

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101

Наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром и медуллобластома у детей: вопросы диагностики и скрининга

Ю.В. Диникина^{1,2}, О.Г. Желудкова³, П.А. Майзенгер¹, И.Л. Никитина¹, И.В. Безъязычная⁴,
Г.Г. Радулеску⁴, И.А. Леонова¹, Т.В. Косенкова¹, Г.И. Образцова¹, Е.Б. Башнина⁵,
М.Б. Белогурова^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁴ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

На сегодняшний день вклад наследственных опухолевых синдромов в развитие онкологических заболеваний у детей очевиден, что определяет необходимость применения программ скрининга и выбора максимально эффективных методов противоопухолевой терапии. Одним из наиболее агрессивных наследственных опухолевых синдромов является *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (hTP53rc, ранее – синдром Ли–Фраумени), характеризующийся высоким риском, ранним дебютом и повторными случаями злокачественных новообразований. В статье описаны современные данные о синдроме hTP53rc, особенности его клинического течения и международные рекомендации по обследованию и скринингу злокачественных новообразований у пациентов детского возраста. Представлен анализ регистра пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами медуллобластомы ($n = 241$) с оценкой частоты встречаемости случаев заболевания, ассоциированных с герминальными мутациями в гене *TP53*, особенностей их анамнеза жизни, влияния данного генетического события на исходы. Результаты проведенного исследования, а также данные международной литературы свидетельствуют о неблагоприятном течении опухолевых заболеваний, в том числе медуллобластомы, у данной когорты пациентов, тем не менее такие факторы, как ранний скрининг, динамическое наблюдение, своевременная и адекватная терапия, могут способствовать увеличению продолжительности их жизни. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Ключевые слова: синдром Ли–Фраумени, герминальные мутации *TP53*, дети, опухоли центральной нервной системы, медуллобластома, скрининг, педиатрия, детская онкология

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 91–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101

Heritable *TP53*-related cancer syndrome and medulloblastoma in children: diagnostic and screening issues

Yu.V. Dinikina^{1,2}, O.G. Zheludkova³, P.A. Maizenger¹, I.L. Nikitina¹, I.V. Bezyazychnaya⁴, G.G. Radulesku⁴,
I.A. Leonova¹, T.V. Kosenkova¹, G.I. Obraztsova¹, E.B. Bashnina⁵, M.B. Belogurova^{1,4}

¹The Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

²St. Petersburg State University, St. Petersburg

³The V.F. Voyno-Yasnetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁴The N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg

⁵The I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Today, the contribution of hereditary tumor syndromes to the development of cancer in children is obvious, which determines the need for screening programs and selection of the most effective methods of anticancer therapy. One of the most aggressive hereditary tumor syndromes is heritable *TP53*-related cancer syndrome (hTP53rc, formerly known as Li–Fraumeni syndrome), characterized by a high risk, early onset and recurrent cases of malignant neoplasms in one patient. The article describes current data on hTP53rc syndrome and the features of its clinical course, and provides international recommendations for monitoring and cancer screening in pediatric patients with hTP53rc syndrome. As a clinical observation, we present an analysis of the registry of patients with relapsed and refractory forms of medulloblastoma ($n = 241$) with the assessment of its incidence in cases of germline mutations in the *TP53* gene with the description of their medical history and the influence of this genetic event on the outcomes. The results of our study, as well as data from international literature, indicate unfavorable prognosis in tumors, including medulloblastoma, in patients with hTP53rc syndrome, however, such factors as early screening, surveillance and early and adequate therapy can help to increase their life expectancy. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Key words: Li–Fraumeni syndrome, germline *TP53* mutations, children, central nervous system tumors, medulloblastoma, screening, pediatrics, pediatric oncology

Dinikina Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 91–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 01.07.2024

Принята к печати 16.08.2024



EDN: GQJESN

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна,
канд. мед. наук, заведующая отделением
химиотерапии онкогематологических
заболеваний и трансплантации костного
мозга для детей ФГБУ «НМИЦ
им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.07.2024

Accepted 16.08.2024

Correspondence:

Yulia V. Dinikina,
Cand. Med. Sci., Head of the Department
of Chemotherapy for Oncohematological
Diseases and Bone Marrow Transplantation
for Children at the Almazov National Medical
Research Centre of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 2 Akkuratova St.,
St. Petersburg 197341, Russia
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Вклад генетических факторов в развитие онкологических заболеваний у детей значимо недооценен. Несмотря на то, что большая часть из них имеют спорадический характер, около 8–15% случаев возникают в структуре наследственных опухолевых синдромов (НОС), при этом частота встречаемости варьирует в зависимости от типа новообразования [1, 2]. Для опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в целом она составляет ~8,6%, а при лейкозах находится в пределах ~3,9% [3]. Наличие НОС может иметь драматические клинические последствия в отношении как основного заболевания (агрессивное течение, резистентность к химиотерапии, высокие риски рецидивов), так и возможности развития ассоциированной токсичности и вторичных опухолей [2]. Учитывая повышение риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) в данной когорте пациентов и особенности их клинического течения, необходимо применение персонализированных программ скрининга в целях ранней диагностики опухоли, а также соблюдение адаптированных протоколов лечения [4]. Технология полногеномного секвенирования нового поколения (next generation sequencing) на сегодняшний день является мощнейшим инструментом диагностики НОС, но, учитывая ряд ограничений, должна быть применена в клинически обоснованных случаях. Следует отметить ряд общих признаков, характерных для НОС: 1) присутствие генного дефекта ассоциировано с практически фатальным риском возникновения новообразований определенной локализации; 2) различия фенотипа НОС определяются повреждением конкретного гена; 3) ранний возраст возникновения опухолей (на 20–25 лет раньше спорадических форм рака); 4) органоспецифичность (имеются исключения, например, *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (heritable *TP53*-related cancer syndrome, hTP53rc); 5) повторные случаи ЗНО; 6) влияние на тактику лечения [5]. Эти особенности НОС заслуживают внимания специалистов всех профилей, поэтому не только врачи-детские онкологи, но и врачи-педиатры как ключевые специалисты амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения должны быть в полном объеме информированы о фенотипических особенностях НОС и существующих алгоритмах обследования и лечения. Установленный диагноз НОС может являться причиной тяжелых эмоциональных переживаний, что требует психологической поддержки семей.

Согласно международным рекомендациям и данным литературы, основными критериями, позволяющими предположить НОС у пациента детского возраста, являются: 1) семейный анамнез онкологических заболеваний (≥ 2 случаев) у родителей/родственников первого и/или второго поколения с

дебютом до 45 лет; 2) определенные типы ЗНО, ассоциированные с НОС [6]; 3) первично множественные опухоли (билатеральные, мультифокальные, метакронные); 4) сочетание ЗНО с другими аномалиями (например, врожденные аномалии, лицевой дисморфизм, когнитивные нарушения, иммунодефицит); 5) избыточная токсичность на фоне противоопухолевой терапии; 6) выявление соматической мутации в ткани опухоли, указывающей на НОС [2, 6]. Использование инструмента в виде «чек-листа» для оценки риска НОС в рутинной клинической практике предложено M. Jongmans и соавт. [6].

Данная статья посвящена наследственному синдрому hTP53rc, представлены его отличительные характеристики, основные подходы к диагностике и наблюдению у детей. Для демонстрации случаев онкологической патологии у детей с синдромом hTP53rc выполнен анализ регистра пациентов с рефрактерной/рецидивирующей (p/p) медуллобластомой (МБ) с оценкой частоты случаев, сопряженных с НОС, характера течения заболевания, исходов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2021 по 2023 г. выполнено ретроспективное многоцентровое исследование с анализом когорты пациентов детского возраста (0–18 лет) с верифицированным диагнозом p/p МБ, получавших противоопухолевую терапию и/или консультирование в условиях отделений детской онкологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». Источником данных (анамнез, объем лечения, катамнез) были первичная медицинская документация (выписки из истории болезни), электронные базы данных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Молекулярно-генетическая диагностика ткани опухоли выполнялась всем пациентам в объеме верификации молекулярной группы МБ (метод метилирования ДНК, технология NanoString) и поиска стратифицирующих альтераций в генах *MYC*, *MYCN*, *TP53*, *Isol7q*. Поиск герминальных мутаций проводился при наличии критериев, подозрительных в отношении НОС [1, 2]. Данные регистрировались в разработанной базе данных с использованием программы Excel Microsoft Office версия 16.78.3 (23102801). Расчет

пациентов по возрасту выполнялся с использованием ускоренного алгоритма бутстрепа с поправкой на смущенность (BCa) с применением программы PAST (версия 4.17, май 2024 г.). Для вычисления точных 95% доверительных интервалов (ДИ) для параметра биномиального распределения и для отношения полов использовали программу LePAC, для параметров полиномиального распределения – StatXact. Сравнительный анализ показателей выживаемости пациентов с наличием и отсутствием синдрома hTP53gc выполнен с использованием статистической программы Jamovi.app (2.3.28.0) с построением кривых Каплана–Майера с помощью одно- и многопараметрического анализа с измерением отношения рисков (hazard ratio, HR).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализируемую когорту был включен 241 ребенок с диагнозом р/р МБ с медианой возраста на момент начала лечения 86 месяцев (от 5 месяцев до 18 лет). Соотношение мальчиков и девочек составило 1,9:1. Верифицированный НОС имел место в 3,7% случаев, что несколько ниже, чем представлено в литературе [6–8]. Однако следует отметить, что в 115 (47,7%) случаях диагностика МБ и противоопухолевое лечение проводились в период с 1993 по 2010 г., что ограничивало проведение требуемого

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов исследуемой когорты

Table 1
Clinical characteristics of the study cohort patients

Параметр Parameter	Значение Value	95% ДИ 95% CI
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	241 (100)	
Пол, n (%): Sex, n (%):		
мальчики boys	152 (63)	57–69
девочки girls	89 (37)	31–43
Отношение полов (SR) Sex ratio (SR)	1,7	1,3–2,2
Возраст, месяцы: Age, months:		
медиана median	86	78–100
минимум minimum	5	
максимум maximum	308	
среднее average	90	83–97
Верифицированный НОС, n (%): Verified HCS, n (%):	9 (3,7)	1,6–67,52
hTP53gc	4 (1,7)	0,3–5,2
синдром Горлина (PTCH1) Gorlin syndrome (PTCH1)	1 (0,4)	0,003–3,0
синдром Кабуки (KMT2D) Kabuki syndrome (KMT2D)	1 (0,4)	0,003–3,0
анемия Фанкони Fanconi anemia	3 (1,2)	0,2–4,4
отсутствие НОС no HCS	193 (80)	73–86
отсутствие данных no data	39 (16)	11–23

Notes. CI – confidence interval; HCS – hereditary cancer syndrome.

объема молекулярно-генетических исследований даже при наличии показаний, тем самым определяя высоковероятную погрешность оценки частоты НОС при МБ в исследуемой когорте. Кроме того, следует отметить, что недостаточными были представления о генетически детерминированных опухолевых заболеваниях. Среди выявленных НОС преобладали случаи hTP53gc ($n = 4$; 1,7%), другими единичными вариантами были синдромы Горлина, Кабуки и анемия Фанкони с равнозначным распределением. Характеристика исследуемой когорты представлена в таблице 1.

Все пациенты исследуемой когорты получали программную противоопухолевую терапию согласно рекомендациям протокола HIT-SKK/HIT-MED ($n = 172$), M-2000 ($n = 25$) или в рамках индивидуального режима ($n = 44$) с включением полихимиотерапии (ПХТ) ± высокодозная химиотерапия ± лучевая терапия (ЛТ) в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, группы риска. Следует отметить, что особенностей проведения противоопухолевой терапии у детей с МБ в рамках диагностированного НОС в исследуемой когорте не было.

Детально проанализированы истории болезни пациентов с МБ с синдромом hTP53gc ($n = 4$), полученные данные представлены в таблице 2.

Возраст дебюта МБ у пациентов с синдромом hTP53gc варьировал от 6 до 11 лет, медиана – 10,5 лет. В 75% случаев имела место локальная стадия заболевания. Несмотря на проводимое комбинированное лечение с включением КСО, у всех пациентов зарегистрировано раннее прогрессирование МБ с последующим летальным исходом. Медиана ВБП составила 7,0 мес (6,0 мес – NA), ОВ – 20 мес (10,0 мес – NA). При сравнении исходов МБ у пациентов исследуемой когорты с таковыми при МБ с отсутствием hTP53gc отмечены статистически значимые различия в отношении показателей ВБП и ОВ: $p = 0,00047$ и $p = 0,0042$ соответственно (рисунки).

Несмотря на малочисленную выборку, полученные данные демонстрируют, что пациенты с МБ и наличием hTP53gc имеют агрессивное течение заболевания с высоким (100%) показателем летальности. Результаты однофакторного и последующего многофакторного анализов в отношении ВБП и ОВ указывают на неблагоприятное прогностическое влияние факта наличия синдрома hTP53gc наряду с другими статистически значимыми факторами со стороны пациента и особенностей опухоли (таблица 3).

В соответствии с литературными данными [9] и собственным опытом курации пациентов с МБ и наследственным синдромом hTP53gc, можно сделать вывод о неблагоприятном течении заболевания и ранней летальности пациентов указанной когорты.

Таблица 2
Характеристика пациентов с МБ и верифицированным синдромом hTP53rc

Table 2
Characteristics of the patients with medulloblastoma (MB) and verified hTP53rc syndrome

Параметр Parameter	Пациент Patient			
	№1	№2	№3	№4
Пол Sex	Женский Female	Женский Female	Женский Female	Мужской Male
Возраст диагностики опухоли, годы Age at tumor diagnosis, years	6	10	11	11
Гистологический тип опухоли, локализация, молекулярная группа Histological tumor type, localization, molecular group	Анапластическая МБ мозжечка, группа SHH Anaplastic cerebellar MB, group SHH	Классическая МБ с фокальной анаплазией червя мозжечка, группа SHH Classic MB with focal anaplasia of the cerebellar vermis, group SHH	Анапластическая МБ червя мозжечка Anaplastic MB of the cerebellar vermis	Анапластическая МБ правой гемисферы мозжечка, группа SHH Anaplastic MB of the right cerebellar hemisphere, group SHH
Стадия Stage	R0M0	R+M3	R0M0	R+M0
Сопутствующая патология Co-morbidity	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Наследственный анамнез Family history	Брат – рабдомиосаркома, мать – РМЖ; прадед – лейкоз Brother – rhabdomyosarcoma, mother – BC; great-grandfather – leukemia	Нет данных No data	Сиблинг – ЗНО без уточнения, мама – носитель мутации Sibling – MN unspecified, mother – mutation carrier	Нет данных No data
Лечение, протокол Treatment, protocol	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED
ВБП, мес PFS, months	6	1,5	13	2
ОВ, мес OS, months	18	10	36	20
Причина смерти Cause of death	Прогрессирование МБ MB progression	Прогрессирование МБ MB progression	Прогрессирование МБ MB progression	Прогрессирование МБ MB progression

Примечание. РМЖ – рак молочной железы; КСО – краниоспинальное облучение; ВБП – выживаемость без прогрессии; ОВ – общая выживаемость.
Note. BC – breast cancer; MN – malignant neoplasm; CSI – craniospinal irradiation; MCT – multiagent chemotherapy; PFS – progression-free survival; OS – overall survival.

Рисунок
Показатели ВБП (А) и ОВ (Б) пациентов исследуемой когорты в зависимости от наличия/отсутствия hTP53rc

Figure
The PFS (A) and OS (Б) rates of the study cohort patients depending on the presence/absence of hTP53rc syndrome

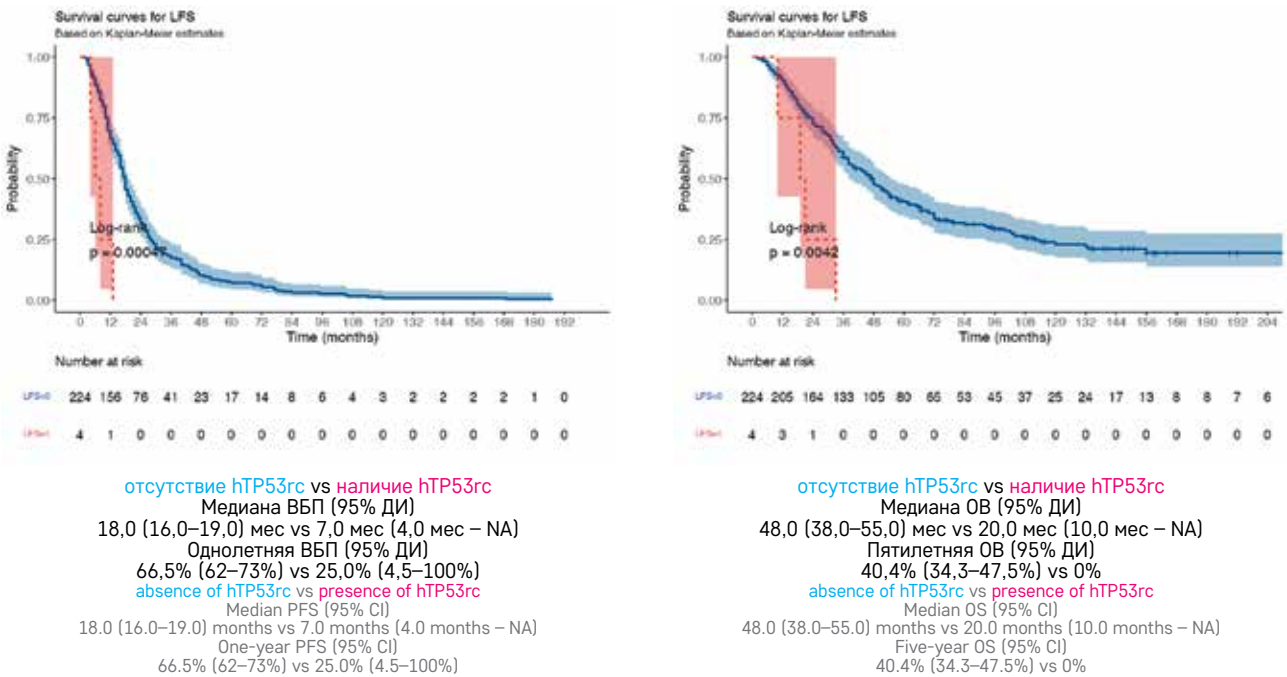


Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализы факторов, коррелирующих с показателями выживаемости у пациентов с МБ

Table 3

Univariate and multivariate analysis of factors correlating with survival rates in the patients with MB

Фактор Factor	Показатель выживаемости Survival rate	Однофакторный анализ (регрессия Кокса) Univariate analysis (the Cox regression)			Многофакторный анализ (регрессия Кокса) Multivariate analysis (the Cox regression)		
		HR	95% ДИ 95% CI	p	HR	95% ДИ 95% CI	p
Возраст < 4 лет Age < 4 years	ВБП (53/241) PFS (53/241)	2,59	1,88–4,57	< 0,001	2,15	1,47–3,13	< 0,001
	ОВ (53/224) OS (53/224)	0,96	0,96–1,39	0,812	–	–	–
Наличие синдрома hTP53rc The presence of hTP53rc syndrome	ВБП (4/241) PFS (4/241)	5,29	1,93–14,52	0,001	5,10	1,91–13,60	0,001
	ОВ (4/224) OS (4/224)	3,95	1,44–10,81	0,008	3,70	1,39–9,81	0,009
Гистологический тип – анапластическая МБ Histological type – anaplastic MB	ВБП (41/200) PFS (41/200)	2,96	2,09–4,19	< 0,001	1,76	1,13–2,76	0,013
	ОВ (41/241) OS (41/241)	2,76	1,89–4,02	< 0,001	2,04	1,27–3,27	0,003
Молекулярная группа МБ – 3 Molecular group MB – 3	ВБП (49/192) PFS (49/192)	2,13	1,55–2,93	< 0,001	1,22	0,89–1,86	0,346
	ОВ (49/241) OS (49/241)	1,69	1,17–2,45	0,005	1,40	0,91–2,16	0,121
Генетические альтерации – амплификация MYC Genetic alterations – the MYC amplification	ВБП (20/241) PFS (20/241)	2,11	1,31–3,39	0,002	1,82	1,09–3,03	0,022
	ОВ (20/241) OS (20/241)	4,05	2,49–6,57	< 0,001	2,78	1,60–4,86	< 0,001
Стадия М+ Stage M+	ВБП (125/241) PFS (125/241)	1,23	0,94–1,61	0,126	–	–	–
	ОВ (125/241) OS (125/241)	1,35	0,98–1,86	0,069	–	–	–

Не вызывает сомнения необходимость дальнейших проспективных многоцентровых исследований, направленных на поиск новых терапевтических подходов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром hTP53rc (ранее – синдром Ли–Фраумени, СЛФ); OMIM #151623) является редким, но одним из наиболее агрессивных НОС и характеризуется высокой частотой развития ЗНО, ранним дебютом и возникновением множественных ЗНО [10]. Второе название болезни – SBLA-синдром (A. Hartley и соавт.) образовано от наиболее типичных для данного синдрома типов опухолей (S – sarcoma (саркома); B – breast, brain (РМЖ, опухоли головного мозга); L – leukemia (лейкоз); A – adrenal gland (адренокортикальная карцинома, АКК).

Впервые СЛФ в 1969 г. описали Фредерик Ли и Джозеф Фраумени на основании своих наблюдений за уникальными наследственными случаями рака в 4 семьях с повторными случаями сарком мягких тканей, РМЖ и других неоплазий [11]. Первоначальное определение СЛФ с доказанным аутосомно-доминантным типом наследования было утверждено в 1988 г. в результате анализа 24 родственных групп [12]. В 1990 г. была выявлена герминальная мутация гена TP53 (17p13.1), кодирующего белок p53, как единственная причина заболевания [13]. Позднее было

описано еще 2 варианта СЛФ – 2 и 3 (OMIM #609265 с вовлечением гена CHEK2 и OMIM #609266 с вовлечением генов в локусе 1q23 соответственно), при этом только последний был объединен с hTP53rc [14]. Возможно возникновение случаев без семейного анамнеза, что объясняется как вкладом вариантов *de novo* и мозаичных мутаций (7–20%) во время эмбрионального развития, так и неполной пенетрантностью герминальных вариантов TP53 [15]. Вариант мутации может влиять на степень пенетрантности заболевания, риски развития, тип и локализацию вторичных ЗНО [16]. Фундаментальное биологическое значение белка p53 как транскрипционного фактора заключается в регуляции клеточного цикла, препятствии спонтанному образованию опухолей путем поддержания внутреннего постоянства нормальных клеток, способности к индукции апоптоза, репарации и регуляции транскрипции ДНК во всех клетках организма, включая опухолевые [17]. При этом следует отметить, что молекулярный патогенез будет зависеть не только от функций мутантного белка TP53, но и от других генов-модификаторов [16].

Описано более 1500 различных герминальных альтераций TP53, при этом большая часть из них приходится на ДНК-связывающий домен. Наиболее частыми являются точковые мутации (до 93%) с преобладанием миссенс-мутаций (~70%), другими вариантами могут быть малые (до 10%) и большие (~7%) делеции, герминальные мутации сайта сплай-

синга (~6%), сдвига рамки считывания и ряд других. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при доминантно-негативных миссенс-мутациях *TP53* в ДНК-связывающем домене [7, 10, 16, 18]. Патогенность варианта *TP53* определяется согласно действующим рекомендациям экспертов [19].

Синдром hTP53rc устанавливается на основании наличия герминального патогенного варианта гена *TP53* или сочетания всех 3 классических клинических критериев из ниже представленных, являющихся актуальными по настоящее время: 1) диагностированный случай саркомы в возрасте до 45 лет; 2) родственник первой степени родства (родитель, сиблинг, ребенок) с любым типом ЗНО, диагностированным в возрасте до 45 лет; 3) наличие еще одного родственника первой или второй степени родства (бабушка/дедушка, тетя/дядя, племянник/племянница, внук/внучка) с любой опухолью, диагностированной в возрасте до 45 лет, или саркомой, диагностированной в любом возрасте [12]. Также для определения необходимости генетического тестирования на наличие hTP53rc можно использовать модифицированные критерии Chompret (таблица 4) [15], включенные в руководство ERN GENTURIS по синдромам группы hTP53rc [14].

Таблица 4

Модифицированные критерии Chompret для определения показаний к тестированию на наличие наследственной мутации в гене *TP53* [14, 15]

Table 4

The updated "Chompret criteria" for the determination of indications for *TP53* gene mutation testing

Семейный анамнез Familial presentation Пробанд с одним из ключевых* для мутации <i>TP53</i> ЗНО до 46 лет Proband with a <i>TP53</i> core tumor* before 46 years ИЛИ/AND По крайней мере 1 родственник первой или второй степени родства с ключевым* ЗНО в возрасте до 56 лет At least one first- or second-degree relative with a core tumour* before 56 years
ИЛИ/OR
Множественные первичные опухоли Multiple primitive tumors Пробанд с множественными опухолями, включая 2 ключевых* ЗНО для мутации, первая из которых диагностирована до 46 лет, независимо от семейного анамнеза Proband with multiple tumors, including 2 <i>TP53</i> core tumors*, the first of which occurred before 46 years, irrespective of family history
ИЛИ/OR
Редкие опухоли Rare tumors Пациент с АКК, карциномой сосудистого сплетения или рабдомиосаркомой эмбрионального анапластического подтипа, независимо от семейного анамнеза Patient with ACC, choroid plexus carcinoma, or rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype, irrespective of family history
ИЛИ/OR
Очень ранний дебют РМЖ Very early-onset BC РМЖ до 31 года, независимо от семейного анамнеза BC before 31 years, irrespective of family history

Примечание. * – ключевые ЗНО, ассоциированные с герминальной мутацией *TP53*: пременопаузальный РМЖ, саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль ЦНС, АКК.

Notes. ACC – adrenocortical carcinoma; * – core tumors associated with *TP53* germinal mutation: premenopausal breast cancer, soft-tissue sarcoma, osteosarcoma, central nervous system tumor, ACC.

Помимо критериев Chompret клинический опыт ряда центров обосновывает использование расширенных показаний к генетическому тестированию на наличие герминальной мутации в гене *TP53* при наличии следующих состояний [14]: 1) дети и подростки с гиподиплоидным кариотипом при остром лимфобластном лейкозе [20, 21]; 2) необъясненная другими генетическими событиями (*SUFU*, *PTCH1*, *PALB2*, *BRCA2*) МБ SHN [22]; 3) остеосаркома челюсти; 4) случаи развития второй первичной опухоли в пределах зоны облучения первого ключевого ЗНО, ассоциированного с мутацией *TP53* в возрасте до 46 лет; 4) пациенты старше 46 лет с РМЖ без личного онкологического и семейного анамнеза вне соответствия критериям Chompret не должны проходить генетическое тестирование на патогенные варианты гена *TP53*; любой случай РМЖ с выявленным патогенным вариантом гена *TP53* без соответствия критериям Chompret должен обсуждаться на междисциплинарном консилиуме; 5) дети с юга/юго-востока Бразилии с любым вариантом ЗНО должны проходить генетическое тестирование на наличие герминального варианта *TP53* R337H [14].

Случаи, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям, но в анамнезе прослеживается наследуемая онкологическая патология, могут быть отнесены к СЛФ-подобному синдрому, определение которого предложено несколькими авторами – J. Birch [8] и R. Eeles [23], но следует отметить их меньшую специфичность.

Нередко, как и в представленном нами анализе, данные семейного анамнеза отсутствуют, что не позволяет своевременно выявлять показания к генетическому тестированию.

Большинство опухолей в рамках hTP53rc диагностируются в молодом возрасте. Так, по данным G. Bougeard и соавт., с включением в исследование 322 пациентов с указанным синдромом, медиана возраста составила 24,9 года, а в 22% и 41% случаев развитие ЗНО имело место в период до 5 и до 18 лет соответственно [15]. При этом авторы отмечают отличия в возрасте дебюта опухоли также в зависимости от конкретного типа мутации *TP53* [15]. Характерные (помимо ключевых) для hTP53rc типы опухолей и их частота встречаемости представлены в таблице 5 [10].

Распространенность случаев и характер ЗНО в структуре hTP53rc варьирует в зависимости от возраста, что подтверждает наличие ткане- и возраст-специфичных эффектов, в том числе обусловленных особенностями мутаций гена *TP53* и степенью их пенетрантности. Таким образом, следует выделять 3 возрастные категории пациентов с hTP53rc для планирования программ мониторинга (таблица 6) [25]. Интересно отметить, что в детском

периоде наличие hTP53rc ассоциировано с развитием таких типов рака, которые редки в общей популяции, в то время как в раннем взрослом возрасте увеличивается риск ЗНО, встречающихся и как спорадические. В позднем взрослом периоде риск развития ЗНО минимален [25].

Герминальные варианты гена *TP53* имеют значимо больший риск развития второй первичной опухоли, выявляемой более чем у 40% носителей патогенных вариантов, которые часто развиваются после предшествующего лучевого и/или химиотерапевтического лечения, что определяет необходимость диагностики НОС перед началом специфической терапии.

Для определения тактики мониторинга ЗНО у пациентов с hTP53rc существенное значение будет иметь и конкретный патогенный вариант гена *TP53*. Так, семьям с наследованием доминантно-негативных миссенс-мутаций следует рекомендовать ежегодное обследование, начиная с рождения. В случаях же выявления менее злокачественных типов мутаций, которые обуславливают развитие ЗНО во взрослом возрасте, началом диагностики могут быть более поздние сроки [15].

Рекомендации по наблюдению пациентов с hTP53rc можно разделить на 3 группы: 1) для паци-

ентов с уже имеющимися онкологическими заболеваниями, которым следует предложить тестирование на определение патогенных вариантов гена *TP53*; 2) пациенты с наличием семейного анамнеза – пресимптоматическое тестирование; 3) пациенты – носители патогенных вариантов гена *TP53*, которые должны находиться под мониторингом ЗНО [14].

Для пациентов с СЛФ нехарактерны какие-либо специфические клинические проявления или физические отклонения и симптомы заболевания будут лишь обусловлены развитием конкретных типов ЗНО, что определяет необходимость регулярного возраст-зависимого физикального обследования. Существует несколько программ скрининга ЗНО у пациентов с hTP53rc: протокол Торонто [26], австралийский протокол [27], рекомендации NCCN [28] и Американской ассоциации исследования рака [10]. Все эксперты подчеркивают необходимость индивидуального подхода и регулярного физикального осмотра в контексте потенциальных вариантов манифестации заболевания [10]. 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 [26]. На сегодняшний день одной

Таблица 5

Характерные для синдрома СЛФ типы ЗНО и их частота встречаемости [10, 24]

Table 5

Types of tumors associated with Li–Fraumeni syndrome (LFS) and their incidence rates [10, 14]

Тип ЗНО при СЛФ Type of tumor associated with LFS	Распространенность Incidence
РМЖ (пременопаузальный) BC (premenopausal)	27–31%
Мягкотканые саркомы Soft-tissue sarcomas	17–27%
Остеосаркома/ЗНО костей Osteosarcoma/bone tumors	13,4–16%
Опухоли ЦНС (карцинома сосудистого сплетения, МБ SHH, глиомы) Central nervous system tumors (Choroid plexus carcinoma, SHH subtype MB, gliomas)	9–14%
АКК ACC	6–13%
Гемобласты Hematologic malignancies	2–4%
Менее частые типы ЗНО (рак кожи, легких, яичников, желудочно-кишечного тракта, почек, щитовидной железы, нейробластома, миелодиспластический синдром) Less frequent types of cancer (skin cancer, lung cancer, ovarian cancer, gastrointestinal cancer, renal cancer, thyroid cancer, neuroblastoma, myelodysplastic syndrome)	Нет данных No data

Таблица 6

Характерные ЗНО в структуре hTP53rc в зависимости от возраста пациентов [25]

Table 6

Typical types of cancer in hTP53rc carriers according to age [25]

Возрастная фаза, доля всех случаев ЗНО Age phase, percentage of all cancers	Характерные типы ЗНО (медиана возраста) Typical types of cancer (median age)
Период детского возраста (0–15 лет), 22% Childhood phase (0–15 years), 22%	Карцинома сосудистого сплетения, МБ, АКК, рабдомиосаркома, фибросаркома, остеосаркома, лейкоз (1–9 лет) Choroid plexus carcinoma, MB, ACC, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, leukemia (1–9 years)
Ранняя взрослая фаза (16–50 лет), 51% Early adulthood phase (16–50 years), 51%	РМЖ (45%, 33 года), остеосаркома, лейкоз, опухоли ЦНС (астроцитомы, глиобластома), колоректальный рак (4,5%, 38 лет), рак легкого (48 лет), саркомы мягких тканей (злокачественная фиброзная гистиоцитома – 31 год, липосаркома – 26 лет, лейомиосаркома – 44 года) Breast cancer (45%, 33 years), osteosarcoma, leukemia, central nervous system tumors (astrocytoma, glioblastoma), colorectal cancer (4.5%, 38 years), lung cancer (48 years), soft-tissue sarcomas (malignant fibrous histiocytoma – 31 years, liposarcoma – 26 years; leiomyosarcoma – 44 years)
Поздняя взрослая фаза (51–80 лет), 27% Late adulthood phase (51–80 years), 27%	Рак поджелудочной железы (53 года), рак простаты (62 года) Pancreatic cancer (53 years), prostate cancer (62 years)

из рекомендуемых программ наблюдения является основанная на рекомендациях протокола Торонто с модификациями (таблица 7) [10, 14].

Визуализирующие методы диагностики играют ключевую роль в наблюдении за пациентами с НОС, вместе с тем наибольшее внимание уделяется использованию методов без ионизирующего излучения, а именно МРТ. Принимая во внимание высокую вероятность мультифокального опухолевого поражения при СЛФ, очевидны преимущества использования МРТ всего тела над МРТ одной конкретной зоны за счет широкого анатомического охвата. Возможно сочетание указанного метода с дополнительной фокусированной региональной МРТ, в частности головного и спинного мозга, конечностей или других органов в целях улучшения визуализации спорных неуточненных изменений и получения более точных данных [29]. Использование контрастного вещества (КВ) на основе гадолиния рекомендовано только при выполнении инициальной МРТ (при условии получения результатов, соответствующих норме) по причине накопления контраста в зубчатом ядре

и бледном шаре головного мозга, почках и костях, которое может сохраняться в течение длительного времени и последствия этого на сегодняшний день неизвестны [30, 31]. С осторожностью следует применять КВ у пациентов с подозрением на заболевание почек, аномалии почек/единственной почки и перед использованием рекомендовано определение скорости клубочковой фильтрации [29].

Важным аспектом при наблюдении пациентов с НОС является их психоэмоциональное состояние и ближайших родственников в связи с развитием тревожных расстройств и депрессии вследствие необходимости постоянного контроля за заболеванием, это особенно актуально в педиатрической практике [32]. Однако, по данным проведенного опроса, 84% членов семей с СЛФ отметили, что пребывание под наблюдением дает чувство контроля, а у 77% – наблюдение обеспечивает чувство безопасности [33].

Лечение онкологических заболеваний у пациентов с hTP53rc является сложной мультидисциплинарной задачей, в том числе ввиду отсутствия разработанных единых подходов. При выборе тактики

Таблица 7
Рекомендуемый скрининг ЗНО у пациентов с hTP53rc

Table 7
Screening guidelines for patients with hTP53rc

Диагностика Diagnostic examination	Периодичность Periodicity	Начало Age to start	Завершение Age to end	Комментарии Comments
Клиническое обследование, особое внимание к признакам вирилизации или раннего полового созревания; измерение артериального давления; у пациентов, получавших ЛТ, исключение базальноклеточной карциномы в зоне облучения Clinical examination with specific attention to signs of virilisation or early puberty; measurement of blood pressure; ruling out basal cell carcinomas within the radiotherapy field in patients who received radiotherapy	Каждые 6 мес Every 6 months	С рождения Birth	17 лет 17 years	
	Ежегодно Annually	18 лет 18 years	–	
Магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела без использования гадолиния Whole-body magnetic resonance imaging (MRI) without gadolinium enhancement	Ежегодно Annually	С рождения Birth	–	Высокий риск рака, ассоциированного с TP53, или в случаях предшествующей химиотерапии/ЛТ High risk of TP53-associated cancer or in cases previously treated by chemotherapy or radiotherapy
МРТ головного мозга Brain MRI	Ежегодно Annually	С рождения Birth	18 лет 18 years	У детей МРТ головного мозга должна чередоваться с МРТ всего тела, тем самым визуализация головного мозга будет выполняться каждые 6 мес In children, brain MRI should alternate with whole-body MRI, so that the brain is imaged every 6 months
		18 лет 18 years	50 лет 50 years	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости Abdominal ultrasound	Каждые 6 мес Every 6 months	С рождения Birth	18 лет 18 years	
Экскреция гормонов с мочой Measurement of urine steroids	Каждые 6 мес Every 6 months	С рождения Birth	18 лет 18 years	Когда ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволяет в требуемом объеме визуализировать надпочечники When abdominal ultrasound does not allow a proper imaging of the adrenal glands
МРТ молочных желез Breast MRI	Ежегодно Annually	20 лет 20 years	65 лет 65 years	
Колоноскопия Colonoscopy	Каждые 5 лет Every 5 years	18 лет 18 years	–	В случаях проведения ЛТ на брюшную полость по поводу предшествующего ЗНО или при наличии семейного анамнеза колоректальных опухолей Only if the carrier received abdominal radiotherapy for the treatment of a previous cancer or if there is a familial history of colorectal tumors

лечения необходимо соотносить потенциальную пользу от проведенной ЛТ и высокую вероятность возникновения вторых опухолей, развитие которых в зоне облучения, согласно статистическим данным, составляет ~30%, при этом сроки развития варьируют от 2 до 26 лет после завершения лечения [15]. Также, принимая во внимание вероятность повышенной токсичности при применении стандартных доз противоопухолевой терапии, у пациентов данной группы следует избегать использования как ЛТ, так и гено-токсической химиотерапии, а в ряде случаев отдавать предпочтение хирургическим методам лечения [14]. Однако ряд ЗНО в рамках hTP53гс будут иметь резистентность к химиолучевой, гормоно- и иммунотерапии, определяя необходимость выбора более агрессивных подходов [16]. Минимизации патологической радиочувствительности можно достичь за счет уменьшения объемов облучения с использованием протонной ЛТ, а также путем использования неинвазивных диагностических исследований, минимального рассеянного излучения и пристального физикального мониторинга [34].

Медуллобластома при hTP53гс: клинические особенности, лечение, исходы

МБ является одной из самых распространенных опухолей ЦНС, составляя ~2,0–5,8 случая на 1 000 000 населения в год [9, 35, 36]. Пики заболеваемости приходятся на возраст 3–4 года и 5–9 лет, при этом ~75% случаев диагностируются в возрасте до 10 лет. У мальчиков МБ регистрируется в 1,7 раза чаще, чем у девочек [37]. Клиническое поведение и прогноз для МБ зависят в первую очередь от молекулярно-генетических особенностей опухоли, определяемых дисрегуляцией отдельных сигнальных путей и характерными генетическими альтерациями (соматические, герминальные), что было положено в основу классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г. [38, 39]. В 10–16% случаев МБ регистрируются соматические мутации в гене *TP53*, которые чаще встречаются в группе SHN (21%), особенно в подгруппах SHN α или SHN-3 и чаще в детской популяции (27%), чем у младенцев или взрослых. Реже соматические мутации *TP53* регистрируются в группе WNT (15%) и вовсе нехарактерны для МБ групп 3 и 4 (0% и 0,8% соответственно) [40]. Частота случаев наследственных или *de novo* конституциональных мутаций при МБ SHN находится в пределах 33–56%, и, как и при других типах рака, встречаются почти исключительно в ДНК-связывающем домене [40]. Утрата функции белка p53 приводит к более высокой мутационной нагрузке, более частым случаям хромотрипсиса (одномоментное катастрофическое генетическое событие), приводящее к массивным хромосомным

перестройкам [22]. Присутствие мутации в гене *TP53* (соматической, герминальной) оказывает негативное влияние на ВБП и ОВ при МБ, особенно в группе SHN (5-летняя ОВ: $41 \pm 9\%$ vs $81 \pm 5\%$) [27, 33], что отмечено и в представленном нами анализе. В ретроспективном мультицентровом исследовании A. Kolodziejczak и соавт. продемонстрировано, что на исход заболевания не оказали влияния стадия болезни, наличие остаточной опухоли и интенсивность режимов химиотерапии, в то время как послеоперационная ЛТ как фактор, обеспечивающий контроль роста первичной опухоли, способствовала улучшению показателей ВБП и ОВ. Кумулятивная 2-летняя летальность, ассоциированная с прогрессированием МБ, составила 63%, а кумулятивная частота развития последующих опухолей вариабельных гистологических вариантов за указанный период времени – 6%, что определило плохой прогноз для отдаленной выживаемости [9]. Следует еще раз подчеркнуть необходимость учитывать соотношение риска и пользы при принятии решения о тактике лечения и помнить, что применение интенсивной химиотерапии может оказывать дополнительный мутагенный эффект, повышая вероятность развития последующих ЗНО [9]. Интересно отметить, что несмотря на существующие строгие ограничения по применению ЛТ при многих ЗНО в рамках синдрома hTP53гс ввиду связи с развитием радиоиндуцированных опухолей [41, 42] у пациентов с МБ данный метод определяет значимо лучшие исходы [9].

Не следует забывать о необходимости дифференциальной диагностики между развитием рецидива МБ и вторичным радиоиндуцированным ЗНО в зоне облучения, что требует выполнения биопсии (при наличии технической возможности) в целях гистологической верификации $\pm$ молекулярно-генетическая верификация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на относительную редкость генетического синдрома hTP53гс, очевидна важность осведомленности врачей всех профилей об особенностях клинического течения и подходов к наблюдению пациентов указанной когорты. Настороженность врачей первичного звена здравоохранения, детских онкологов в отношении семейного онкологического анамнеза будет способствовать своевременному использованию генетических тестов на наследственные мутации. Несмотря на то, что прогноз для жизни напрямую ассоциирован с патогенным вариантом гена *TP53*, возрастом дебюта заболевания и фенотипом ЗНО у каждого конкретного пациента, их раннее выявление путем соблюдения программ скрининга и применение щадящих методов терапии будут

способствовать улучшению исходов и продолжительности жизни больных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках реализации научного проекта по соглашению №075-15-2024-631 от 14.06.2024.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Dinikina Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
Zheludkova O.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>
Maizenger P.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6708-7505>
Nikitina I.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>
Bez'yazychnaja I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4071-5468>
Radulesku G.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7276-9976>
Leonova I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>
Kosenkova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>
Obraztsova G.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3115-5091>
Bashnina E.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>
Belogurova M.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Литература / References

1. Nguyen T.M.K., Behnert A., Pietsch T., Vokuhl C., Kratz C.P. Proportion of children with cancer that have an indication for genetic counseling and testing based on the cancer type irrespective of other features. *Fam Cancer* 2021; 20 (4): 273–7. DOI: 10.1007/s10689-021-00234-4
2. Ripperger T., Bielack S.S., Borkhardt A., Brecht I.B., Burkhardt B., Calaminus G., et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017; 173 (4):1017–37. DOI: 10.1002/ajmg.a.38142
3. [Electronic resource] Siegel S. Childhood Cancer Statistics. CureSearch for Children's Cancer. URL: <https://curesearch.org/> (2020). (accessed 19.06.2024).
4. Kuhlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 987–97. DOI: 10.1007/s00431-015-2565-x
5. Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах. *Практическая онкология* 2014; 15 (3): 101–6. [Imyanitov E.N. Fundamental understanding of hereditary cancer syndromes. *Practical Oncology* 2014; 15 (3): 101–6. (In Russ.)].
6. Jongmans M.C., Loeffen J.L., Waanders E., Hoogerbrugge P.M., Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Hoogerbrugge N. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet* 2016; 59 (3): 116–25. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.01.008
7. Soussi T., Kato S., Levy P.P., Ishioka C. Reassessment of the *TP53* mutation database in human disease by data mining with a library of *TP53* missense mutations. *Hum Mutat* 2005; 25 (1): 6–17. DOI: 10.1002/humu.20114
8. Birch J.M., Hartley A.L., Tricker K.J., Prosser J., Condie A., Kelsey A.M., et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *p53* gene among 21 Li–Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54 (5): 1298–304.
9. Kolodziejczak A.S., Guerrini-Rousseau L., Planchon J.M., Ecker J., Selt F., Mynarek M., et al. Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li–Fraumeni syndrome. *Neuro Oncol* 2023; 25 (12): 2273–86. DOI: 10.1093/neuro-onc/noad114
10. Kratz C.P., Achatz M.I., Brugières L., Frebourg T., Garber J.E., Greer M.C., et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li–Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (11): e38–45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408
11. Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747–52.
12. Li F.P., Fraumeni J.F. Jr, 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: 5358–62.
13. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F. Jr, Nelson C.E., Kim D.H., et al. Germ line *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250 (4985): 1233–8. DOI: 10.1126/science.1978757
14. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C., Magenheimer R., Evans D.G.; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1379–86. DOI: 10.1038/s41431-020-0638-4
15. 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
16. Степанов И.А., Васильева Е.В., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Особенности наследственного *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома. *Вопросы онкологии* 2022; 68 (2): 140–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-140-148 [Stepanov I.A., Vasilyeva E.V., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Features of heritable *TP53*-related cancer syndrome. *Problems in Oncology* 2022; 68 (2): 140–8. (In Russ.)].
17. Aubrey B.J., Strasser A., Kelly G.L. Tumor-Suppressor Functions of the *TP53* Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6 (5): a026062. DOI: 10.1101/cshperspect.a026062
18. Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N., Ohgaki H., Kleihues P., Hainaut P., Eeles R.A. Li–Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res* 2003; 63 (20): 6643–50.

19. Fortuno C., Lee K., Olivier M., Pesaran T., Mai P.L., de Andrade K.C., et al.; ClinGen TP53 Variant Curation Expert Panel. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53 variants. *Hum Mutat* 2021; 42 (3): 223–36. DOI: 10.1002/humu.24152
20. 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. DOI: 10.1038/ng.2532
21. Qian M., Cao X., Devidas M., Yang W., Cheng C., Dai Y., et al. TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol* 2018; 36 (6): 591–9. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5215
22. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S., et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 785–98. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0
23. Eeles R.A. Germline Mutations in the TP53 Gene in Breast and Other Cancers. Thesis. Institute of Cancer Research. University of London; 2000.
24. Carta R., Del Baldo G., Miele E., Po A., Besharat Z.M., Nazio F., et al. Cancer Predisposition Syndromes and Medulloblastoma in the Molecular Era. *Front Oncol* 2020; 10: 566822. DOI: 10.3389/fonc.2020.566822
25. Amadou A., Achatz M.I.W., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2018; 30 (1): 23–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000423
26. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70119-X
27. Ballinger M.L., Mitchell G., Thomas D.M. Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations. *Curr Opin Oncol* 2015; 27 (4): 332–7. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000200
28. Daly M.B., Pal T., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M., et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19 (1): 77–102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
29. Greer M.C., Voss S.D., States L.J. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (11): e6–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0515
30. Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270: 834–41. DOI: 10.1148/radiol.13131669
31. Hu H.H., Pokorney A., Towbin R.B., Miller J.H. Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams. *Pediatr Radiol* 2016; 46: 1590–8. DOI: 10.1007/s00247-016-3646-3
32. Gopie J.P., Vasen H.F., Tibben A. Surveillance for hereditary cancer: does the benefit outweigh the psychological burden?—A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83 (3): 329–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.01.004
33. Lammens C.R., Aaronson N.K., Wagner A., Sijmons R.H., Ausems M.G., Vriends A.H., et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18): 3008–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2112
34. Thariat J., Chevalier F., Orbach D., Ollivier L., Marcy P.Y., Corradini N., et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Lancet Oncol* 2021; 22 (12): e562–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00425-3
35. Johnson K.J., Cullen J., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Langer C.E., Turner M.C., et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 (12): 2716–36. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0207
36. Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 2015; 17 Suppl 4 (Suppl 4): iv1–62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
37. [Electronic resource] Medulloblastoma Statistics. URL: <https://medulloblastoma.org/medulloblastoma-statistics/>. (accessed 19.06.2024).
38. Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T., et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017; 547 (7663): 311–7. DOI: 10.1038/nature22973
39. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 23 (8): 1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
40. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (23): 2927–35. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5052
41. Le A.N., Harton J., Desai H., Powers J., Zelle K., Bradbury A.R., et al. Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 181 (1): 181–8. DOI: 10.1007/s10549-020-05612-7
42. Hendrickson P.G., Luo Y., Kohlmann W., Schiffman J., Maese L., Bishop A.J., et al. Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. *Cancer Med* 2020; 9 (21): 7954–63. DOI: 10.1002/cam4.3427