данный метод позволяет выявить герминальную мутацию в 80–84 % наследственных форм РБ [7]. В связи с этим при негативном результате NGS-исследования целесообразно выполнение мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA-анализа) и других методов детекции внутригенных делеций/дупликаций, позволяющих диагностировать 16–20 % наследственных форм РБ.

Наиболее часто для выявления внутригенных делеций гена *RB1* применяется метод MLPA (с использованием 55–56 зондов) [8]. В ряде случаев MLPA использует зонды, включающие не только ген *RB1*, но и рядом лежащие гены: *ENOX1*, *ITM2B*, *RCBTB2*, *DLEU1*, *PCDH8* и др. Для выявления более протяженных делеций, обуславливающих клинико-фенотипические особенности, может применяться хромосомный микроматричный анализ (ХМА), позволяющий выявлять 6–8 % наследственных форм РБ, а также исследование кариотипа для диагностики хромосомной патологии. Дополнительно для установления этиологии заболевания можно рассмотреть ДНК-диагностику опухолевого материала в целях выявления соматических мутаций, однако большого практического значения данный вид диагностики не имеет, так как соматические мутации, выявленные в гене *RB1*, не передаются по наследству и не повышают риск развития вторых ЗНО.

С начала диагностики хромосомной патологии было отмечено, что РБ может быть не только самостоятельным заболеванием, но и одним из проявлений хромосомной патологии, вовлекающей комплекс генов, включая *RB1* (интерстициальные делеции длинного плеча хромосомы 13q). С развитием методов ДНК-диагностики появилась возможность диагностировать РБ в рамках микроделеционного синдрома методом ХМА. Дифференциальная диагностика между изолированной РБ и хромосомной патологией является крайне важной для правильной интерпретации сопутствующих клинических проявлений, прогноза жизни ребенка и оценки рисков рождения здоровых детей в семье.

Цель исследования – определение возможных клинико-фенотипических и молекулярно-генетических показаний для назначения расширенной ДНК-диагностики РБ.

Материалы и методы

Были отобраны и проанализированы истории болезни и генетические карты 11 детей с диагнозом РБ за период с 2017 по 2022 г., находящихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ). Критерий отбора – наличие протяженной внутригенной делеции при исследовании гена *RB1* методом MLPA.

Все дети из исследуемой выборки ранее были проконсультированы врачом-генетиком с последующим выполнением молекулярно-генетического исследования – определение точковых мутаций, малых инсерций/делеций в гене *RB1* методом NGS, а также протяженных микроделеций в локусе гена *RB1* и прилежащих генов методом MLPA (55 зондов) в образцах ДНК, выделенной из периферической венозной крови и парафиновых блоков опухолевой ткани (при наличии), на базе Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова. После анализа гене-

тических карт и результатов ДНК-тестирования в 2 из 11 случаев на 2-м этапе диагностики проводился ХМА в лаборатории молекулярной патологии «Геномед».

Результаты

В НИИ ДОиГ были проанализированы 11 клинических случаев РБ — 5 девочек и 6 мальчиков. Средний возраст манифестации составил 27,7 мес (7 мес — 6 лет 5 мес). Один больной (№ 4) имел врожденную билатеральную РБ. Семь пациентов имели билатеральную РБ, 4 — унилатеральную форму РБ. Среди детей с билатеральной РБ в 5 случаях наблюдались синхронные опухоли, а в 2 — метакронные ЗНО. Два пациента имели отягощенный семейный анамнез: у пациента № 4 мать перенесла билатеральную РБ в детстве, у больного № 5 у матери в детском возрасте была диагностирована унилатеральная РБ (табл. 1). У 5 из 11 пациентов выявлены стигмы дизэмбриогенеза, включающие лицевые дизморфии и аномалии строения черепа. У 7 из 11 больных выявлена задержка темпов моторного и/или психоречевого развития (см. табл. 1).

У 6 пациентов наблюдалось интраокулярное прогрессирование заболевания после завершения лечения (табл. 2). Наглядный пример внутриглазной прогрессии представлен на рис. 1 (пациент № 2). Минимальная продолжительность ремиссии составила 1 мес (пациент № 9), максимальная — 5 лет (пациент № 1). В 3 из 6 описанных случаев наблюдалось несколько эпизодов прогрессирования, которые в конечном счете привели к выполнению энуклеации пораженного глаза (см. табл. 2).

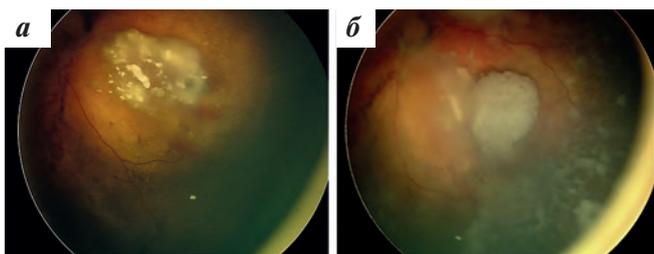


Рис. 1. Снимок глазного дна пациента № 2: а — по завершении лечения — книзу и кнаружи от диска зрительного нерва определяется неактивный фиброзно-измененный очаг с участками кальцинации; б — через 4 мес после завершения лечения книзу и кнаружи от диска зрительного нерва определяется новый опухолевый очаг размерами 4 рд, проницающий в стекловидное тело с шероховатой поверхностью за счет опухолевых выростов; субретинальные опухолевые очаги, циркулярно расположенные в верхнем, наружном, нижнем, внутреннем отделах, что свидетельствует о внутриглазной прогрессии заболевания

Fig. 1. Snapshot of the ocular fundus of the patient № 2: a — finishing of treatment, an inactive fibrotic — altered focus with calcification sites is determined downwards and outwards from the optic nerve disc; б — 4 months after completion of treatment, a new tumor focus, 4 pd in size, is determined downwards and outwards from the optic nerve disc, penetrating into the vitreous body with a rough surface due to tumor outgrowths; subretinal tumor loci, circularly located in the upper, outer, lower, inner parts, which indicates intraocular progression of the disease

При выполнении стандартного исследования мутаций в гене *RB1* методом NGS у всех пациентов из

исследуемой выборки (100 %) не было выявлено герминальных мутаций. У 4 больных выполнена энуклеация глаза и последующая ДНК-диагностика опухолевого материала методом NGS. У 3 из 4 этих пациентов были выявлены патогенные соматические мутации в гене *RB1*, что подтверждает двухступенчатую модель канцерогенеза по Кнудсену:

- у больного № 6 обнаружена соматическая мутация NM_000321.3(*RB1*):c.1711delG (p.Asp571IlefsTer40) в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания (данный вариант не описан в международных базах данных, в соответствии с критериями Американского общества медицинских генетиков (ACMG) расценен как вероятно патогенный);

- у пациента № 7 — соматическая мутация сайта сплайсинга NM_000321.3(*RB1*):c.1215+1G>A(rs587776783) в гемизиготном состоянии;

- у пациента № 8 — мутация NM_000321.3(*RB1*):c.1735C>T (p.Arg579Ter;rs121913305) в гетерозиготном состоянии, приводящая к появлению стоп-кодона.

При выполнении исследования мутаций в гене *RB1* методом MLPA в образцах ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови, у 9 из 11 пациентов протяженная делеция в гене *RB1* сочеталась с делецией генов, расположенных проксимальнее и дистальнее гена *RB1* — гены *ENOX1*, *ITM2B*, *RCBTB2*, *DLEU1*, *PCDH8* (см. табл. 1). Всем пациентам был рекомендован сегрегационный анализ — ДНК-диагностика родителей на предмет носительства известной мутации. В случае больного № 8 мутация возникла *de novo*. Для пациентов № 4 и № 5 с отягощенным семейным анамнезом была установлена передача микроделций по материнской линии с вовлечением всех описанных у детей генов. Таким образом, сегрегационный анализ был проведен в 3 из 11 случаев, остальные семьи от выполнения исследования отказались.

Для последующего анализа пациенты исследуемой выборки были разделены на 3 группы: А — пациенты без клинико-фенотипических особенностей, имеющие делецию с вовлечением нескольких генов (№ 3, 4, 11); Б — больные, имеющие задержку развития и/или фенотипические особенности с протяженной делецией исключительно гена *RB1* (№ 1 и 7); В — дети, имеющие задержку развития и/или фенотипические особенности с протяженной делецией нескольких генов (№ 2, 5, 6, 8, 9, 10).

Для пациентов группы А с протяженной делецией нескольких генов, прилежащих к *RB1*, целесообразно остановиться на диагнозе микроделеционного синдрома, так как наличие более тяжелой хромосомной патологии сопровождается характерными клиническими проявлениями. Для больных группы В необходимо проведение расширенной ДНК-диагностики с использованием ХМА, так как ограниченность MLPA количеством зондов не позволяет провести дифференциальную диагностику между микроделе-

Таблица 1. Клинико-фенотипическая характеристика пациентов с результатами MLPA
Table 1. Clinical and phenotypic characteristics of patients with the results of MLPA

№	Пол <i>Gender</i>	Диагноз <i>Diagnosis</i>	Клиническая группа: ABCDE <i>Clinical group: ABCDE</i>	Возраст постановки диагноза <i>Age of manifestation</i>	Семейный анамнез <i>Family history</i>	MLPA в лимфоцитах периферической венозной крови <i>MLPA result</i>	Задержка психомоторного развития (ПМП) и речевого развития (PP) <i>Delayed speech (DS) and psychomotor development (DPD)</i>	Стигмы дизэмбриогенеза <i>Stigmata of dysembriogenesis</i>
1	Ж <i>F</i>	RB OU	E	OD – 8 месяцев OS – 3 года 1 месяц <i>OD – 8 months old OS – 3 years and 1 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex)</i>	Задержка ПМП (пошла в 1 год 11 месяцев), PP <i>DPD, DS</i>	Гипотрофия <i>Hypotrophy</i>
2	Ж <i>F</i>	RB OD	D	8 месяцев <i>8 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex) ENOX1:del (6ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex)</i>	Задержка ПМП <i>DPD</i>	Микрогнатия, долихоцефалия, выступающий лоб, западение переносицы, мышечная гипотония <i>Micrognathia, dolichocephaly, protruding forehead, sinking of the bridge of the nose, muscular hypotension</i>
3	Ж <i>F</i>	RB OU	D	OS – 1 год 10 месяцев OD – 2 года 4 месяца <i>OS – 1 year and 10 months old OD – 2 years and 4 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex)</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
4	Ж <i>F</i>	RB OU	B	Врожденная <i>Congenital</i>	У мамы РБ OU <i>Mother had RB OU</i>	<i>RB1:del (1-27ex) RCBTB2:del (8ex)</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
5	Ж <i>F</i>	RB OU	OD – D OS – B	1 год 9 месяцев <i>1 year and 9 months old</i>	У мамы монокулярная РБ <i>Mother had unilateral RB</i>	<i>RB1:del (1-27ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex)</i>	Задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу <i>Intrauterine growth retardation by hypoplastic type</i>	Нет <i>No</i>
6	М <i>M</i>	RB OD	E	6 лет 5 месяцев <i>6 years and 5 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex)</i>	Нет <i>No</i>	Брахицефалия <i>Brachycephaly</i>
7	М <i>M</i>	RB OU	OS – B OD – E	3 года 3 месяца <i>3 year and 3 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex)</i>	Задержка ПМП и PP <i>DPD, DS</i>	Макроцефалия, двусторонний халязион нижних век <i>Macrocephaly, bilateral chalazion of the lower eyelids</i>
8	М <i>M</i>	RB OU	OD – D OS – B	1 год 3 месяца <i>1 year and 3 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1ex-2intron) ENOX1:del (6ex) ITM2B:del (5ex)</i>	Задержка PP <i>DS</i>	Нет <i>No</i>
9	М <i>M</i>	RB OU	OD – B OS – D	7 месяцев <i>7 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex) ENOX1:del (6ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex) PCDH8:del (2-3ex)</i>	Задержка ПМП <i>DPD</i>	Брахицефалия, сглажен затылок, круглое лицо, широкий лоб, низкий рост волос на лбу, широкая переносица, короткая шея, десневой край утолщен, мышечная дистония, тонус снижен в верхних конечностях, водянка яичек <i>Brachycephaly, smoothed occiput, round face, broad forehead, low growth of hair on the forehead, wide bridge of the nose, short neck, gingival margin thickened, muscular dystonia, hypotension of the upper extremities, hydrocele</i>
10	М <i>M</i>	RB OD	E	8 месяцев <i>8 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex)</i>	Задержка PP <i>DS</i>	Нет <i>No</i>
11	М <i>M</i>	RB OS	E	6 лет <i>6 years old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RB1:del (1-27ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex) PCDH8:del (2-3ex)</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>

Примечание (здесь и в табл. 2). RB OU – бинокулярная ретинобластома; RB OD – ретинобластома правого глаза; RB OS – ретинобластома левого глаза.
Note (here and in Table. 2). RB OU – binocular retinoblastoma; RB OD – right eye retinoblastoma; RB OS – retinoblastoma of the left eye.

Таблица 2. Схемы лечения пациентов*
Table 2. Patient treatment regimens*

№	Пол Gender	Диагноз Diagnosis	Клиническая группа: ABCDE Clinical group: ABCDE	TNM	Лечение OD Treatment OD	Лечение OS Treatment OS	Прогрессирование и/или рецидив Progression and/or recurrence
1	Ж F	RB OU	E	OD – T2bN0M0 OS – T2cN0M0	Энуклеация, 18 курсов полихимиотерапии (ПХТ) <i>Enucleation, 18 courses of PCT</i>	4 курса ПХТ, лучевая терапия, 4 курса ИВХТ <i>4 courses of PCT, radiotherapy, 4 courses of IvitC</i>	Спустя 5 лет после окончания лечения локальный рецидив опухоли OS <i>Local recurrence (OS) happened 5 years after finishing treatment</i>
2	Ж F	RB OD	D	T2aN0M0	4 курса селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) <i>4 courses of IAC</i>	–	Через 4 мес после окончания лечения интраокулярный рецидив опухоли <i>Intraocular progression happened 4 months after finishing treatment</i>
3	Ж F	RB OU	D	OU – T2bN0M0	4 курса СИАХТ, 4 сеанса транспупиллярной термотерапии (ТТТ), 1 сеанс криодеструкции <i>4 courses of IAC, 4 courses of TTT, cryotherapy</i>	4 курса СИАХТ, 4 курса ИВХТ <i>4 courses of IAC, 4 courses of IvitC</i>	Через 4 мес после окончания лечения прогрессия опухоли OD; через 3 мес после повторного лечения прогрессия опухоли OD; после энуклеации OD – рецидив в OS <i>Progression (OD) happened 4 months after finishing treatment; progression (OD) happened 3 months after repeated treatment; recurrence (OS) happened after enucleation of OD</i>
4	Ж F	RB OU	B	OU – T1bN0M0	3 курса ПХТ, 5 курсов СИАХТ, 1 сеанс ТТТ, 8 курсов интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) <i>3 courses of PCT, 5 courses of IAC, 1 course of TTT, 8 courses of IvitC</i>	3 курса ПХТ, 5 курсов СИАХТ, 1 курс ТТТ, 6 курсов ИВХТ <i>3 courses of PCT, 5 courses of IAC, 1 course of TTT, 6 courses of IvitC</i>	Внутриглазная прогрессия меньше чем через год после окончания лечения; после повторного лечения – внутриглазная прогрессия <i>Intraocular progression happened less than 1 year after finishing treatment and then again intraocular progression happened after finishing repeated treatment</i>
5	Ж F	RB OU	OD – D OS – B	OD – T2bN0M0 OS – T1bN0M0	5 курсов ПХТ, 2 курса СИАХТ, 1 курс брахитерапии (БТ) и ТТТ <i>5 courses of PCT, 2 courses of IAC, 1 course of brachytherapy, TTT</i>	5 курсов ПХТ, 2 курса СИАХТ, 1 сеанс БТ, ТТТ, криотерапия <i>5 courses of PCT, 2 courses of IAC, 1 course of brachytherapy, TTT, cryotherapy</i>	–
6	М M	RB OD	E	T3-2cN0M0H1	Энуклеация <i>Enucleation</i>	–	–
7	М M	RB OU	OS – B OD – E	OS – T1bN0M0 OD – T2cN0M0 (pT3bTN0M0)	Энуклеация <i>Enucleation</i>	4 курса ПХТ, 1 курс СИАХТ, ТТТ <i>4 courses of PCT, 1 course of IAC, TTT</i>	–
8	М M	RB OU	OD – D OS – B	OD – T1bN0M0 OS – T2bN0M0	6 курсов ВЕС, 1 курс ИВХТ, 1 курс СИАХТ и ТТТ <i>6 courses of PCT, 1 course of IvitC, 1 course of IAC, TTT</i>	6 курсов ВЕС, 1 курс ИВХТ, БТ <i>6 courses of PCT, 1 course of IvitC, brachytherapy</i>	Через 3 мес после окончания лечения прогрессирование по сетчатке OD; через 10 мес после повторного лечения интраокулярный рецидив опухоли в OD <i>The progression (OD) happened 3 months after finishing treatment; intraocular recurrence (OD) happened 10 months after repeated treatment</i>
9	М M	RB OU	OD – B OS – D	OD – T1bN0M0 OS – T2bN0M0	2 курса СИАХТ, криодеструкция <i>2 courses of IAC, cryotherapy</i>	3 курса СИАХТ <i>3 courses of IAC</i>	Через месяц после криодеструкции прогрессия опухолевого очага на OD <i>The progression (OD) happened a month after cryotherapy</i>
10	М M	RB OD	E	T3bN0M0	Энуклеация <i>Enucleation</i>	–	–
11	М M	RB OS	E	T2b-cN0M0	–	1 курс ПХТ, БТ, криодеструкция <i>1 course of PCT, brachytherapy, cryotherapy</i>	–

Примечание. * – дана информация по первичному лечению, в таблицу не включена терапия после прогрессирования.

Note. * – given information on primary treatment, treatment after progression is not included in the table; PCT – polychemotherapy; IAC – selective intraarterial chemotherapy; TTT – transpupillary thermotherapy; IvitC – intravitreal chemotherapy.

ционном синдромом и хромосомной патологией, ассоциированной с наличием протяженной интерстициальной делеции. В случае пациентов группы Б, с одной стороны, вовлечение в делецию только гена *RB1* может указывать на микроделеционный синдром, ограниченный лишь одним геном. Однако, принимая во внимание клинико-фенотипические проявления, а также вероятность технической погрешности метода MLPA (используемые зонды не покрывают прилежащие к *RB1* гены полностью), для больных данной группы также целесообразно применить ХМА на 2-м этапе диагностики.

Учитывая стоимость исследования, кандидатами для проведения ХМА были выбраны пациенты с наиболее выраженными клинико-фенотипическими проявлениями из групп наблюдения Б и В – № 2, 7, 9, у которых отмечалась грубая задержка ПМР и РР. Двум детям ХМА был выполнен, одна семья от исследования воздержалась. У пациента № 7 (группа Б) была выявлена протяженная делеция длинного плеча 13-й хромосомы (17364144п.о.), включающая участки генов *RB1*, *ITM2B*, *ATP7B*, *LPAR6*, *DIAPH3*, *RNASEH2B*, *SUCLA2*, *ALG11*, *RCBTB1*, *THSD1* (рис. 2). У пациента № 2 (группа В) была выявлена микроделеция (14514458п.о.), вовлекающая 67 генов: *POSTN*, *TRPC4*, *UFM1*, *FREM2*, *STOML3*, *LHFP*, *COG6*, *FOXO1*, *MRPS31*, *SLC25A15*, *ELF1*, *WBP4*, *MTRF1*, *RGCC*, *DGKH*, *AKAP11*, *TNFSF11*, *EPSTI1*, *DNAJC15*, *ENOX1*, *CCDC122*, *LACC1*, *TSC22D1*, *NUFIP1*, *GTF2F2*, *TPT1*, *SLC25A30*, *COG3*, *SIAH3*, *ZC3H13*, *CPB2*, *LCP1*, *LRCH1*, *ESD*, *HTR2A*, *SUCLA2*, *NUDT15*, *MED4*, *ITM2B*, *RB1*, *LPAR6*, *RCBTB2*, *CYSLTR2*, *FNDC3A*, *MLNR*, *CAB39L*, *SETDB2*, *PHF11*, *RCBTB1*, *ARL11*, *KPNA3*, *SPRYD7*, *DLEU2*, *TRIM13*, *KCNRG*, *MIR16-1*, *MIR15A*, *DLEU1*, *RNASEH2B*, *GUSY1B2*, *INTS6*, *WDFY2*, *DHRS12*, *ATP7B*, *ALG11*, *UTP14C*, *NEK5*, что также соответствует микроделеционному синдрому, ассоциированному с дисбалансом *13q14*, OMIM: 613884.

Таким образом, при сочетании задержки развития и/или особенностей фенотипа с наличием протяженной делеции в гене *RB1*, выявленной методом MLPA (пациенты групп Б и В), целесообразно использование ХМА для уточнения генетического диагноза.

Обсуждение

При выполнении ДНК-диагностики у 10 из 11 пациентов (№ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), соответствующих критериям отбора, были выявлены делеции генов, расположенных проксимальнее и дистальнее гена *RB1* (см. табл. 1), что является крайне важным в определении прогноза для жизни. По данным ряда исследований, гаплонедостаточность одного или нескольких генов в критической области (13q14.3) повышает риск развития первично-множественных ЗНО, включая В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), саркомы мягких тканей и другие онкологические заболевания, характеризующиеся потерей генетического материала в этом районе [9–12].

Делеции генов, выявленных по результатам MLPA, требуют тщательного анализа. В настоящее время клиническое значение комплекса мутаций этих генов в случае протяженной делеции до конца неизвестно, однако есть научные работы по выявлению корреляций между поломками описанных ниже генов и развитием определенных патологических состояний. Патогенные варианты в гене *ENOX1* в гомозиготном состоянии могут быть ассоциированы с развитием семейной аутоиммунной миастении [13, 14], а сам ген рассматривается как кандидат, влияющий на вербальную память [15]. Ген *ITM2B* связан с развитием семейной датской и семейной британской деменции, а также может играть роль в развитии болезни Альцгеймера [16]. Ген *RCBTB2* может быть связан с развитием атипичных адипоцитарных новообразований с признаками веретенноклеточных компонентов [17], а также ЗНО, включая рак легкого [18] и рак предстательной железы [19]. Ген *DLEU1* является онкосупрессором, поэтому мутации в данном гене повышают риск развития ЗНО различных локализаций, включая рак яичников [20] и В-ХЛЛ [21]. По данным литературы, нарушение работы гена *PCDH8* ассоциировано с развитием плоскоклеточного рака пищевода [22], папиллярного рака щитовидной железы [23], колоректального рака [24] и других ЗНО.

У пациента № 2 из исследуемой выборки с подтвержденным методом ХМА диагнозом «синдром *13q14*» наблюдались следующие клинические проявления заболевания: РБ правого глаза с 8 месяцев,

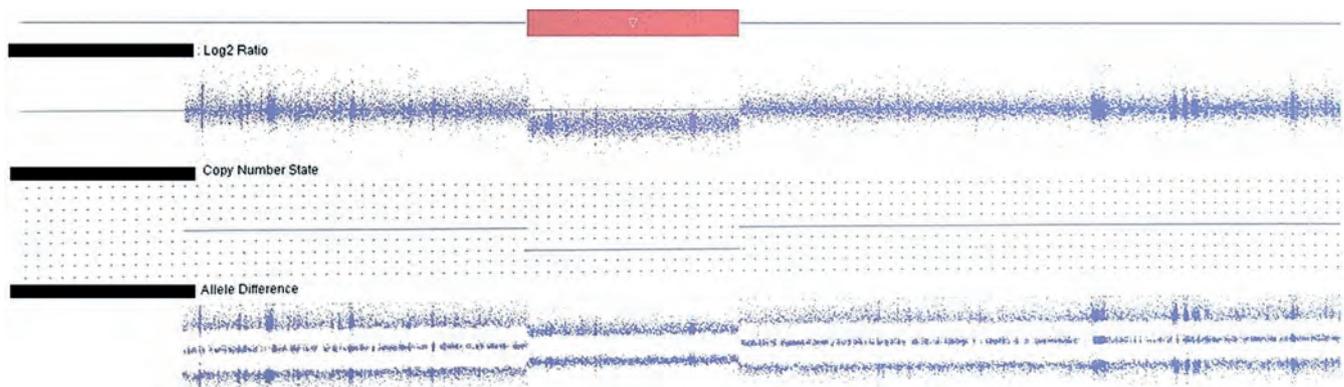


Рис. 2. ХМА ДНК пациента № 7. Делеция участка 13-й хромосомы с позиции 46415480 до позиции 63779624

Fig. 2. CMA of the DNA of the patient № 7. Deletion of chromosome section 13 from position 46415480 to position 63779624

микрогнатия, долихоцефалия, выступающий лоб, западение переносицы, задержка темпов моторного и физического развития. При выполнении MLPA были выявлены протяженные делеции генов *RBI*, *ENOX1*, *ITM2B*, *RCVTB2*, *DLEU1*. Учитывая грубую задержку развития, а также делецию локусов нескольких генов, для уточнения размеров делеции и генетического диагноза пациенту был рекомендован ХМА, в результате которого было обнаружено вовлечение 67 генов (делеция 14514458п.о.).

Микроделеционный синдром *13q14*, ассоциированный с дисбалансом (OMIM: 613884), характеризуется наличием определенных клинических проявлений – РБ, умственная отсталость различной степени, нарушения физического и моторного развития, крипторхизм, паховые грыжи, а также особенностями черепно-лицевого фенотипа – микро-/ долихоцефалия, выступающие надбровные дуги, широкая переносица, большой рот с тонкой верхней губой и длинным фильтром [25].

С учетом молекулярно-генетических находок пациент № 2 имеет повышенный риск развития первично-множественных ЗНО, а также задержки темпов ПМР. Родителям пациента было рекомендовано исследование кариотипа в целях исключения сбалансированных хромосомных перестроек и микроделеционных форм.

В случае пациента № 7, приведенного в исследовании, по данным ХМА наблюдалась частичная делеция длинного плеча 13-й хромосомы (см. рис. 1). При рождении ребенку был выставлен диагноз «гидроцефальный синдром». В дальнейшем он наблюдался у врача-невролога по поводу перинатальной энцефалопатии, гипертензионного синдрома, задержки ПМР и РР. В 2 года оперирован по поводу двустороннего халазиона нижних век. В 3 года выставлен диагноз билатеральной РБ. Примечательно, что методом MLPA была выявлена протяженная делеция только одного гена – *RBI*. Данный факт можно объяснить техническими особенностями метода MLPA – используемые дополнительные зонды к генам, прилежащим к *RBI*, не полностью покрывают исследуемые фрагменты, поскольку не входят в фокус внимания при рутинной диагностике РБ. В связи с этим, учитывая клинико-фенотипические особенности, пациент был направлен на ХМА, при котором была выявлена делеция более чем 17 млн пар оснований, что может быть ассоциировано с синдромом Орбели, в рамках которого РБ является лишь одним из проявлений заболевания.

Синдром Орбели (синдром 13q-). Интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы 13 клинически проявляется сочетанием умственной отсталости с выраженным отставанием в физическом и моторном развитии, микроцефалией, дефектами внутренних органов, органов зрения и опорно-двигательного аппарата [26]. При данном синдроме могут наблюдаться следующие особенности фенотипа: лицо асим-

метричное с широкой, выступающей спинкой носа, рот небольшой, диспластичные верхние резцы, высокое небо, маленький подбородок, ушные раковины большие, часто деформированные. Среди патологии органов зрения наиболее часто встречаются микрофтальмия, колобомы радужки и сетчатки, катаракта и РБ. Также могут наблюдаться аномалии развития опорно-двигательной (аплазия или гипоплазия I пальца кистей, косолапость и др.) и мочеполовой (аплазия или гипоплазия почек, поликистоз почек, гидронефроз, гипоспадия, крипторхизм) систем, врожденные пороки сердца и развития головного мозга (гипоплазия мозжечка, разделение всего конечного мозга продольной бороздой, в глубине которой оба полушария связаны пластинкой белого и серого вещества).

Замечено, что у пациентов с РБ и делецией 13q- часто требуется снижение доз химиотерапевтических препаратов, так как может развиваться гематологическая токсичность (выраженная нейтропения) [27, 28].

С учетом молекулярно-генетических находок пациент № 7 имеет повышенный риск развития вторых ЗНО (остеосаркомы, ЗНО мягких тканей и др.), а также патологии внутренних органов и задержки ПМР. Необходимы тщательное обследование в целях выявления скомпенсированных пороков развития внутренних органов, консультация врача-невролога, а также динамическое наблюдение у врача-онколога с обязательным контролем печеночных ферментов и выполнением ультразвукового исследования органов брюшной полости. Родителям пациента было рекомендовано исследование кариотипа в целях выявления сбалансированных хромосомных перестроек и микроделеционных форм.

Протяженные делеции длинного плеча 13q, превышающие 15 млн пар оснований, могут быть выявлены не только методом ХМА, но и при цитогенетическом исследовании (анализ кариотипа). В данной ситуации, как правило, наблюдаются более грубая задержка развития, выраженные изменения фенотипа и существенное ограничение продолжительности жизни за счет наличия множественных пороков развития.

В то время как микроделеции могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу (что было показано в нашем исследовании), протяженные интерстициальные делеции чаще возникают *de novo* и у родителей может наблюдаться наличие сбалансированной транслокации хромосом. В связи с этим дифференциальная диагностика микроделеций и интерстициальных делеций является крайне важной для правильного прогноза потомства.

Заключение

Молекулярно-генетическая диагностика РБ стала рутинным методом в практике врачей-генетиков и онкологов. Всем детям, вне зависимости от клинической формы РБ, рекомендована ДНК-диагностика мутаций в гене *RBI*. Данные нашего исследования

подтверждают гипотезу, что в ряде случаев молекулярно-генетическое исследование методами NGS и МЛРА оказывается недостаточным. К клиническим показаниям к выполнению ХМА у детей с РБ можно отнести:

- задержку темпов физического/ПМР/нервно-психического/РР;
- наличие стигм дизэмбриогенеза (аномалии строения лицевого скелета и черепа, врожденные пороки развития органов и др.).

В качестве молекулярно-генетических показаний для расширенной ДНК-диагностики при РБ может выступать обнаружение протяженной делеции в локу-

се гена *RBI* методом МЛРА, а также делеции прилежащих генов, выявленные уже на этом этапе. В данной ситуации необходимо исключать микроделеционные формы и другие виды хромосомной патологии.

Второй этап ДНК-диагностики с использованием ХМА может выявить более широкий спектр вовлеченных генов, которые, с одной стороны, требуют тщательной оценки на предмет клинических проявлений, включая риск развития вторых ЗНО, а с другой стороны, могут свидетельствовать о наличии хромосомной патологии у родителей, что представляется весьма важным при планировании деторождения и оценке рисков рождения больного ребенка в семье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. С. 315–328. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology: A guide for doctors. M.: Medicine, 2002. Pp. 315–328. (In Russ.).]
2. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.Н. Детская онкология. Национальное руководство. М., 2012. С. 441–450. [Aliiev M.D., Polyakov V.G., Mentkevich G.L., Mayakova C.N. Children's oncology. National guidelines. M., 2012. Pp. 441–450. (In Russ.).]
3. Goodrich D.W., Wang N.P., Qian Y.W., Lee E.Y., Lee W.H. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;67(2):293–302. doi: 10.1016/0092-8674(91)90181-w.
4. Wiggs J., Nordenskjöld M., Yandell D., Rapaport J., Grondin V., Janson M., Werelius B., Petersen R., Craft A., Riedel K., Liberfarb R., Walton D., Wilson W., Dryja T.P. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med*. 1988;318(3):151–7. doi: 10.1056/NEJM198801213180305.
5. Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Казубская Т.П., Саакян С.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Эффект родительского происхождения мутации в гене *RBI* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):21–8. doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.21-28. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Kazubskaya T.P., Sahakyan S.V., Tanas A.C., Zaletayev D.V., Strelnikov V.V. The effect of parental origin of *RBI* mutations in hereditary retinoblastoma with low penetrance. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2019;18(8):21–8. (In Russ.).]
6. Hoang C.Q., Duong H.Q., Nguyen N.T., Nguyen S.A.H., Nguyen C., Nguyen B.D., Phung L.T., Nguyen D.T., Pham C.T.M., Le Doan T., Tran M.H. Clinical evaluation of *RBI* genetic testing reveals novel mutations in Vietnamese patients with retinoblastoma. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(3):182. doi: 10.3892/mco.2021.2344.
7. Retinoblastoma. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/> (appeal date 06.10.2022).
8. Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Саакян С.В., Танас А.С., Немцова М.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Результаты использования новой медицинской технологии комплексной ДНК-диагностики ретинобластомы. *Медицинская генетика*. 2017;16(10):41–6. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Saakyan S.V., Tanas A.S., Nemtsova M.V., Strelnikov V.V., Zaletayev D.V. The results of the use of new medical technology for comprehensive DNA analysis in retinoblastoma. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2017;16(10):41–6. (In Russ.).]
9. Fabbri M., Bottoni A., Shimizu M., Spizzo R., Nicoloso M.S., Rossi S., Barbarotto E., Cimmino A., Adair B., Wojcik S.E., Valeri N., Calore F., Sampath D., Fanini F., Vannini I., Musuraca G., Dell'Aquila M., Alder H., Davuluri R.V., Rassenti L.Z., Negrini M., Nakamura T., Amadori D., Kay N.E., Rai K.R., Keating M.J., Kipps T.J., Calin G.A., Croce C.M. Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*. 2011;305(1):59–67. doi: 10.1001/jama.2010.1919.
10. Wong F.L., Boice J.D. Jr, Abramson D.H., Tarone R.E., Kleinerman R.A., Stovall M., Goldman M.B., Seddon J.M., Tarbell N., Fraumeni J.F. Jr, Li F.P. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*. 1997;278(15):1262–7. doi: 10.1001/jama.278.15.1262.
11. Moll A.C., Imhof S.M., Bouter L.M., Tan K.E. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet*. 1997;18(1):27–34. doi: 10.3109/13816819709057880.
12. Abramson D.H., Melson M.R., Dunkel I.J., Frank C.M. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1868–76. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00713-8.
13. Landouré G., Knight M.A., Stanescu H., Taye A.A., Shi Y., Diallo O., Johnson J.O., Hernandez D., Traynor B.J., Biesecker L.G.; NIH Intramural Sequencing Center, Elkahoun A., Rinaldi C., Vincent A., Willcox N., Kleta R., Fischbeck K.H., Burnett B.G. A candidate gene for autoimmune myasthenia gravis. *Neurology*. 2012;79(4):34–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260cb0d.
14. Nakamura Y., Sato H., Miyano Y., Murakami R., Motoki M., Shigeakiyo T., Sugino M., Arawaka S. Whole-exome sequencing and human leukocyte antigen analysis in familial myasthenia gravis with thymoma: Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;208:106864. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106864.
15. Fabbri C., Leggio G.M., Drago F., Serretti A. Imputed expression of schizophrenia-associated genes and cognitive measures in patients with schizophrenia. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(6):e1942. doi: 10.1002/mgg3.1942.
16. Baron B.W., Baron R.M., Baron J.M. The *ITM2B (BRI2)* gene is a target of BCL6 repression: Implications for lymphomas and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(5):742–8. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.12.018.
17. Creytens D., Mentzel T., Ferdinande L., Lecoutere E., van Gorp J., Atanesyan L., de Groot K., Savola S., Van Roy N., Van Dorpe J., Flucke U. "Atypical" Pleomorphic Lipomatous Tumor: A Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Study of 21 Cases, Emphasizing its Relationship to Atypical Spindle Cell Lipomatous Tumor and Suggesting a Morphologic Spectrum (Atypical Spindle Cell/Pleomorphic Lipomatous Tumor). *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1443–55. doi: 10.1097/PAS.0000000000000936.
18. Wang X., Li J., Duan Y., Wu H., Xu Q., Zhang Y. Whole genome sequencing analysis of lung adenocarcinoma in Xuanwei, China. *Thorac Cancer*. 2017;8(2):88–96. doi: 10.1111/1759-7714.12411.

19. Ross-Adams H., Lamb A.D., Dunning M.J., Halim S., Lindberg J., Massie C.M., Egevad L.A., Russell R., Ramos-Montoya A., Vowler S.L., Sharma N.L., Kay J., Whitaker H., Clark J., Hurst R., Gnanapragasam V.J., Shah N.C., Warren A.Y., Cooper C.S., Lynch A.G., Stark R., Mills I.G., Grönberg H., Neal D.E. Integration of copy number and transcriptomics provides risk stratification in prostate cancer: A discovery and validation cohort study. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1133–44. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.017.
20. Wang L.L., Sun K.X., Wu D.D., Xiu Y.L., Chen X., Chen S., Zong Z.H., Sang X.B., Liu Y., Zhao Y. *DLEU1* contributes to ovarian carcinoma tumorigenesis and development by interacting with miR-490-3p and altering CDK1 expression. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):3055–65. doi: 10.1111/jcmm.13217.
21. Srinivasan V.K., Naseem S., Varma N., Lad D.P., Malhotra P. Genomic alterations in chronic lymphocytic leukemia and their correlation with clinico-hematological parameters and disease progression. *Blood Res*. 2020;55(3):131–8. doi: 10.5045/br.2020.2020080.
22. Yu H., Jiang X., Jiang L., Zhou H., Bao J., Zhu X., Liu F., Huang J. Protocadherin 8 (PCDH8) Inhibits Proliferation, Migration, Invasion, and Angiogenesis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920665. doi: 10.12659/MSM.920665.
23. Fisher L. Retraction: Overexpression of PCDH8 inhibits proliferation and invasion, and induces apoptosis in papillary thyroid cancer cells. *RSC Adv*. 2021;11(7):4163. doi: 10.1039/d1ra90011k.
24. Wu S., Li X., Yang J., Yang L. PCDH8 participates in the growth process of colorectal cancer cells by regulating the AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway. *Tissue Cell*. 2022;78:101864. doi: 10.1016/j.tice.2022.101864.
25. Caselli R., Speciale C., Pescucci C., Uliana V., Sampieri K., Bruttini M., Longo I., De Francesco S., Pramparo T., Zuffardi O., Frezzotti R., Acquaviva A., Hadjistilianou T., Renieri A., Mari F. Retinoblastoma and mental retardation microdeletion syndrome: clinical characterization and molecular dissection using array CGH. *J Hum Genet*. 2007;52(6):535–42. doi: 10.1007/s10038-007-0151-4.
26. Orbeli D.J., Lurie I.W., Goroshenko J.L. The syndrome associated with the partial D-monosomy. Case report and review. *Humangenetik*. 1971;13(4):296–308. doi: 10.1007/BF00273945.
27. Brennan R.C., Qaddoumi I., Billups C.A., Kaluzny T., Furman W.L., Wilson M.W. Patients with retinoblastoma and chromosome 13q deletions have increased chemotherapy-related toxicities. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(11):1954–8. doi: 10.1002/pbc.26138.
28. Cobbs L.V., Francis J.H., Dunkel I.J., Gobin Y.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Retinoblastoma management in 13q deletion syndrome patients using super-selective chemotherapies and other cancer-directed interventions. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28845. doi: 10.1002/pbc.28845.

Статья поступила в редакцию: 26.12.2022. Принята в печать: 17.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 26.12.2022. Accepted for publication: 17.03.2023.