

DOI: <https://doi.org/10.24287/j.995>

EDN:

Синдромы предрасположенности к опухолям у пациентов с медуллобластомой группы SHH

М.М. Колдашева, Л.И. Папуша, Е.А.Сальникова, А.Е. Друй, М.А. Курникова, Г.А. Новичкова, Н.С Грачев, Л.А.Ясько

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Медуллобластомы подгруппы SHH (МБ SHH) составляют 25-30% от всех медуллобластом и связаны с аберрантным активированием сигнального внутриклеточного пути SHH. Частота встречаемости синдромов предрасположенности к опухолям (СПО) у пациентов с МБ подгруппы SHH составляет порядка 20% и это самый высокий показатель среди остальных молекулярно-генетических подгрупп МБ. Кроме того, в пределах одной подгруппы отмечается выраженная молекулярно-генетическая гетерогенность, что в свою очередь обуславливает разные показатели выживаемости и прогноз.

Цель. Проанализировать клинические, молекулярно-генетические характеристики синдромов предрасположенности к опухолям у пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании за период с 2018 по 2024 гг. собрана когорта из 40 пациентов с МБ SHH в возрасте от 0 до 18 лет, которым проводилась молекулярно-генетическая диагностика в

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева». Определение подгруппы МБ выполнялось с использованием технологии NanoString. Для выявления герминальных мутаций ДНК, выделенная из периферической крови, была исследована с помощью методов: секвенирования нового поколения (Next-generation sequencing), полногеномного секвенирования (Whole Genome Sequencing); секвенирования по Сэнгеру, метода мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Выявление амплификация генов *MYC* и *NMYC* проводилось методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с помощью пакета R версия 4.4.2. Общая выживаемость (ОВ) оценена по методу Каплана-Мейера, а кумулятивная частота развития вторичной опухоли (КЧР) по методу конкурирующих рисков. Для расчета ОВ использовалось время от даты диагноза до смерти, для КЧР – время от даты диагноза до развития вторичной опухоли, при этом конкурирующим событием считалась смерть.

Результаты. Установлено, что у 15 пациентов из 40 были выявлены СПО. Синдром Горлина диагностирован у 7 человек, синдром Ли-Фраумени у 4-х, по одному пациенту с синдромом Линча и НФ1, а также один пациент с мутацией в гене *ELP1*, сочетание двух синдромов (Горлина и Линча) было выявлено у одного ребенка. Частота встречаемости СПО в проанализированной когорте из 40 человек составила 37,5 %. Живы 13 человек, умерли 2-е пациентов. Общая 4-х летняя выживаемость составила 93% [95% ДИ 82 – 100%] Вторичная опухоль развилась у 4 пациентов. 4-х летняя кумулятивная частота развития вторичной опухоли составила 31% [95% ДИ 6.4 – 61%]. Все пациенты, развившие вторичную опухоль, получали лучевую терапию.

Заключение. При выявлении МБ SHH важно проводить молекулярно-генетическое исследование на синдромы предрасположенности к

опухолям, учитывая высокую частоту их встречаемости среди пациентов с данной молекулярной подгруппой МБ. Полученные данные помогут оптимизировать терапию (не проводить лучевую терапию детям младшего возраста при наличии подтвержденного синдрома Горлина), а также спрогнозировать течение заболевания. Кроме того, генетическое исследование необходимо для катамнестического наблюдения за такими пациентами в последующем и консультирования родителей пациента в связи с семейными формами описанных синдромов.

Ключевые слова: медуллобластома, синдромы предрасположенности к опухолям, синдром Горлина, синдром Ли-Фраумени.

Для корреспонденции:

Колдашева Марина Михайловна, врач детский онколог отделения нейроонкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: marina.koldasheva@fccho-moscow.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Колдашева М.М., Папуша Л.И., Сальникова Е.А., Друй А.Е., Курникова М.А., Новичкова Г.А., Грачев Н.С., Ясько Л.А.

Синдромы предрасположенности к опухолям у пациентов с медуллобластомой группы SHH // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.995>

Поступила: 07.08.2025

Принята к печати: 09.09.2025

DOI: <https://doi.org/10.24287/j.995>

EDN:

Tumor predisposition syndromes in patients with SHH group medulloblastoma

M.M.Koldasheva, L.I.Papusha, E.A.Salnikova, A.E.Druy, M.A.Kournikova, G.A.Novichkova, Grachev N.S, L.A.Yasko

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Moscow

ABSTRACT

Background. Medulloblastomas of the SHH subgroup (MB SHH) account for 25-30% of all medulloblastomas and are associated with aberrant activation of the intracellular SHH signaling pathway. The incidence of tumor predisposition syndromes (PDF) in patients with MB of the SHH subgroup is about 20%, and this is the highest rate among the other molecular genetic subgroups of MB. In addition, pronounced molecular genetic heterogeneity is noted within the same subgroup, which in turn causes different survival rates and prognosis.

Objective: to analyze the clinical, molecular, and genetic characteristics of tumor predisposition syndromes in patients with SHH subgroup medulloblastoma.

Materials and methods. In a retrospective study for the period from 2018 to 2024, a cohort of 40 patients with MB SHH aged 0 to 18 years who underwent molecular genetic diagnostics at the D.Rogachev National Research Medical Center. The MB subgroup was determined using NanoString technology. To identify germinal mutations, DNA isolated from peripheral blood was examined using the following methods: Next-generation sequencing, whole Genome

Sequencing; Sanger sequencing, a method of multiplex ligase-dependent probe amplification (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). The amplification of the MYC and NMYC genes was carried out by the method of fluorescent in situ hybridization (FISH). Statistical processing and analysis of the data obtained were carried out using the R package version 4.4.2. Overall survival (S) was estimated using the Kaplan-Meier method, and the cumulative incidence of secondary tumor (CRC) was estimated using the competing risk method. To calculate the OS, the time from the date of diagnosis to death was used, for KCR, the time from the date of diagnosis to the development of a secondary tumor, while death was considered a competing event.

Results. 15 out of 40 patients were diagnosed with SPD. Gorlin syndrome was diagnosed in 7 people, Li-Fraumeni syndrome in 4, one patient with Lynch syndrome and NF1, as well as one patient with a mutation in the ELP1 gene, a combination of two syndromes (Gorlin and Lynch) was detected in one child. The incidence of PDF in the analyzed cohort of 40 people was 37.5%. 13 people are alive, 2 patients have died. The overall 4-year survival rate was 93% [95% CI 82-100%]. A secondary tumor developed in 4 patients. The 4-year cumulative incidence of secondary tumor development was 31% [95% CI 6.4 – 61%]. All patients who developed a secondary tumor received radiation therapy.

Conclusion. When detecting MB SHH, it is important to conduct a molecular genetic study for tumor predisposition syndromes, given the high frequency of their occurrence among patients with this molecular subgroup of MB. The data obtained will help optimize therapy (avoid radiation therapy for young children with confirmed Gorlin syndrome), as well as predict the course of the disease. In addition, a genetic study is necessary for follow-up follow-up of such patients and for counseling the patient's parents in connection with the familial forms of the described syndromes.

KEYWORDS: medulloblastoma, tumor predisposition syndromes, Gorlin syndrome, Li-Fraumeni syndrome

FOR CORRESPONDENCE:

Marina M. Koldasheva, Pediatric Oncologist, Department of Neuro-Oncology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology. Address: 1, Zamora Mashela Str., Moscow, GSP-71, Russia, 117997. E-mail: marina.koldasheva@fccho-moscow.ru

To cite this article: Koldasheva MM, Papusha LI, Salnikova EA, Druy AE, Kournikova MA, Novichkova GA, Grachev NS, Yasko LA. Tumor predisposition syndromes in patients with SHH group medulloblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2025;24(3):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.995>

Received: 07.08.2025

Accepted: 09.09.2025

FOR PRINT

ВВЕДЕНИЕ

Медуллобластома (МБ) является распространенной эмбриональной злокачественной опухолью центральной нервной системы у детей, составляя около 60% всех интракраниальных эмбриональных опухолей детского возраста [1]. Консенсусная конференция в Бостоне (США) в 2010 г. определила 4 молекулярно – генетические подгруппы МБ (WNT, SHH, Группа 3 и Группа 4), каждая из которых имеет различные молекулярно-генетические профили, биологическое поведение, ответ на терапию и исходы, что в дальнейшем нашло свое отражение в актуальной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021г. Развитие МБ SHH связано с aberrациями в генах одноименного сигнального пути: *PTCH1*, *SMO* и *SUFU*, а также с амплификацией генов *MYCN* и *GLI2* и характеризуется несбалансированными генетическими aberrациями – дупликацией длинного плеча хромосомы 3 (3q gain) и делецией длинного плеча хромосомы 9 (9q loss) [рисунок 1].

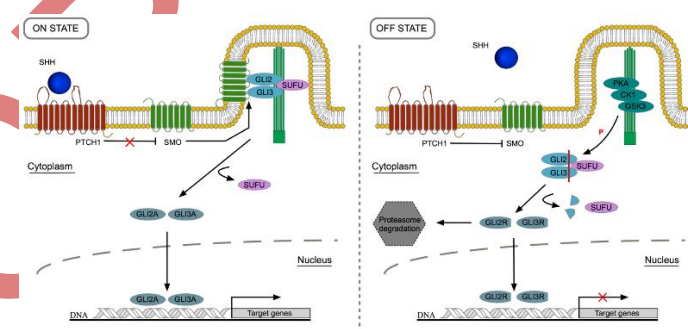


Рисунок 1. Ключевой момент патогенеза МБ подгруппы SHH - гиперактивация внутриклеточного сигнального пути SHH [2].

Figure 1. The key moment of the pathogenesis of МБ of the SHH subgroup is hyperactivation of the intracellular SHH signaling pathway [2].

Мутации в генах *PTCH1*, *SMO*, *SUFU* чаще встречаются у детей первых 3-х лет жизни, *TP53* – у детей старшего возраста, в генах *TERT*,

DDX3X и сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR*, встречаются исключительно у взрослых пациентов [3-5].

При МБ SHH высокая частота встречаемости синдромов предрасположенности к опухолям (СПО), она составляет около 14–20% (2). Наиболее часто встречающимися являются синдром Горлина и синдром Ли-Фраумени. Однако, в литературе описаны новые гены, ПГВ в которых предрасполагающие к МБ (*ELP1* и *GPR161*), имеющие клиническое значение, влияющие на течение заболевания и прогноз [таблица 1].

FOR PRINT

Таблица 1. Синдромов предрасположенности к опухолям у пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH [6]

Table 1. Tumor predisposition syndromes in patients with SHH subgroup medulloblastoma [6]

Ген	Встречаемость среди МБ (%)	Медиана возраста (года)	Гистологический тип МБ	5-летняя ОБ (%)
<i>PTCH1</i>	<2–4.5	2	ДМБ, МБ с экстенсивной нодулярностью	85
<i>SUFU</i>	2–33	2	ДМБ, МБ с экстенсивной нодулярностью	85
<i>TP53</i>	1	9.8	Крупноклеточный анапластический, классический	27
<i>GPR161</i>	<1–3.4	1.5	неизвестно	неизвестно
<i>ELP1</i>	15	6.5	Десмопластический/нодулярный	92

Примечание. МБ-медуллобластома, ДМБ-десмопластический гистологический вариант, ОБ-общая выживаемость

Синдром Горлина (синдром невоидной базальноклеточной карциномы, синдром базальноклеточных невусов) — генетически детерминированный полиорганный синдром, наследуемый по аутосомно — доминантному типу с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью. Частота встречаемости составляет 1 случай на 30000 новорожденных [7]. Заболевание обусловлено герминальными мутациями в генах *PTCH1* и *SUFU*. Мутации в гене *PTCH1* выявляются в 70-80% случаев, могут быть унаследованы, в 50% — возникают *de novo*. В 1993 году были установлены основные (большие) и второстепенные (малые) критерии диагностики синдрома.

К большим критериям отнесены: множественная базальноклеточная карцинома (БКК) или единичная возникшая до 20 лет, одонтогенные кератинизирующие кисты челюсти, кальцификация серпа головного мозга, точечные пигментированные углубления на ладонях и подошвах, расщепление или сращивание ребер, синдром Горлина у родственников первой линии родства [7].

К малым критериям отнесены: медуллобластома, макроцефалия, расщепление губы и/или неба, выступы лобной кости, гипертелоризм, костные аномалии (болезнь Шпренгеля, деформация грудной клетки, синдактилия), аномалии турецкого седла, тел позвонков, костей, фиброма яичника [7].

Клинически синдром Горлина считается подтвержденным при наличии двух больших диагностических критериев или одного большого и двух малых либо при наличии герминальной мутации в одном из генов (*PTCH1* или *SUFU*).

Мутации в гене *SUFU* встречаются гораздо реже (до 5%), имеют неполную пенетрантность, у пациентов могут отсутствовать клинические признаки синдрома Горлина, основным спектром опухолей является

медуллобластома (в дебюте 100% случаев) и менингиома. Согласно зарубежным данным, в 2021 году была проанализирована когорта из 16 пациентов с синдромом Горлина и МБ SHH. Было показано, что общая выживаемость достаточно высокая и составляет до 90% у пациентов с мутацией в гене *PTCH1* и до 100% у пациентов с мутацией в гене *SUFU*, однако, выживаемость без прогрессии значительно отличается в зависимости от мутационного статуса – 90% *PTCH1* и 40% *SUFU* [8].

Стандартом терапии пациентов младшего возраста с МБ SHH является комбинированное лечение (хирургический этап и химиотерапия). Пациенты с синдромом Горлина предрасположены к развитию множественных базальноклеточных карцином и других радиоиндуцированных опухолей, таких как менингиома, эпендимомы и фибросаркома в облученных областях. По этой причине таких пациентов следует выявлять на ранней стадии, обращая внимание на особенности фенотипа ребенка и своевременно проводить молекулярно-генетическое исследование для подтверждения данного синдрома с целью оптимизации терапии (отказ от проведения лучевой терапии у пациентов младшего возраста).

Синдром Ли-Фраумени (СЛФ) или hTP53rc (наследственный синдром TP53-зависимых опухолей) – редкий генетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, с частотой встречаемости от 1 случая на 500 человек до 1 на 20000 человек, вызываемый мутациями в гене *TP53* [9,10]. Большая часть мутаций унаследована, в 10-15% генетический вариант возникает *de novo*. Данный ген имеет важнейшее протективное значение — через регуляцию ряда клеточных процессов он реализует свою антионкогенную роль. Причем, не имея тканевой специфичности, он является ключевым регулятором клеточного цикла в большинстве тканей [10].

Современные критерии постановки диагноза СЛФ (критерии Шомпре) включают данные семейного анамнеза и наличие опухолей из спектра специфичных для данного синдрома (пременопаузальный рак молочной железы, саркомы мягких тканей, остеосаркомы, опухоли головного мозга, преимущественно хориоидкарцинома, адренокортикальная карцинома). Дополнительно к вышеуказанным критериям подозревать наличие СЛФ следует у детей с медуллобластомой подгруппы SHN, с гиподиплоидным ОЛЛ, у пациентов с ОЛЛ, имеющих в рецидиве мутацию в *TP53*, пациентов с остеосаркомой челюсти [9,10].

Мутации в гене *TP53* как соматические, так и конституциональные чаще всего встречаются в подгруппе МБ SHN у пациентов старшего возраста и сопряжены с наихудшим прогнозом. В 2023 году группой исследователей был опубликован анализ ретроспективной когорты пациентов с МБ и СЛФ. За 35 лет наблюдения было выявлено 47 пациентов, показатели выживаемости как общей, так и бессобытийной крайне неудовлетворительны (ОВ – 23%, ВБП – 20%). Авторы отмечают, что прогноз лучше у пациентов, которые получили лучевую терапию, однако также описывают, что в последствии у этих пациентов риск развития вторичных опухолей выше, чем в не облученной когорте [9].

Мутации в генах *ELP1* и *GPR161* у пациентов с МБ SHN встречаются гораздо реже. МБ с мутацией в гене *ELP1*, по-видимому, не отличаются от спорадической МБ SHN с точки зрения клинических особенностей, течения заболевания и прогноза [11,12]. Популяционная частота развития МБ, ассоциированной с мутацией в гене *GPR161*, также представляется крайне низкой (0.0962%), однако, недавние исследования показали связь мутации в гене *GPR161* и развития МБ подгруппы SHN, а некоторые фенотипические признаки характерные для синдрома Горлина

у таких пациентов, стали основанием для предположения влияния данного гена в патогенезе формирования СПО [13,14].

Целью данной работы является анализ клинических, молекулярно-генетических характеристик синдромов предрасположенности к опухолям у пациентов с медуллобластомой подгруппы SHN.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании за период с 2018 по 2024 гг собрана когорта из 40 пациентов с МБ SHN в возрасте от 0 до 18 лет, которым проводилась молекулярно-генетическая диагностика в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева». Проводился референс биоматериала с целью установления гистологического типа опухоли. Определение подгруппы МБ выполнялось с использованием технологии NanoString. Для выявления герминальных мутаций ДНК, выделенная из периферической крови, была исследована с помощью следующих методов: секвенирования нового поколения (Next-generation sequencing), полногеномного секвенирования (Whole Genome Sequencing); секвенирования по Сэнгеру, метода мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Выявление амплификация генов *MYC* и *NMYC* проводилось методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Данное исследование не требовало одобрения локального этического комитета в связи с тем, что проанализированные данные не содержали персонализированную информацию. Было получено согласие на исследование периферической крови на СПО и публикацию данных.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с помощью пакета R версия 4.4.2. Общая выживаемость (ОВ) оценена по методу Каплана-Мейера, а кумулятивная частота развития вторичной опухоли (КЧР) по методу конкурирующих рисков. Для расчета ОВ использовалось время от даты диагноза до смерти, для КЧР – время от

даты диагноза до развития вторичной опухоли, при этом конкурирующим событием считалась смерть. Данные были цензурированы на момент последнего наблюдения.

Всем пациентам проводили терапию по различным версиям протокола НІТ. Большинству детей младшего возраста независимо от наличия метастазов проводили только химиотерапию в режиме SKK, предусматривающем как системное, так и интравентрикулярное введение метотрексата. Пациентам старшего возраста проводили лучевую терапию: краниоспинальное облучение (КСО) с бустом на область задней черепной ямки (ЗЧЯ) с последующей поддерживающей химиотерапией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошло 40 человек с МБ SHH за период с 2018 по 2024 гг в НМИЦ ДГОИ им.Д.Рогачева. Периферическая кровь у всех была исследована на наличие герминальных мутаций в генах, ассоциированных с СПО и у 15 пациентов они были выявлены. Синдром Горлина диагностирован у 7 человек, синдром Ли-Фраумени у 4-х, по одному пациенту с синдромом Линча и НФ1, а также один пациент с мутацией в гене *ELP1*, сочетание двух синдромов (Горлина и Линча) было выявлено у одного ребенка [рисунок 2]. Таким образом, частота встречаемости СПО в проанализированной когорте из 40 человек составила 37,5 %. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза - 2г.8 мес. Соотношение мальчиков и девочек – 2:3 соответственно.

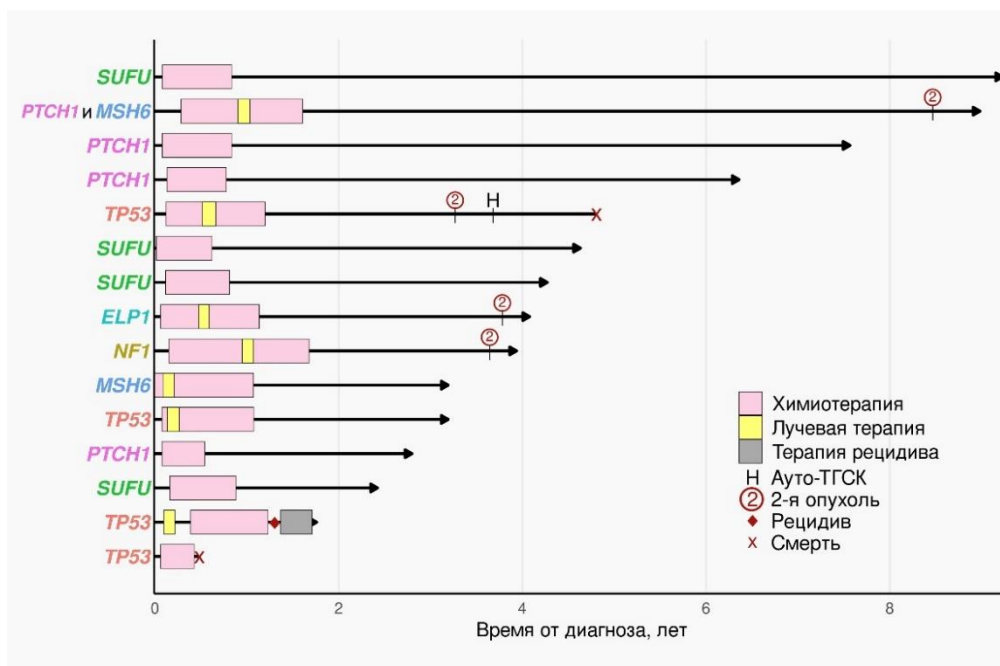


Рисунок 2. Графическое изображение когорты пациентов с синдромом предрасположенности к опухолям, с указанием мутационного профиля, проведенного лечения и ответа на терапию.

Figure 2. Graphic representation of a cohort of patients with tumor predisposition syndrome, indicating the mutation profile, treatment performed and response to therapy.

Все пациенты получали терапию согласно протоколу HIT MED. Живы 13 человек, умерли 2-е пациентов (1 – от рефрактерного течения заболевания, 1- в связи с развитием вторичной опухоли). Общая 4-х летняя выживаемость составила 93% [95% ДИ 82 – 100%] [рисунок 3].

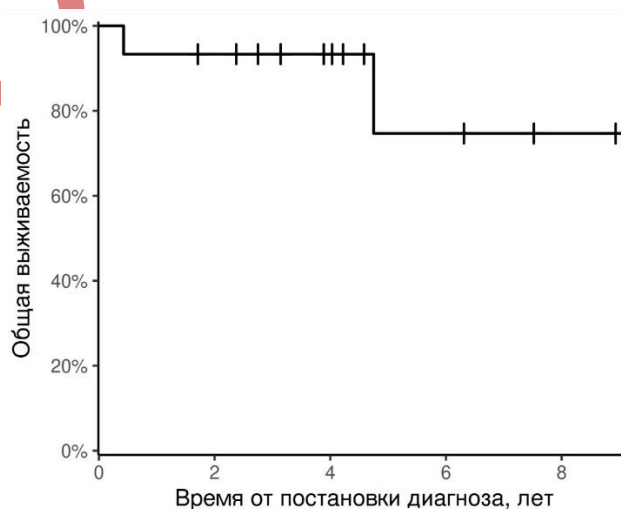


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH и синдромом предрасположенности к опухолям

Figure 3. Overall survival of patients with SHH subgroup medulloblastoma and tumor predisposition syndrome

Вторичная опухоль развилась у 4 пациентов: у ребенка с НФ1 типа (ex 30-36 del) – менингиома, у пациента, имевшего мутацию в гене *ELP1* (ex 1-35 del) – глиома высокой степени злокачественности, у ребенка с мутацией в гене *TP53* (с.524G>A p.(R175H)) – острый миелоидный лейкоз, у ребенка с мутацией в гене *PTCH1* (ex 17-23 del) – рак щитовидной железы. 4-х летняя кумулятивная частота развития вторичной опухоли составила 31% [95% ДИ 6.4 – 61%] [рисунок 4]. Все пациенты, развившие вторичную опухоль, получали лучевую терапию.

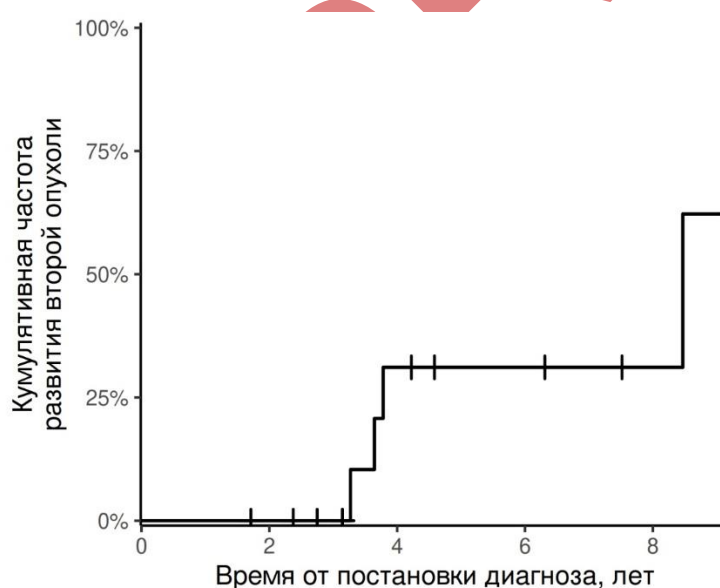


Рисунок 4. Кумулятивная частота развития вторичной опухоли у пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH и синдромом предрасположенности к опухолям.

Figure 4. Cumulative incidence of secondary tumor development in patients with SHH subgroup medulloblastoma and tumor predisposition syndrome.

Пациенты с синдромом Горлина преобладали в исследуемой когорте, практически у половины пациентов с СПО (у 7 из 15) были

выявлены герминальные мутации, характерные для данного синдрома. Соотношение мальчиков и девочек составило 2:5. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 1,2 года. Медуллобластома локализовалась преимущественно в гемисфере мозжечка и у 2-х пациентов был вовлечен IV желудочек и червь мозжечка. У пяти пациентов стадия заболевания была локализованная (M0), у одного – интракраниальное лептоменингеальное распространение (M2), у одного ребёнка отсутствовали данные об инициальном исследовании ликвора (Mx). У 4-х пациентов опухоль была удалена частично, у одного удалена тотально, в двух случаях степень резекции было трудно оценить ввиду несоблюдения тайминга визуализации (более 72 часов после проведенной операции). По результатам гистологического исследования десмопластический/нодулярный гистологический вариант верифицирован у двух пациентов, с экстенсивной нодулярностью у пяти.

Мутации в гене *PTCH1* (с.290dupA p.(N96Kfs*43), с.1160G>A p.(W387*), ex 10-12 del) выявлены у трех пациентов (2 девочки, 1 мальчик), в гене *SUFU* (с.708_711del p.(D237Cfs*29), с.895C>T p.(R299*), с.71dup p.(A25Gfs*), с.895C>T p.(R299*)) – у четырех (3 девочки и 1 мальчик). Семейная форма заболевания отмечалась в 4 случаях (у троих пациентов мутация унаследована от матери, у одного – от отца). На момент постановки диагноза МБ у всех детей отмечались превышение роста – весовых показателей (в пределах 99 перцентиля), макроцефалия (окружность головы в пределах 95 перцентиля), у одного ребенка присутствовали точечные пигментированные углубления на ладонях и подошвах. Наличие базальноклеточной карциномы, гистологически подтвержденных одонтогенных кератинизирующих кист челюсти, кальцификации серпа головного мозга в нашей когорте пациентов выявлено не было. Амплификации генов *MYC* и *NMYC* не было диагностировано.

К моменту написания статьи живы все семь пациентов без признаков заболевания.

В исследовании был выявлен мальчик, имеющий герминальные мутации в двух генах СПО: *PTCH1* (ex 17-23 del) и *MSH6* (c.3261del p.(F1088Lfs*)). Ребенку в 2,5 года был поставлен диагноз медуллобластома с экстенсивной нодулярностью. Ребенку проводилась химиотерапия в режиме SKK с последующей лучевой терапией и консолидирующими циклами поддерживающей терапии. С полным ответом на проведенную терапию, ребенок наблюдался в течение 7-и лет без признаков заболевания, однако, при плановой визуализации была обнаружена вторичная опухоль – рак щитовидной железы. Кроме того, при осмотре обращали на себя внимание множественные папилломы на теле, по результатам проведенной биопсии был подтвержден диагноз множественных базальноклеточных карцином. Ребенку была проведена тиреоидэктомия и в настоящий момент проводится наблюдение совместно с врачом дерматологом.

Герминальная мутация в гене *MSH6* (c.3261dup.(F1088Lfs*)) была выявлена еще у одного пациента. Наследственный анамнез не известен. МБ была локализованной и удалена радикально. По результатам гистологического исследования верифицирован классический гистологический вариант без амплификации генов семейства *MYC*. Пациент получал специфическую терапию согласно протоколу HIT MED: на первом этапе лучевую терапию (КСО 23.4 Гр с бустом на ложе опухоли до 54Гр) с последующими 8 курсами поддерживающей химиотерапии. Ребенок жив без признаков заболевания

Пациенты с синдромом Ли-Фраумени встречались реже, чем пациенты с синдромом Горлина. Из 15 пациентов с СПО у 4-х были выявлены герминальные мутации в *TP53* (c.524G>A p.(R175H), c.782+1G>C p.?, c.742C>T p.(R248W), c.713 G=A p.(Cys238Tyr)).

Соотношение мальчиков и девочек составило 1:3. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 7,95 лет. Опухоль локализовалась преимущественно в гемисфере мозжечка. У двух пациентов стадия заболевания была локализованная (M0), еще два пациента имели метастатическое распространение опухоли (M3). У двух детей опухоль была удалена частично, у двух других – тотально. По результатам гистологического исследования крупноклеточный/анapластический гистологический вариант и амплификации гена *NMYC* верифицированы у трех пациентов, десмопластический/нодулярный вариант с отсутствием амплификации *NMYC* у одного пациента. У одного ребенка мутация была унаследована от матери, у остальных – информация отсутствует.

Все пациенты получали специфическую терапию согласно протоколу HIT MED, включающую в себя на первом этапе лучевую терапию в объеме КСО с бустом на ложе удаленной опухоли, далее - поддерживающую химиотерапию. Один ребенок получал интенсивную индукцию ввиду малого возраста на момент постановки диагноза (2,8г), однако умер из-за рефрактерного течения заболевания и развившихся инфекционных осложнений на этапе интенсивной индукционной терапии. Еще один пациент погиб от развившейся вторичной опухоли (ОМЛ). Живы на текущий момент двое детей с СЛФ, один из которых получает лечение от рецидива заболевания.

У трех детей с МБ SHH были выявлены редкие варианты СПО такие как: НФ1 типа, *ELP1*-ассоциированная МБ, синдром Линча [таблица 2].

Пациент с НФ1 с рождения имел множественные пятна по типу «кофе с молоком». По результатам визуализации было выявлено массивное локализованное образование в гемисфере мозжечка. В 3,4 года проведена операция в объеме частичного удаления, по результатам гистологического заключения - медуллобластома десмопластический/нодулярный тип. Амплификации генов *MYC* и

NMYC не обнаружено. Профиль экспрессии генов соответствовал МБ SHH. По результатам исследования периферической крови была выявлена мутация в гене *NF1* (ex 30-36 del). Ребенку проводились циклы SKK по протоколу HIT MED, однако в связи с прогрессией заболевания (M2), следующим этапом было принято решение о проведении протонной лучевой терапии. По окончании лучевой терапии зафиксирован полный ответ и с консолидирующей целью проведено 4 курса поддерживающей химиотерапии. Ребенок жив без признаков рецидива заболевания, однако на контрольной визуализации выявлено вероятно вторичное новообразование в головном мозге. По рентгенологическим признакам (оболочечное образование в области крыла клиновидной кости) достоверно нельзя исключить менингиому. Проводится динамический мониторинг.

У ребенка с *ELP1*-ассоциированной МБ заболевание манифестировало с общемозговой симптоматики. По данным визуализации была выявлена массивная опухоль в гемисфере мозжечка, метастатическое поражение спинного мозга (M3). Проведено тотальное удаление образования мозжечка, по результатам гистологического исследования верифицирована медуллобластома десмопластический/нодулярный тип. Амплификации генов *MYC* и *NMYC* не выявлено. Проводились циклы SKK по протоколу HIT MED с последующей лучевой терапией (КСО 35.2 Гр + буст на ЗЧЯ до 55Гр) и 4-мя курсами поддерживающей химиотерапии. Ребенок находился без признаков заболевания в течение 2,5 лет. При плановой визуализации было выявлено образование в лобной доле, по результатам проведенной биопсии – глиома высокой степени злокачественности. Ребенок получил повторный курс локальной лучевой терапии и находится под динамическим наблюдением.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH и синдромом предрасположенности к опухолям

Table 2. General characteristics of patients with SHH subgroup medulloblastoma and tumor predisposition syndrome

Пол	Гистология	Стадия	Патогенный генетический вариант	Амплификация MYC, NMYC	Возраст манифестации	Локализация	Наследственность	Терапия	Исход
м	Десмопластический/ нодулярный	R0M0	<i>PTCH1</i> с.290dupA р.(N96Kfs*43)	нет	1.2 г.	Червь мозжечка и IV желудочек	De novo	SKK	Жив без признаков заболевания
д	С экстенсивной нодулярностью	R+M0	<i>PTCH1</i> с.1160G>A р.(W387*)	нет	1.3 г.	Гемисфера мозжечка	От матери	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания
д	С экстенсивной нодулярностью	R+M0	<i>SUFU</i> с.708_711del р.(D237Cfs*29)	нет	0.6 г.	Гемисфера мозжечка	От отца	SKK +mSKK	Жив без признаков заболевания
м	Крупноклеточный/ анапластический	R+M3	<i>TP53</i> с.524G>A р.(R175H)	NMYC	8 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	SKK +ЛТ (КСО 40+буст до 60 гр)	Умер. Вторичная опухоль (ОМЛ)
м	С	R+M2	<i>SUFU</i>	нет	0.7 г.	Червь мозжечка	От матери	SKK +mSKK	Жив без

Пол	Гистология	Стадия	Патогенный генетический вариант	Амплификация MYC, NMYC	Возраст манифестации	Локализация	Наследственность	Терапия	Исход
	экстенсивной нодулярностью		c.895C>Tp.(R299*)						признаков заболевания
д	Крупноклеточный/анапластический	R0M0	TP53 с.782+1G>C p?	NMYC	7.9 г.	Гемисфера мозжечка	От матери	ЛТ + 8 циклов ПХ	Жив без признаков заболевания
д	Десмопластический/нодулярный	R+M0	NF1 ex 30-36 del	нет	3.4 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	SKK +ЛТ (КСО35.2 +буст до 55Гр) + 4 цикла ПХ	Жив. Вторичная опухоль (менингиома)
м	С экстенсивной нодулярностью	R+M2	PTCH1 ex 17-23 del MSH6 с.3261del p.(F1088Lfs*)	нет	2.5 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	SKK +ЛТ (КСО24 +буст до 54.6Гр) + 4 цикла ПХ	Жив. Вторичная опухоль (раки щитовидной железы)
д	Крупноклеточный/анапластический	R+M3	TP53 с.742C>Tp.(R248W)	NMYC	2.8 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	Интенсивная индукция	Умер(рефрактерное течение)
м	Десмопластический	R0M3	ELP1	нет	5.5 г.	Гемисфера	Нет данных	SKK +ЛТ (КСО35.2+буст)	Жив. Вторичн

Пол	Гистология	Стадия	Патогенный генетический вариант	Амплификация MYC, NMYC	Возраст манифестации	Локализация	Наследственность	Терапия	Исход
	ский/ нодулярный		ex 1-35 del			мозжечка		т до 55Гр) + 4 цикла ПХ	ая опухоль (HGG)
м	Классический	R0M0	<i>MSH6</i> с.3261dup.(F1088Lfs*)	нет	16.7 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	ЛТ (КСО 23.4+ буст до 54Гр) + 8 циклов ПХ	Жив без признако в заболевания
д	Десмопластический/ нодулярный	RxMx	<i>SUFU</i> с.71dup p.(A25Gfs*)	нет	0.7 г.	IV желудочек	От матери	SKK +mSKK	Жив без признако в заболевания
д	Десмопластический/ нодулярный	R0M0	<i>TP53</i> с.713 G=A p.(Cys238Tyr)	нет	11.1 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	ЛТ (КСО 35,6 Гр +буст на 3ЧЯ до 55Гр)+ 8 циклов ПХТ	Жив (рецидив)
д	С экстенсивной нодулярностью	RxM0	<i>PTCH1</i> ex 10-12 del	нет	2.4 г.	Гемисфера мозжечка	Нет данных	SKK +mSKK	Жив без признако в заболевания
д	С экстенсивной нодулярностью	R+M0	<i>SUFU</i> с.895C>T p.(R299*)	нет	3.3 г.	Гемисфера мозжечка	<i>De novo</i>	SKK + mSKK	Жив без признако в заболевания

ОБСУЖДЕНИЕ

МБ SHN являются гетерогенной группой, которая отличается молекулярно-генетическими характеристиками, демографическими признаками, клиническим течением и прогнозом. Наличие мутаций, обуславливающих тот или иной синдром, определяет течение болезни. В исследуемой когорте частота встречаемости СПО при МБ SHN составила 37,5%. Пациенты с синдромом Горлина превалировали (46,6%). Мутации в генах *PTCH1* и *SUFU* отмечались у младенцев и детей в возрасте до 4-х лет, в то время как мутации в гене *TP53* – у детей старшего возраста. В нашей когорте пациентов в настоящий момент все живы и без признаков заболевания. Однако, в литературе встречаются данные, что при высокой ОВ у обеих групп, ВБП значительно отличается в зависимости от мутационного статуса и в 2 раза ниже у пациентов с мутацией *SUFU* [7].

У пациентов с синдромом Ли-Фраумени показатели выживаемости были ниже, из-за 2-х случаев смертельных исходов, которые были зафиксированы только в этой группе больных. Несмотря на небольшой размер собственной выборки (n=4), полученные данные ОВ совпадают с данными мировой литературы (9,10). Для пациентов с синдромом Ли-Фраумени и МБ SHN характерна амплификация гена семейства *MYC* и анапластический гистологический вариант МБ, а также агрессивное течение заболевания.

Обзор Carta et al. (2020) расширяет представление о СПО при МБ SHN, добавляя к классическим генам редкие варианты в генах *ELP1* и *GPR161*.

Герминальные мутации в *ELP1* обнаружены у 15% пациентов и ассоциируются преимущественно с десмопластическим/нодулярным вариантом МБ, для которого пятилетняя ОВ достигает 92 % [12]. *ELP1*, расположен в локусе 9q31.3, в 13 Мб от локуса *PTCH1* (9q22.3). Примечательно, что мутации в *ELP1* сочетаются с биаллельной инактивацией *PTCH1* в опухоли, это может свидетельствовать о влиянии

дефицита *ELP1* на предрасположенность к развитию опухолей в сочетании с конститутивной активацией сигнального пути SHH. В связи с тем, что клинически *ELP1*-ассоциированная МБ не отличается от спорадических случаев, а семейный анамнез позволяет предположить, что мутации в *ELP1* наследуются с низкой пенетрантностью, нет убедительных данных, позволяющих однозначно рекомендовать генетический скрининг на наличие мутаций *ELP1* пациентам с МБ SHH и членам их семей (14). Среди описываемых больных у пациента с *ELP1*-ассоциированной МБ развилась радиационно-индуцированная HGG. Léa Guerrini-Rousseau, et al. (2024) отмечают, что все вторичные опухоли у пациентов с мутациями в *ELP1* развивались в зоне облучения.

В нашей группе пациентов с СПО и МБ SHH не было выявлено герминальных мутаций в гене *GPR161*. Известно, что *GPR161*-ассоциированная МБ возникает преимущественно у детей до 2 лет. Клинические особенности, риск развития вторичных опухолей, необходимость динамического наблюдения не определены, необходимы дальнейшие исследования [13,14].

Редкий случай МБ SHH на фоне нейрофиброматоза 1 типа (НФ1) был выявлен у одного ребенка в нашей когорте. В научной литературе на сегодняшний момент описано 11 пациентов с НФ1 и МБ [15]. Механизм развития НФ1 связан с возникновением герминальных мутаций в гене *NF1*. Основной спектр опухолей ЦНС при НФ1 представлен преимущественно опухолями глиального ряда, а частота встречаемости медуллобластомы менее 1% [16]. При этом до сих пор не описано значимой клинко-патологической корреляции МБ SHH и НФ1 [15,16].

Пациенты с синдромом Линча и МБ встречаются казуистически редко. СЛ ассоциирован с гетерозиготными герминальными генетическими вариантами в генах *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6*. Манифестирует данный синдром преимущественно во взрослом возрасте. Наиболее часто при СЛ

развиваются колоректальный рак, опухоли ЖКТ, мочевыделительной и репродуктивной системы. Опухоли головного мозга встречаются от 2 до 8% [17]. В настоящий момент описано три пациента с МБ и СЛ [17]. В работе Zheng et al. (2025) описан пациент с МБ SHH, герминальной мутацией *MLH1*, соматической *MSH2* и высоким TMB (Tumor Mutational Burden). *Высокий TMB и MSI-H статус у пациента с синдромом Линча открывает возможности для таргетной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что может быть актуально для аналогичных случаев в нашей практике, особенно при рефрактерном течении заболевания.* В нашем исследовании выявлено 2 случая СЛ. Интересно, что у одного из детей, кроме генетического варианта в *MSH6*, была выявлена мутация в *PTCH1*. Данное явление описано как синдром мультилокусных аллельных наследственных неоплазий (*MINAS, multilocus inherited neoplasia alleles syndrome*) [18]. Частота встречаемости *MINAS* по данным литературы составляет около 0,2% [18,19]. По данным исследований пациенты с *MINAS* отличаются более ранним возрастом возникновения опухолей, высокой частотой множественных новообразований, по сравнению с носителями мутаций в одном гене СПО, и более тяжелым течением заболевания, что указывает на необходимость персонализированного наблюдения мультидисциплинарной командой специалистов.

Учитывая высокие риски развития вторичных опухолей, необходимо осуществлять динамическое наблюдение за пациентами с СПО [20,21]. Кумулятивная частота развития вторичной опухоли в нашем исследовании составила 31%. Пациенты, развившие вторичную опухоль, получали лучевую терапию. Кроме радиационно-индуцированных опухолей, у детей с СПО повышен риск развития множественных синхронных, метакронных первичных опухолей в течение жизни. Очевидно, что для синдромов с высокой пенетрантностью соблюдение протоколов скринингового наблюдения является критически важным, позволяя выявлять

новообразования на ранней стадии, повышая эффективность терапии и показатели выживаемости [21].

Носители мутаций в гене *SUFU* нуждаются в проведении МРТ головного мозга каждые 4 – 6 месяцев до возраста пяти лет, а затем в ежегодном МР-исследовании до наступления подросткового возраста. Для детей с генетическими вариантами в *PTCH1* МРТ головного мозга рекомендовано проводить при появлении клинических симптомов, при этом принимая во внимания риски развития базальноклеточной карциномы и одонтогенных кератокист, показаны осмотры дерматолога и стоматолога. Пациенты с СЛФ требуют более обширного наблюдения: ежегодного МРТ всего тела и головного мозга, УЗИ брюшной полости и лабораторного скрининга (ЛДГ и другие маркеры). Стоит отметить, что МРТ всего тела не взаимозаменяемо с МРТ головного мозга [20,21]. Носители *GPR161* и *ELP1*, чье течение обычно благоприятно, проходят ежегодные клинические осмотры и выполняют МРТ при неврологических изменениях, поскольку данные о риске вторичных опухолей для этих групп отсутствуют.

Таким образом, объединение наших клинических наблюдений с опубликованными данными позволяет расширить панель герминального тестирования, оптимизировать стратегию скрининга и наблюдения за пациентами с МБ SHH, что в перспективе поможет повысить выживаемость и улучшить качество жизни больных.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторами не был проведен расчет размера выборки, что следует отнести к ограничениям данной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выявлении МБ SHH важно проводить молекулярно-генетическое исследование на синдромы предрасположенности к опухолям, учитывая высокую частоту их встречаемости среди пациентов с данной молекулярной подгруппой МБ. Полученные данные помогут оптимизировать терапию (не

проводить лучевую терапию детям младшего возраста при наличии подтвержденного синдрома Горлина), а также спрогнозировать течение заболевания. Кроме того, генетическое исследование необходимо для катамнестического наблюдения за такими пациентами в последующем и консультирования родителей пациента в связи с семейными формами описанных синдромов.

Источники финансирования

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Funding source

This study did not have financial support from third-party organizations

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов

Колдашева М.М – сбор и анализ данных, источников литературы, написание текста рукописи; Папуша Л.И., Сальникова Е.А – внесение комментариев интеллектуального содержания; Друй А.Е – разработка дизайна и концепции исследования, внесение комментариев интеллектуального содержания; Курникова М.А – сбор и анализ данных; Новичкова Г.А – разработка дизайна и концепции исследования, внесение комментариев интеллектуального содержания; Ясько Л.А – разработка дизайна и концепции исследования, внесение комментариев интеллектуального содержания.

Contribution of the authors

Koldasheva M.M. – data collection and analysis, literature sources, draft writing; Papusha L.I., Salnikova E.A. – comments on intellectual content; Drui A.E. – design and concept of the study, comments on intellectual content; Kournikova M.A. – data collection and analysis; Novichkova G.A. – design and concept of the study, comments of intellectual content; Yasko L.A. – design and concept of the study, comments of intellectual content.

ORCID

Koldasheva M.M ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2189-8126>

Papusha L.I ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Salnikova E.A ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

Drui A.E ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Kournikova M.A ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Novichkova G.A ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-0553>

Grachev N.S ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Yasko L.A ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Suk Y. Childhood medulloblastoma: an overview/Suk, Y., Gwynne, W. D., Burns, I., Venugopal, C., & Singh, S. K//Medulloblastoma: Methods and Protocols. – 2022. – C. 1-12. DOI: 10.1007/978-1-0716-1952-0_1
2. Silva H. M. F. Canonical sonic Hedgehog signaling in early lung development/Silva, Hugo Miguel Fernandes, Jorge Correia-Pinto, and Rute S. Moura. – 2017. DOI: 10.3390/jdb5010003
3. Farouk Sait S. Genetic syndromes predisposing to pediatric brain tumors / Farouk Sait, S., Walsh, M. F., & Karajannis, M. A.//Neuro-Oncology Practice. – 2021. – Т. 8. – №. 4. – С. 375-390. DOI: 10.1093/nop/npab012
4. Carta R. Cancer predisposition syndromes and medulloblastoma in the molecular era // Carta, R., Del Baldo, G., Miele, E., Po, A., Besharat, Z. M., Nazio, F., и др.

- /Frontiers in oncology. – 2020. – Т. 10. – С. 566822. DOI: 10.3389/fonc.2020.566822
5. Waszak S. M. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort / Waszak, S. M., Northcott, P. A., Buchhalter, I., Robinson, G. W., Sutter, C., Groebner, S., и др.//The Lancet Oncology. – 2018. – Т. 19. – №. 6. – С. 785-798. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0
 6. Cavalli F. M. G. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups/ Cavalli, F. M., Remke, M., Rampasek, L., Peacock, J., Shih, D. J., Luu, B., и др. //Cancer cell. – 2017. – Т. 31. – №. 6. – С. 737-754. e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.005
 7. Kloth K. Defining the spectrum, treatment and outcome of patients with genetically confirmed gorlin syndrome from the HIT-MED cohort / Kloth, K., Obrecht, D., Sturm, D., Pietsch, T., Warmuth-Metz, M., Bison, B., и др.//Frontiers in Oncology. – 2021. – Т. 11. – С. 756025. DOI: 10.3389/fonc.2021.756025
 8. Okamoto N. A novel PTCH1 mutation in a patient with Gorlin syndrome /Okamoto, N., Naruto, T., Kohmoto, T., Komori, T., & Imoto, I. /Human Genome Variation. – 2014. – Т. 1. – №. 1. – С. 1-3. DOI: 10.1038/hgv.2014.22
 9. Kolodziejczak A. S. Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li-Fraumeni syndrome / Kolodziejczak, A. S., Guerrini-Rousseau, L., Planchon, J. M., Ecker, J., Selt, F., Mynarek, M., и др.//Neuro-oncology. – 2023. – Т. 25. – №. 12. – С. 2273-2286 DOI: 10.1093/neuonc/noad114
 10. Hosseini M. S. Current insights and future directions of Li-Fraumeni syndrome /Hosseini M. S. //Discover Oncology. – 2024. – Т. 15. – №. 1. – С. 1-25. DOI: 10.1007/s12672-024-01435-w
 11. Guerrini-Rousseau L. Medulloblastomas with ELP1 pathogenic variants: a weakly penetrant syndrome with a restricted spectrum in a limited age window / Guerrini-Rousseau, L., Masliah-Planchon, J., Filser, M., Tauziède-Espariat, A., Entz-Werle, N., Maugard, C. M., и др. // Neuro-oncology advances. – 2024. – Т. 6. – №. 1. – С.

vdae075. DOI: 10.1093/noajnl/vdae075

12. Waszak S. M. Germline elongator mutations in sonic hedgehog medulloblastoma / Waszak, S. M., Robinson, G. W., Gudenas, B. L., Smith, K. S., Forget, A., Kojic, M., и др. // *Nature*. – 2020. – Т. 580. – №. 7803. – С. 396-401. DOI: 10.1038/s41586-020-2164-5
13. Smith M. J. Perspectives on the implications of carrying putative pathogenic variants in the medulloblastoma predisposition genes ELP1 and GPR161 / Smith, Miriam J., Emma R. Woodward, and D. Gareth Evans. // *Familial Cancer*. – 2023. – Т. 22. – №. 3. – С. 341-344. DOI: 10.1007/s10689-023-00330-7
14. Begemann M. Germline GPR161 mutations predispose to pediatric medulloblastoma / Begemann, M., Waszak, S. M., Robinson, G. W., Jäger, N., Sharma, T., Knopp, C., ... & Kurth, I. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Т. 38. – №. 1. – С. 43-50. DOI: 10.1200/JCO.19.00577
15. Ranalli M. Molecular characterization of medulloblastoma in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and literature review/ Ranalli, M., Boni, A., Caroleo, A. M., Del Baldo, G., Rinelli, M., Agolini, E., и др. // *Diagnostics*. – 2021. – Т. 11. – №. 4. – С. 647. DOI: 10.3390/diagnostics11040647
16. Мустафин Р. Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа / Мустафин Р. Н. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2022. – Т. 12. – №. 2 (64). – С. 93-103.
17. Zheng H. Medulloblastoma associated with Lynch syndrome: a case report of germline MLH1 variant and tumor molecular characterization / Zheng, H., Zhang, G., Jiang, B., Zhang, L., Duan, Q., & Shi, H. // *Investigational New Drugs*. – 2025. – С. 1-6. DOI: 10.1007/s10637-025-01527-6
18. Li C. Y. Germline mismatch repair gene mutations in children with tumors: a case series from two centers / Li, C. Y., Liu, A. P. Y., Mo, S., Ambe, P. C., Chen, J. L., & Chan, G. C. F. // *Translational Pediatrics*. – 2024. – Т. 13. – №. 10. – С. 1810. DOI: 10.21037/tp-24-343
19. Njoroge S. W. Hereditary diffuse gastric cancer and lynch syndromes in a BRCA1/2 negative breast cancer patient / Njoroge, S. W., Burgess, K. R., Cobleigh, M. A.,

- Alnajar, H. H., Gattuso, P., & Usha, L.//Breast Cancer Research and Treatment. – 2017. – T. 166. – №. 1. – C. 315-319. DOI: 10.1007/s10549-017-4393-3
- 20.Hansford J. R. Update on cancer predisposition syndromes and surveillance guidelines for childhood brain tumors / Hansford, J. R., Das, A., McGee, R. B., Nakano, Y., Brzezinski, J., Scollon, S. R., ... & Kamihara, J.//Clinical Cancer Research. – 2024. – T. 30. – №. 11. – C. 2342-2350. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4033
- 21.Achatz M. I. Update on Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li–Fraumeni Syndrome / Achatz, M. I., Villani, A., Bertuch, A. A., Bougeard, G., Chang, V. Y., Doria, A. S., ... & Malkin, D.//Clinical Cancer Research. – 2025. – T. 31. – №. 10. – C. 1831-1840. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3301

FOR PRINT