

DOI: 10.24287/j.1088

# Гематологические злокачественные новообразования при синдроме Ли–Фраумени

А.Н. Казакова, А.Б. Итов

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

Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – редкий аутосомно-доминантный, высокопенетрантный синдром предрасположенности к развитию злокачественных новообразований, обусловленный герминальными мутациями в гене *TP53* (Tumor Protein 53). Классический спектр опухолей при СЛФ включает аденокортикальные карциномы, рак молочной железы, опухоли центральной нервной системы, остеосаркомы и саркомы мягких тканей. Гематологические злокачественные новообразования (ГЗН) встречаются в 4–12% СЛФ, среди них преобладают острые лимфобластные лейкозы с характерным цитогенетическим вариантом – гипоплоидным кариотипом, реже встречаются миелодиспластические синдромы и острые миелоидные лейкозы, как правило, индуцированные предшествующей цитотоксической терапией. Учитывая неблагоприятный прогноз ГЗН при СЛФ и необходимость трансплантации костного мозга как одного из куративных методов терапии, крайне важными являются раннее выявление данной группы пациентов и выбор оптимального донора, не являющегося носителем герминальных мутаций *TP53*. В настоящем обзоре представлены основные положения о патогенетических основах СЛФ, клинических критериях скрининга, дано подробное описание спектра ГЗН при СЛФ с детализацией клинико-лабораторных особенностей наиболее часто встречающихся вариантов.

**Ключевые слова:** синдром Ли–Фраумени, герминальные мутации гена *TP53*, гематологические злокачественные новообразования, дети

**Для цитирования:** Казакова А.Н., Итов А.Б. Гематологические злокачественные новообразования при синдроме Ли–Фраумени. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2026;25(1):203–12. DOI: 10.24287/j.1088

## Hematologic malignancies in Li–Fraumeni syndrome

A.N. Kazakova, A.B. Itov

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

Li–Fraumeni Syndrome (LFS) is a rare, autosomal dominant, highly penetrant cancer predisposition syndrome caused by germline mutations in the *TP53* (Tumor Protein 53) gene. The classic tumor spectrum of LFS includes adrenocortical carcinomas, breast cancer, central nervous system tumors, osteosarcomas, and soft tissue sarcomas. Hematologic malignancies (HMs) occur in 4–12% of LFS cases, with a predominance of acute lymphoblastic leukemia characterized by a specific cytogenetic variant – a hypodiploid karyotype. Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias are less common and are typically secondary to prior cytotoxic therapy. Given the unfavorable prognosis of HMs in LFS and the necessity of bone marrow transplantation as a curative treatment modality, early identification of this patient group and the selection of an optimal donor who does not carry germline *TP53* mutations are of high importance. This review presents the fundamental principles of the pathogenetic basis of LFS and clinical screening criteria, providing a detailed description of the spectrum of HMs in LFS, with specific focus on the clinical and laboratory features of the most common variants.

**Keywords:** Li–Fraumeni syndrome, germline *TP53* mutations, hematologic malignancies, children

**For citation:** Kazakova A.N., Itov A.B. Hematologic malignancies in Li–Fraumeni syndrome. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2026;25(1):203–12. DOI: 10.24287/j.1088

**С**индром Ли–Фраумени (СЛФ, Li–Fraumeni Syndrome (LFS); Mendelian Inheritance in Man [MIM] #151623) – редкий аутосомно-доминантный высокопенетрантный синдром предрасположенности к развитию злокачественных новообразований, обусловленный герминальными мутациями в гене *TP53* (Tumor Protein 53) [1, 2]. В настоящий момент в литературе описано более 400 семей с СЛФ. Предполагаемая распространенность патогенных и вероятно патогенных герминальных вариантов в гене *TP53* точно неизвестна, но, по примерным оценкам, колеблется в пределах 1/3000–20 000 [1–5]. К классическому спектру опухолей при СЛФ относят аденокорти-

кальные карциномы, рак молочной железы, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), остеосаркомы и саркомы мягких тканей [1–3]. Разнообразие клинических проявлений, ассоциированных с герминальными мутациями в *TP53*, обосновывает расширение концепции СЛФ до более широкого синдрома, обозначаемого как наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (heritable *TP53*-related cancer, hTP53rc) [6]. Гематологические злокачественные новообразования (ГЗН) изучены в меньшей степени, составляя 4–10% онкологических диагнозов при СЛФ у взрослых и до 12% – у детей [3, 7, 8]. Среди ГЗН при СЛФ преобладают острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) из В-клеточных предшественников (ВП-ОЛЛ) с

© 2026 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 26.01.2026

Принята к печати 11.02.2026



EDN: YJKWIG

### Контактная информация:

Казакова Анна Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики, заместитель заведующего лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: anna.kazakova@dgoi.ru

© 2026 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.01.2026

Accepted 11.02.2026

### Correspondence:

Anna N. Kazakova, MD in Clinical Laboratory Medicine, Deputy Head of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: anna.kazakova@dgoi.ru

характерным цитогенетическим вариантом – низкогиподиплоидным кариотипом, реже встречаются В-клеточные лимфомы, миелодиспластические синдромы (МДС) и острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), как правило, индуцированные предшествующей цитотоксической терапией [3, 7–9]. Высокая ассоциация мутаций *TP53* с низкогиподиплоидным вариантом ВП-ОЛЛ послужила основанием для включения данного цитогенетического подтипа в критерии генетического тестирования на СЛФ у детей [6, 10, 11].

Актуальность выявления таких случаев в структуре онкогематологических пациентов обусловлена необходимостью трансплантации костного мозга как одного из куративных методов терапии и выбора оптимального донора, не являющегося носителем герминальных мутаций *TP53*.

#### История открытия синдрома Ли–Фраумени

СЛФ впервые был описан в 1969 г. Фредериком П. Ли (Frederick P. Li) и Джозефом Ф. Фраумени (Joseph F. Fraumeni Jr) при анализе 4 семей с высокой частотой ранних онкологических заболеваний [12]. Официальное определение СЛФ появилось в 1988 г. при описании 24 семей с высокой аккумуляцией опухолей с ранним дебютом, среди которых преобладали саркомы мягких тканей, рак груди, опухоли ЦНС, лейкозы и адренокортикальные карциномы до 45 лет [13]. Вторым ключевым шагом в истории СЛФ явилось открытие в 1990 г. молекулярно-генетических основ заболевания – герминальных мутаций в гене *TP53* [14].

#### Строение гена *TP53*, белок *TP53* и их роль в онкогенезе

Ген *TP53* (MIM #191170) расположен на коротком плече хромосомы 17 (17p13.1), состоит из 11 экзонов и 10 интронов, кодирует белок p53, состоящий из 393 аминокислотных остатков [15, 16].

Белок p53 является транскрипционным фактором, активирующим экспрессию множества генов-мишеней, регулирующих клеточный цикл, апоптоз и поддержание геномной стабильности, вследствие чего получил название «страж генома» [17, 18]. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что белок p53 также регулирует клеточный метаболизм, ферроптоз, опухолевое микроокружение, аутофагию и ряд других процессов, совместно вносящих вклад в опухолевую супрессию и определяющих гибель клетки в условиях стресса [19, 20]. Герминальные и соматические мутации в *TP53* инактивируют его супрессорную функцию. Мутантный p53 нарушает специфичность связывания с ДНК, дестабилизирует пространственную конформацию белка и его термостойчивость, приводя к полной дисфункции транскрипционной активности [21].

Белок p53 впервые был открыт в 1979 г., когда Дэвид Лейн и Лайонел Кроуфорд при исследовании роли вирусов в развитии раковых заболеваний обнаружили в индуцированных вирусом обезьяньей оспы SV40 опухолевых клетках комплекс между большим Т-антигеном SV40 и неизвестным клеточным белком весом 53 кДа [16], в результате чего было получено название “Tumor Protein 53”. Последующие исследования выявили, что белок фактически весит 43,7 кДа и состоит из 5 функционально значимых доменов (рисунки 1) [17]. Ключевым является ДНК-связывающий домен (DBD; аминокислотные остатки 94–292). Этот участок ответственен за связывание белка p53 с консенсусной последовательностью ДНК [18]. Образование прочного комплекса ДНК–p53 индуцирует работу 2 автономных транскрипционных доменов (TAD), расположенных в N-концевой части белка (аминокислотные остатки 1–40 составляют TAD1, а 41–73 – TAD2) [19]. Между TAD и DBD (аминокислотные остатки 73–91) находится богатый пролином участок (PRD), который играет важную роль в передаче сигналов, ответственных за антипролиферативный эффект [20–22]. В C-концевой части белка расположены домен тетрамеризации (TD; аминокислотные остатки 320–360) и регуляторный домен (RD; аминокислотные остатки 361–392). TD стабилизирует связывание ДНК–p53 для последующей трансактивации [23], а RD – тетрамерную структуру p53 и контролирует его транскрипционную активность [24, 25]. В условиях цитотоксического стресса синергизм всех функциональных доменов p53 способствует активации ряда специфических транскрипционных путей, ответственных за блокировку клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз [26].

Мутации и делеции гена *TP53* обнаруживаются более чем в 50% злокачественных опухолей человека (рисунки 2). Утрата функции белка p53 дает опухолевым клеткам преимущество в выживании, позволяя обходить разрешение онкогенных сигналов и повреждений ДНК для продолжения аномальной пролиферации. Модели с нокаутным геном *TP53* у мышей демонстрируют крайне высокую частоту спонтанных злокачественных новообразований, что согласуется с ключевой ролью p53 как гена-супрессора опухолей [21].

#### Варианты мутаций гена *TP53* в зависимости от происхождения

В зависимости от происхождения патогенные варианты в гене *TP53* могут подразделяться на 4 основные группы:

- герминальные (СЛФ) – варианты, образующиеся на этапе формирования зиготы; представлены во всех тканях с аллельной нагрузкой 50%;

## Рисунок 1

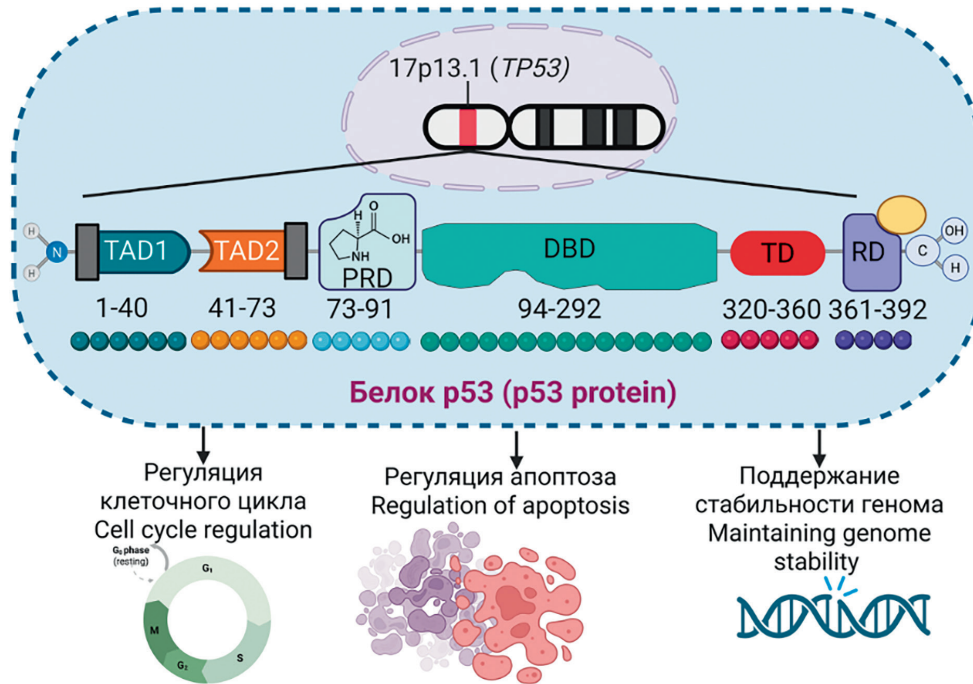
## Строение белка p53

Рисунок сделан самостоятельно с использованием программы BioRender (<https://www.biorender.com>)

## Figure 1

## The structure of the p53 protein

TAD1 – transactivation domain 1; TAD2 – transactivation domain 2; PRD – proline-rich domain; DBD – DNA binding domain; TD – tetramerization domain; RD – regulation domain. The figure was created by the authors using the BioRender software (<https://www.biorender.com>)

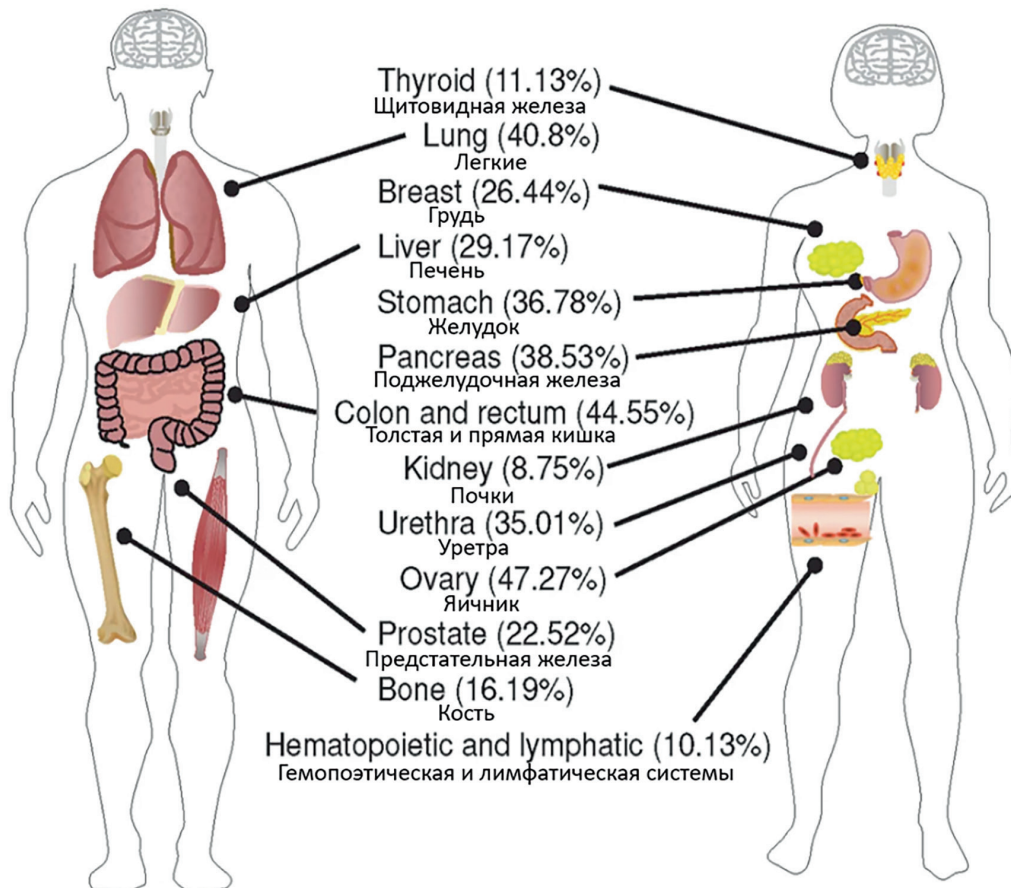


## Рисунок 2

Частота мутаций *TP53* при различных опухолях [19]

## Figure 2

The frequency of *TP53* mutations in various tumors [19]



частота герминальных мутаций *de novo* составляет 20–10% [27, 28];

- мозаичные – варианты, возникающие в пост-зиготный период, представлены различным соотношением нормальных и мутантных копий гена во всех тканях [29];

- соматические – варианты, ограниченные исключительно опухолевой тканью;

- клональный гемопоэз неопределенного потенциала (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) – вариант соматических мутаций, возникающих под действием экзогенных и эндогенных факторов в гемопоэтических клетках в отсутствие значимых клинических цитопений и диагностируемого гематологического злокачественного заболевания [30].

Большинство патогенных мутаций (80–90%) сосредоточены в пределах DBD (экзоны 5–8) и представлены однонуклеотидными миссенс-заменами, приводящими к экспрессии дефектного белка, который не способен к специфическому связыванию с консенсусной последовательностью ДНК [31, 32]. Остальные варианты встречаются реже, представлены в таблице 1 [19, 32, 33].

### Корреляции генотипа с фенотипом

Корреляции генотипа с фенотипом, определяемые функциональной активностью белка p53, представляют одно из ключевых направлений современных исследований при СЛФ [5, 34]. В работе Vougeard и соавт. продемонстрировано, что ряд миссенс-мутаций в гене *TP53* оказывают доминантно-негативный эффект на дикую форму p53 путем

**Таблица 1**  
Классификация мутаций гена *TP53* по функциональному эффекту

Table 1  
Classification of *TP53* gene mutations by functional effect

Тип мутации Mutation type	%	Влияние на белок p53 Effect on p53 protein
Миссенс (чаще всего в DBD; кодоны 125–300) Missense (most often in the DBD; codons 125–300)	73–88	Частичная/полная потеря функции Partial/complete loss of function
Нонсенс, инделы со сдвигом рамки считывания Nonsense, frameshift indels	10–20	Полная потеря функции; возникновение преждевременного стоп-кодона, приводящее к усеченному или аномальному белку Complete loss of function; occurrence of a premature stop codon, resulting in a truncated or abnormal protein
Варианты в области сайта сплайсинга Splice site variants	2,5–5	Возникновение аномального белка, нонсенс-опосредованный распад Abnormal protein production, nonsense-mediated degradation
Большие делеции/инсерции Large deletions/insertions	<5	Полная потеря функции Complete loss of function
Синонимичная или инфрейм-мутация Synonymous or inframe mutation	<2	Минимальное влияние Minimal impact

формирования гетеротетраммерного комплекса, приводя к ингибированию транскрипционной активности последнего. Доминантно-негативные миссенс-варианты и варианты с полной потерей функции (loss-of-function; нулевые варианты) ассоциированы с ранней манифестацией [3]. Исследование Montellier и соавт. подтвердило эффективность такого кластерного анализа функциональных характеристик *TP53*-вариантов для прогнозирования пенетрантности и онкологического спектра при СЛФ [34]. Клиническая аннотация вариантов в сочетании с обновленными функциональными данными позволит стратифицировать варианты *TP53* на варианты высокого и низкого раковых рисков и, соответственно, персонализировать рекомендации по наблюдению и лечению пациентов СЛФ.

Ряд исследований сфокусированы на определении возможных дополнительных генетических модификаторов и средовых факторов, определяющих реализацию онкологических проявлений при СЛФ. Возможно, не только внутригенные полиморфизмы *TP53*, но и мутации в других генах сигнального пути p53, укорочение теломер и иные генетические детерминанты определяют возраст дебюта и спектр опухолей у носителей герминальных мутаций *TP53*, что объясняет фенотипическую вариабельность СЛФ [35–38]. Также было показано влияние эпигенетических факторов на риск развития рака у пациентов с СЛФ [37].

### Спектр классических опухолей при синдроме Ли-Фраумени

Пять типов рака составляют большинство опухолей при СЛФ: аденокарциномы, рак молочной железы, опухоли ЦНС, остеосаркомы и саркомы мягких тканей [11]. Реже встречаются колоректальный рак, рак желудка, рак легкого, меланома, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. Пожизненный риск рака для женщин и мужчин с классическим СЛФ составляет 90% и 70% соответственно, причем 50% опухолей развиваются до 40 лет [2, 3, 6, 11].

У пациентов с СЛФ развитие злокачественных новообразований имеет выраженный возраст-зависимый характер. В детском возрасте (0–15 лет) преобладают аденокарцинома (30%), карцинома сосудистого сплетения (27%), рабдомиосаркома (23%) и опухоли ЦНС (высокозлокачественные глиомы, эпендимомы, медуллобластомы, 26%). В переходный период от детства к молодому возрасту чаще диагностируются остеосаркома, лейкозы и глиомы. В раннем взрослом возрасте (16–50 лет) основными являются рак молочной железы (79% женщин), злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легкого

и различные саркомы мягких тканей и костей (27%). В позднем взрослом возрасте (51–80 лет) преимущественно встречаются рак поджелудочной железы и рак предстательной железы [2, 4, 6, 11, 39].

### Классические критерии синдрома Ли–Фраумени и критерии Шомпре

До момента активного внедрения молекулярно-генетических методов диагностики в рутинную практику клиническими критериями установления диагноза СЛФ были так называемые классические критерии, предложенные Фредериком П. Ли и Джозефом Ф. Фраумени в 1969 г. при первоначальном описании синдрома и уточненные в их ключевой работе 1988 г. [12, 13] (таблица 2). По мере понимания фенотипической вариабельности спектра опухолей при СЛФ расширялись клинические показания к тестированию гена *TP53*. В результате в 2001 г. французской исследовательской группой во главе с J. Chompret были разработаны новые клинические критерии (критерии Шомпре) постановки диагноза СЛФ, впоследствии пересмотренные в 2009 и

2015 гг. (таблица 2) [13, 14]. Сочетание использования классических критериев совместно с критериями Шомпре позволяет достичь чувствительности 95% и специфичности 52% для выявления пациентов с СЛФ [6, 11].

В 2020 г. Европейской референсной сетью по редким наследственным опухолям (European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes, ERN GENTURIS) для охвата разнообразия фенотипического спектра СЛФ был предложен термин более широкого наследственного *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома (heritable *TP53*-related cancer syndrome, hTP53rc syndrome) [6]. Помимо критериев Шомпре в настоящий момент считаются обоснованными показания к тестированию гена *TP53* при ОЛП с гиподиплоидным кариотипом у детей и подростков, медуллобластоме с активацией пути Sonic Hedgehog, остеосаркоме челюсти, а также при второй первичной опухоли в зоне предшествующей лучевой терапии по поводу классической *TP53*-ассоциированной опухоли, возникшей до 46-летнего возраста, что отражено в последних

**Таблица 2**  
Классические критерии СЛФ и современные критерии Шомпре, их чувствительность и специфичность

Table 2  
Classic criteria for Li–Fraumeni Syndrome (LFS) and modern Chompret criteria, their sensitivity and specificity

Критерий Criteria	Классические критерии СЛФ (1969/1988) Classic criteria for LFS (1969/1988)	Критерии Шомпре (2015) Chompret criteria (2015)
Пробанд Proband	Саркома в возрасте <45 лет Sarcoma, <45 years	1. Опухоль спектра СЛФ (рак молочной железы, саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль ЦНС, аденокортикальная карцинома) в возрасте <46 лет + родственник с СЛФ-опухолью в возрасте <56 лет 1. Tumor of the LFS spectrum (breast cancer, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, CNS tumor, adreno cortical carcinoma) in individuals under 46 years of age + a relative with an LFS tumor under 56 years of age или or 2. Множественные первичные опухоли (за исключением множественных опухолей молочной железы), 2 из которых относятся к спектру СЛФ, первая развивается до 46 лет 2. Multiple primary tumors (excluding multiple breast tumors), two of which are within the LFS spectrum, with the first developing before 46 years или or 3. Редкие виды опухолей (аденокортикальная карцинома, карцинома сосудистого сплетения, рабдомиосаркома, эмбриональный анапластический подтип) 3. Rare types of tumors (adrenocortical carcinoma, choroid plexus carcinoma, rhabdomyosarcoma, embryonal anaplastic subtype) или or 4. Рак груди в возрасте <31 года 4. Breast cancer under the age of 31
Родственники I степени родства (родитель, брат/сестра, ребенок) First-degree relatives (parent, sibling, child)	Любой рак в возрасте <45 лет Any cancer <45 years	Опухоль спектра СЛФ в возрасте <56 лет или множественные опухоли LFS spectrum tumor <56 years or multiple tumors
Родственники II степени родства (дедушка/бабушка, дядя/тетя, племянник/племянница, внук) Second-degree relatives (grandfather/grandmother, uncle/aunt, nephew/niece, grandchild)	Любой рак в возрасте <45 лет или саркома в любом возрасте Any cancer under the age of 45 or sarcoma at any age	Опухоль спектра СЛФ в возрасте <56 лет или множественные опухоли LFS spectrum tumor <56 years or multiple tumors
Выполнимость Feasibility	Все 3 пункта должны присутствовать All 3 points must be present	Тестирование на герминальные варианты <i>TP53</i> рекомендуется при наличии любого из перечисленных пунктов в строке «Пробанд» Testing for germline <i>TP53</i> variants is recommended if any of the points listed in the "Proband" row are present
Чувствительность Sensitivity	~50–60%	~95% (в комбинации с классическими) ~95% (in combination with classic)
Специфичность Specificity	~80%	~52% (в комбинации с классическими) ~52% (in combination with classic)

рекомендациях Американской ассоциации онкологов (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [6, 11, 39].

### Гематологические злокачественные новообразования при синдроме Ли-Фраумени

Риск развития лейкоза у пациентов с СЛФ в 6 раз превышает соответствующий показатель в общей популяции, однако ГЗН составляют 4–12% в структуре опухолей при СЛФ [8]. Спектр ГЗН при СЛФ в большей степени представлен ВП-ОЛЛ с низкогиподиплоидным кариотипом, лимфомами, вторичными МДС/ОМЛ; остальные варианты – единичными случаями. Распределение ГЗН при СЛФ демонстрирует возрастную зависимость (рисунки 3): ОЛЛ и лимфомы как первичное проявление СЛФ чаще возникают в первые два десятилетия жизни, в то время как вторичные МДС/ОМЛ, развивающиеся после цитотоксической терапии, характерны для более старшего возраста [3, 7].

### Низкогиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз из В-клеточных предшественников у детей

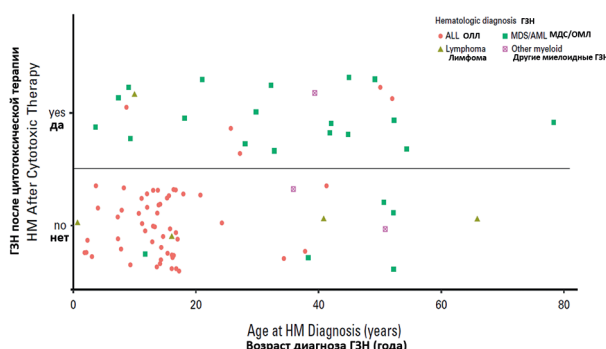
Варианты с гиподиплоидным набором хромосом составляют до 5% всех случаев ВП-ОЛЛ у детей, данная подгруппа дополнительно стратифицируется в зависимости от степени анеуплоидии:

- 1) окологаплоидный вариант (24–31 хромосома);
- 2) низкая гиподиплоидия (32–39 хромосом);
- 3) высокая гиподиплоидия (40–44 хромосомы) [10].

Клинически гиподиплоидный вариант ВП-ОЛЛ у детей характеризуется поздним возрастом дебюта (средняя медиана 15,5 лет против 7,3 года в общей структуре ВП-ОЛЛ), низким уровнем лейкоцитов и худшей выживаемостью в сравнении с другими генетическими подгруппами ВП-ОЛЛ у детей [10, 39]. Бессобытийная выживаемость пациентов,

**Рисунок 3**  
Спектр ГЗН, распределение по возрасту, статусу предшествующей терапии у пациентов с СЛФ [7]

**Figure 3**  
Spectrum of hematologic malignancies (HM), distribution by age, by previous therapy status in patients with LFS [7]  
ALL – acute lymphoblastic leukemia; MDS – myelodysplastic syndromes; AML – acute myeloblastic leukemia



получавших терапию по протоколу ALL-MB 2015, составила  $56 \pm 15\%$  против  $72 \pm 8\%$  ( $p < 0,0001$ ), общая выживаемость –  $49 \pm 18\%$  против  $90 \pm 1\%$  ( $p < 0,0001$ ), а кумулятивная частота рецидива –  $36,1 \pm 15\%$  против  $22,3 \pm 8,1\%$  в контрольной группе соответственно [40]. Наибольший риск развития рецидива наблюдался в группе, объединяющей пациентов с окологаплоидным набором хромосом и низкой гиподиплоидией (26–39 хромосом;  $52,9 \pm 14,4\%$ ), бессобытийная выживаемость в этой группе составила  $36 \pm 13\%$ . В настоящее время пациенты с ВП-ОЛЛ и гиподиплоидией стратифицируются на интенсивную ветвь терапии [41].

ВП-ОЛЛ с низкогиподиплоидным кариотипом является высокоспецифичным для СЛФ [10, 39]. Данная цитогенетическая подгруппа характеризуется модальным числом хромосом 32–39, часто отмечается удвоение числа хромосом, маскирующееся под диплоидный или гипердиплоидный кариотип [40, 42]. Характер анеуплоидии при низкогиподиплоидном ОЛЛ не является случайным и демонстрирует постоянство в теряемых и сохраняемых хромосомах. При низкой гиподиплоидии хромосомы 3, 12, 13, 16, 17 почти всегда теряются, часто отсутствуют также хромосомы 2, 4, 7, 9, 15 и 20. Хромосомы 5, 8, 14, 18, 19, 22, X и Y редко теряются, тогда как хромосома 21 сохраняется всегда [10]. Удвоение числа хромосом в гиподиплоидном клоне приводит к диагностическим сложностям при установлении данного варианта ВП-ОЛЛ, что требует дополнительных методов: определение ДНК-индекса, который может показать пики, представляющие как маскированные, так и немаскированные клоны; анализ данных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism), при котором выявляется потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity) в формально диплоидных хромосомах, свидетельствующих о моносомии с последующей редупликацией [10, 42].

Наличие рекуррентных транслокаций, характерных для спорадических ВП-ОЛЛ, не является типичным при СЛФ. Однако в исследовании Winter и соавт. описаны 2 пациента с СЛФ с *BCR::ABL* и *ETV6::RUNX1*, что свидетельствует о крайней редкости, но не абсолютном отсутствии таких генетических событий при ОЛЛ, ассоциированных с СЛФ [43].

Исследование Holmfeldt и соавт. подтвердило актуальность используемой цитогенетической классификации гиподиплоидного ОЛЛ, поскольку случаи низкогиподиплоидного (32–39 хромосом) и окологаплоидного (24–31 хромосома) вариантов имеют различные транскриптомные профили и паттерны генетических изменений, что позволяет рассматривать их как отдельные нозологические формы [44]. Мутационный профиль низкогиподиплоидного ОЛЛ

характеризуется частыми мутациями гена транскрипционного фактора *IKZF2* (65% случаев), делецией гена-супрессора *RB1* (41% случаев), абберациями генов *CDKN2A/CDKN2B* (23,5%), низкой частотой мутаций сигнального пути Ras (9%) [10, 44, 45].

Мутации в гене *TP53* обнаруживаются в 91% случаев низкогиподиплоидного ВП-ОЛЛ против 8% от всех пациентов с гипопloidией [10]. При этом большинство из них имеют биаллельную инактивацию гена *TP53* за счет потери аллеля дикого типа [46]. Мутации демонстрируют преимущественную кластеризацию в пределах DBD. Хотя есть исследования, показывающие, что потеря функции *TP53* ассоциирована с геномной нестабильностью и развитием анеупloidии при некоторых видах опухолей [46–48], несколько наблюдений свидетельствуют о том, что мутации *TP53* при гиподиплоидном ВП-ОЛЛ не приводят к геномной нестабильности. Во-первых, низкогиподиплоидный ВП-ОЛЛ не обладает такой выраженной анеупloidией, как окологаплоидный вариант, при котором редко отмечаются мутации гена *TP53*. Это предполагает, что другие механизмы, отличные от инактивации гена *TP53*, приводят к анеупloidии. Во-вторых, при низкогиподиплоидном ВП-ОЛЛ отсутствуют признаки хромотрипсиса, нет множественных разрывов и структурных перестроек хромосом [49]. В целом геном при низкогиподиплоидном ВП-ОЛЛ относительно стабилен и демонстрирует воспроизводимый паттерн анеупloidии, который сохраняется при рецидиве. Ксенографтные модели низкогиподиплоидного ВП-ОЛЛ сохраняют этот паттерн анеупloidии и мутаций даже после последовательных пассажей [50]. Таким образом, хотя мутации *TP53* являются ключевым компонентом патогенеза низкогиподиплоидного ВП-ОЛЛ, функциональная роль этих изменений остается неясной [10].

В исследовании Someaux и соавт. показано, что в 43% случаев мутации в гене *TP53* при низкогиподиплоидном ВП-ОЛЛ носили герминальный характер, тогда как в исследованиях в когорте взрослых пациентов был показан преимущественно их соматический характер [10]. С 2021 г. NCCN включила низкогиподиплоидный ВП-ОЛЛ у детей в критерии скрининга СЛФ [11, 39]. Идентификация таких пациентов и своевременное распознавание членов семьи носителей мутаций гена *TP53* позволяет подобрать подходящих доноров для трансплантации стволовых клеток, внедрять программы скрининга.

#### **Миелодиспластический синдром/острый миелодный лейкоз**

МДС/ОМЛ у пациентов с СЛФ наиболее часто развиваются после предшествующей цитотоксической терапии, что было показано в многочисленных исследованиях [7–9, 11]. В исследовании

Vagher и соавт. проведен наиболее объемный анализ собственных (19 пациентов) и метаанализ литературных данных (250 пациентов) с СЛФ из 121 семьи. В работе описаны 28 случаев развития ГЗН после предшествующей химиотерапии, из них МДС/ОМЛ составили 79% ( $n = 22$ ) с медианным возрастом 33 года (диапазон – 4–78 лет) [7]. Медианное время развития вторичных МДС/ОМЛ крайне вариабельно, по разным исследованиям, составляет от 24 до 111 мес [9, 51, 52]. Данная группа пациентов характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом даже при трансплантации костного мозга [37, 53]. Общая выживаемость от момента диагностики первого злокачественного новообразования составляет 198,0 мес (16,5 лет), а от момента диагностики гематологического новообразования – 28,8 мес (~2,4 года) [9].

При цитогенетическом исследовании вторичных МДС/ОМЛ, ассоциированных с СЛФ, обнаруживаются характерные комплексные хромосомные перестройки (3 абберации и более) с частым вовлечением хромосом 5, 7, 17 (потеря целой хромосомы 17, делеция короткого плеча 17p, что в сочетании с герминальными мутациями в гене *TP53* приводит к биаллельной инактивации p53) [9, 52]. При МДС/ОМЛ, ассоциированными с мутациями *TP53*, часто отмечается явление хромотрипсиса – процесс массивной одномоментной фрагментации одной или нескольких хромосом на множество мелких участков с последующей случайной сборкой в измененном порядке [54, 55]. M. Cazzola и соавт. при культивировании клеточных линий с дефицитом p53 продемонстрировали большое количество структурных и численных хромосомных аномалий, подчеркивая роль p53 в поддержании геномной стабильности. Тем не менее остается неясным, является ли геномная дестабилизация прямым следствием мутаций в *TP53* или же она обусловлена апоптоз-резистентностью мутантных клеток с вторичным накоплением хромосомных дефектов либо данные механизмы сосуществуют [56].

Таким образом, при синдроме СЛФ два наиболее частых ГЗН – низкогиподиплоидный ВП-ОЛЛ и МДС/ОМЛ – демонстрируют принципиально противоположные геномные фенотипы, несмотря на общую основу в мутациях *TP53*. Однозначного объяснения данного феномена в настоящий момент нет.

#### **Неходжкинские лимфомы**

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) встречаются при СЛФ значительно реже и представлены различными подтипами: диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, лимфомой зоны мантии, лимфомой Беркитта, плазмобластной лимфомой (как посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание), фолликулярной лимфомой

[3, 7, 8, 11]. Отмечается некоторое превалирование лимфом у детей относительно взрослых (3% и 1% соответственно) [3]. В связи с отсутствием когортных исследований пациентов с НХЛ при СЛФ оценить особенности клинического течения и прогноз затруднительно. Однако известно, что соматические мутации в *TP53* при НХЛ описаны как независимый прогностически неблагоприятный маркер [57]. Анализ когорты пациентов, получавших терапию по российскому протоколу В-НХЛ-2010М, показал, что 5-летняя бессобытийная и общая выживаемость у пациентов с мутацией в гене *TP53* и без нее составили 45,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 21–69,6) и 97,9% (95% ДИ 93,9–100) соответственно ( $p < 0,001$ ) и 47,1% (95% ДИ 21,8–72,4) и 97,9% (95% ДИ 93,9–100) соответственно ( $p < 0,001$ ) [53].

Другие варианты ГЗН описаны как единичные случаи и были представлены хроническим лимфоцитарным лейкозом, множественной миеломой, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, лимфомой Ходжкина, хроническим миелолейкозом, Т-клеточным пролимфоцитарным лейкозом [3, 7, 8, 11].

#### Основные протоколы наблюдения при синдроме Ли–Фраумени

На сегодняшний день регулярные программы скрининга являются единственным компонентом ведения СЛФ, достоверно приводящим к улучшению прогноза за счет раннего выявления опухолей и, соответственно, снижения смертности. По данным A. Villani и соавт., применение программ скрининга способствует увеличению 5-летней выживаемости до 88,8% по сравнению с 59,6% в группе без соответствующего наблюдения [58, 59]. В настоящее время применяются протоколы наблюдения для пациентов с герминальными мутациями гена *TP53*, разработанные различными исследовательскими группами: Toronto Protocol [59], LFSA (Li–Fraumeni Syndrome Association)/AACR (American Association for Cancer Research Protocol [60], ERN GENTURIS Guidelines [6], рекомендации NCCN [57]. Ключевым элементом скрининговых программ во всех протоколах является ежегодная магнитно-резонансная томография всего

тела для раннего выявления солидных опухолей. Общий анализ крови как метод ранней диагностики ГЗН каждые 3–4 мес не продемонстрировал эффективности у пациентов с СЛФ [61]. Однако, учитывая риск развития вторичных ГЗН у пациентов, получивших химио- и лучевую терапию, целесообразно проводить контроль результатов общего анализа крови в рамках ежегодных скрининговых исследований.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СЛФ традиционно ассоциируется с повышенным риском солидных опухолей. Однако современные данные свидетельствуют, что ГЗН развиваются у 12% пациентов с СЛФ, нередко как первое клиническое проявление заболевания, особенно в детском и подростковом возрасте. ГЗН при СЛФ характеризуется преимущественно гиподиплоидным ВП-ОЛЛ и МДС/ОМЛ, ассоциированными с терапией, но также встречаются индолентные и агрессивные лимфомы, множественные миеломы и Т-клеточные злокачественные заболевания. Неблагоприятный прогноз ГЗН, ассоциированных с мутациями гена *TP53*, необходимость выбора донора в декретированные сроки подчеркивают необходимость раннего выявления пациентов с СЛФ в онкогематологии.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы внесли равнозначный вклад.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to the work.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FUNDING

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that there is no conflict of interest to declare.

#### ORCID

A.N. Kazakova: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>

A.B. Itov: <https://orcid.org/0000-0003-0098-919X>

## Литература / References

- Orphanet: Li–Fraumeni syndrome [Electronic resource]. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/524?mode=name&name=Li-Fraumeni%20syndrome> (accessed 13.12.2025).
- Schneider K., Zelle K., Nichols K. E., Schwartz Levine A., Garber J. Li–Fraumeni syndrome. GeneReviews® Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A. (eds.). Seattle (WA). University of Washington, Seattle, 1993.
- Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.-M., Charbonnier C., Fermey P., Belotti M., et al. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015;33(21): 2345–52.
- De Andrade K.C., Khincha P.P., Hatton J.N., Frone M.N., Wegman-Ostrosky T., Mai P.L. et al. Cancer incidence, patterns, and genotype–phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* var-

- iants: an observational cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1787–98.
5. Penkert J., Strüwe F.J., Dutzmann C.M., Doergeloh B.B., Montellier E., Freycon C. et al. Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol* 2022;15(1):107.
  6. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C., Magenheim R., Evans D.G. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020;28(10):1379–86.
  7. Vagher J., Zakas A., Donovan L., Shoger K., Naumer A., Bly J. et al. Hematologic Malignancy frequency, phenotypes, and outcomes in Li-Fraumeni syndrome. *JCO Precis Oncol* 2025;9:e2400860.
  8. Fiala E., Breen K., Kennedy J., Abbass M., Carlo M., Liu Y. et al. Spectrum, molecular features, and clinical outcomes of hematologic malignancies and clonal hematopoiesis in Li-Fraumeni syndrome. *Blood* 2025;146(Suppl 1):3220.
  9. Dimopoulos Y.P., Wang W., Wang S.A., Loghavi S., DiNardo C.D., Gerstein Y. et al. The spectrum of hematologic neoplasms in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Am J Hematol* 2024;99(12):2416–9.
  10. Comeaux E.Q., Mullighan C.G. *TP53* mutations in hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(3):a026286.
  11. Kratz C.P., Freycon C., Maxwell K.N., Nichols K.E., Schiffman J.D., Evans D.G. et al. Analysis of the Li-Fraumeni spectrum based on an international germline *TP53* variant data set: an international agency for research on cancer *TP53* database analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(12):1800–5.
  12. Li F.P., Fraumeni J.F. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747–52.
  13. Li F.P., Fraumeni J.F., Mulvihill J.J., Blattner W.A., Dreyfus M.G., Tucker M.A. et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48(18):5358–62.
  14. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F., Nelson C.E., Kim D.H. et al. Germline *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250(4985):1233–8.
  15. Yonish-Rouach E., Resnitzky D., Lotem J., Sachs L., Kimchi A., Oren M. Wild-type *p53* induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature* 1991;352(6333):345–7.
  16. Lane D.P. Cancer. *p53*, guardian of the genome. *Nature* 1992;358(6381):15–6.
  17. Kasthuber E.R., Lowe S.W. Putting *p53* in context. *Cell* 2017;170(6):1062–78.
  18. Boutelle A.M., Attardi L.D. *p53* and tumor suppression: it takes a network. *Trends Cell Biol* 2021;31(4):298–310.
  19. Wang H., Guo M., Wei H., Chen Y. Targeting *p53* pathways: mechanisms, structures and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):92.
  20. Han C.W., Lee H.N., Jeong M.S., Park S.Y., Jang S.B. Structural basis of the p53 DNA binding domain and PUMA complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;548:39–46.
  21. Sullivan K.D., Galbraith M.D., Andrysik Z., Espinosa J.M. Mechanisms of transcriptional regulation by p53. *Cell Death Differ* 2018;25(1):133–43.
  22. Walker K.K., Levine A.J. Identification of a novel p53 functional domain that is necessary for efficient growth suppression. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93(26):15335–40.
  23. Weinberg R.L., Veprintsev D.B., Fersht A.R. Cooperative binding of tetrameric *p53* to DNA. *J Mol Biol* 2004;341(5):1145–59.
  24. Laptenko O., Tong D.R., Manfredi J., Prives C. The Tail that wags the dog: how the disordered C-terminal domain controls the transcriptional activities of the p53 tumor-suppressor protein. *Trends Biochem Sci* 2016;41(12):1022–34.
  25. Retzlaff M., Rohrberg J., Küpper N.J., Lagleder S., Bepferling A., Manzenrieder F. et al. The regulatory domain stabilizes the p53 tetramer through intersubunit contacts with the DNA-binding domain. *J Mol Biol* 2013;425(1):144–55.
  26. Hernández Borrero L.J., El-Deiry W.S. Tumor suppressor p53: biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021;1876(1):188556.
  27. Chompret A., Brugières L., Ronsin M., Gardes M., Dessarps-Freichey F., Abel A. et al. *P53* germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000;82(12):1932–7.
  28. Correa H. Li-Fraumeni syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5(2):84–8.
  29. Ward A., Farengo-Clark D., McKenna D.B., Safonov A., Good M., Le A. et al. Clinical management of *TP53* mosaic variants found on germline genetic testing. *Cancer Genet* 2024;284–285:43–7.
  30. Castillo D., Yuan T.-A., Nehoray B., Cervantes A., Tsang K.K., Yang K. et al. Clonal hematopoiesis and mosaicism revealed by a multi-tissue analysis of constitutional *TP53* status. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2022;31(8):1621–9.
  31. Tornesello M.L. *TP53* mutations in cancer: molecular features and therapeutic opportunities (review). *Int J Mol Med* 2024;55(1):7.
  32. The *TP53* database [Electronic resource]. URL: <https://tp53.cancer.gov/> (accessed 02.01.2026).
  33. Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. *TP53* mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2(1):a001008.
  34. Montellier E., Lemonnier N., Penkert J., Freycon C., Blanchet S., Amadou A. et al. Clustering of *TP53* variants into functional classes correlates with cancer risk and identifies different phenotypes of Li-Fraumeni syndrome. *iScience* 2024;27(12):111296.
  35. Ruijs M.W.G., Schmidt M.K., Nevanlinna H., Tommiska J., Aittomäki K., Pruntel R. et al. The single-nucleotide polymorphism 309 in the *MDM2* gene contributes to the Li-Fraumeni syndrome and related phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2007;15(1):110–4.
  36. Tabori U., Nanda S., Druker H., Lees J., Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 2007;67(4):1415–8.
  37. Lee J.W. Li-Fraumeni syndrome: current strategies and future per-

- spectives. *J Korean Neurosurg Soc* 2025;68(3):305–10.
38. Montellier E., Manches O., Gaucher J., Freycon C., Hoyos D., Blanchet S. et al. Neoantigenic properties of *TP53* variants influence cancer risk in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *eBioMedicine* 2026;123:106065.
  39. Guidelines detail [Electronic resource]. NCCN URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545> (accessed 06.01.2026).
  40. Carroll A.J., Shago M., Mikhail F.M., Raimondi S.C., Hirsch B.A., Loh M.L. et al. Masked hypodiploidy: hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Genet* 2019;238:62–8.
  41. Ольшанская Ю.В., Солдаткина О.И., Никитин Е.Н., Тимофеева Н.М., Казакова А.Н., Быданов О.И. и др. Гиподиплоидный кариотип при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021;20(2):97–110. [Olshanskaya Yu.V., Soldatkina O.I., Nikitin E.N., Timofeyeva N.M., Kazakova A.N., Bydanov O.I. et al. A hypodiploid karyotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2021;20(2):97–110 (In Russ.)].
  42. Harrison C.J., Moorman A.V., Broadfield Z.J., Cheung K.L., Harris R.L., Reza Jalali G. et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2004;125(5):552–9.
  43. Winter G., Kirschner-Schwabe R., Groeneveld-Krentz S., Escherich G., Möricke A., von Stackelberg A. et al. Clinical and genetic characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia and Li-Fraumeni syndrome. *Leukemia* 2021;35(5):1475–9.
  44. Holmfeldt L., Wei L., Diaz-Flores E., Walsh M., Zhang J., Ding L. et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45(3):242–52.
  45. Mühlbacher V., Zenger M., Schnittger S., Weissmann S., Kunze F., Kohlmann A. et al. Acute lymphoblastic leukemia with low hypodiploid/near triploid karyotype is a specific clinical entity and exhibits a very high *TP53* mutation frequency of 93%. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(6):524–36.
  46. Donehower L.A., Soussi T., Korkut A., Liu Y., Schultz A., Cardenas M. et al. Integrated analysis of *TP53* gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell Rep* 2019;28(5):1370–84.e5.
  47. Hanel W., Moll U.M. Links between mutant *p53* and genomic instability. *J Cell Biochem* 2012;113(2):433–9.
  48. Thompson S.L., Compton D.A. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a *p53*-dependent mechanism. *J Cell Biol* 2010;188(3):369–81.
  49. Jones M.J.K., Jallepalli P.V. Chromothripsis: chromosomes in crisis. *Dev Cell* 2012;23(5):908–17.
  50. Holmfeldt L., Mullighan C.G. Generation of human acute lymphoblastic leukemia xenografts for use in oncology drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol* 2015;68(1):14.32.1–19.
  51. Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M., Naqvi K., Kadia T.M., Takahashi K. et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Mol Case Study* 2019;5(1):a003210.
  52. *p53* biology and reactivation for improved therapy in MDS and AML – PMC [Electronic resource]. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10936007/> (accessed 06.01.2026).
  53. Волчков Е.В., Аbugова Ю.Г., Бренинг К.Р., Абрамов Д.С., Фоминых В.В., Сенченко М.А. и др. Прогностическое значение статуса гена *TP53* у детей с лимфомой Беркитта на протоколе В-НХЛ-2010М. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024;23(1):56–62. [Volchkov E.V., Abugova Yu.G., Brenning K.R., Abramov D.S., Fominykh V.V., Senchenko M.A. et al. The prognostic value of *TP53* mutational status in children with Burkitt lymphoma treated according to the B-NHL-2010M protocol. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2024;23(1):56–62. (In Russ.)].
  54. Molecular characterization of mutant *TP53* acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome – PMC [Electronic resource]. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11022827/> (accessed 11.01.2026).
  55. Zhao Y., Chen W., Yu J., Pei S., Zhang Q., Sh, J, et al. *TP53* in MDS and AML: biological and clinical advances. *Cancer Lett* 2024;588:216767.
  56. Cazzola A., Schlegel C., Jansen I., Bochtler T., Jauch A., Krämer A. *TP53* deficiency permits chromosome abnormalities and karyotype heterogeneity in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2019;33(11):2619–27.
  57. Newman A.M., Zaka M., Zhou P., Blain A.E., Erhorn A., Barnard A. et al. Genomic abnormalities of *TP53* define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2022;36(3):781–9.
  58. Villani A., Tabori U., Schiffman J., Shlien A., Beyene J., Druker H. et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011;12(6):559–67.
  59. Villani A., Shore A., Wasserman J.D., Stephens D., Kim R.H., Druker H. et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11-year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1295–305.
  60. Association L.F.S. 2025 updated screening guidelines for Li-Fraumeni syndrome (LFS). LFS Assoc. 2025.
  61. Oba L., Best A.F., Mai P.L., Achatz M.I., Albert P.S., Savage S.A. et al. Utility of interim blood tests for cancer screening in Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer* 2022;21(3):333–6.