

DOI: 10.24287/j.995

# Синдромы предрасположенности к опухолям у пациентов с медуллобластомой подгруппы 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

**Введение.** Медуллобластомы (МБ) подгруппы SHH составляют 25–30% всех МБ и связаны с aberrантным 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 групп МБ. Кроме того, в пределах одной группы отмечается выраженная молекулярно-генетическая гетерогенность, что, в свою очередь, обуславливает разные показатели выживаемости и прогноз.

**Цель** – проанализировать клинические, молекулярно-генетические характеристики СПО у пациентов с МБ подгруппы SHH.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включена когорта из 40 пациентов с МБ подгруппы SHH в возрасте от 0 до 18 лет, которым за период с 2018 по 2024 г. проводилась молекулярно-генетическая диагностика в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Определение подгруппы МБ выполнялось с использованием технологии NanoString. Для выявления герминальных мутаций ДНК, выделенная из периферической крови, была исследована с помощью следующих методов: секвенирование нового поколения (next-generation sequencing), полногеномное секвенирование (whole genome sequencing), секвенирование по Сэнгеру, мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification). Выявление амплификаций генов *MYC* и *NMYC* проводилось методом флуоресцентной *in situ* гибридизации. 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 версии 4.4.2. Общая выживаемость оценена по методу Каплана–Майера, а кумулятивная частота развития вторичной опухоли – по методу конкурирующих рисков. Для расчета общей выживаемости использовалось время от даты диагноза до смерти, для кумулятивной частоты развития вторичной опухоли – время от даты диагноза до развития вторичной опухоли, при этом конкурирующим событием считалась смерть.

**Результаты.** Установлено, что у 15 из 40 пациентов были выявлены СПО. Синдром Горлина диагностирован у 7 человек, синдром Ли–Фраумени – у 4, по 1 пациенту было с синдромом Линча, нейрофиброматозом 1-го типа и мутацией в гене *ELP1*, сочетание 2 синдромов (Горлина и Линча) было выявлено также у 1 ребенка. Частота встречаемости СПО в проанализированной когорте из 40 человек составила 37,5%, из них живы 13, умерли 2. Общая 4-летняя выживаемость составила 93% (95% доверительный интервал 82–100). Вторичная опухоль развилась у 4 пациентов. Четырехлетняя кумулятивная частота развития вторичной опухоли составила 31% (95% доверительный интервал 6,4–61,0). Все пациенты, развившие вторичную опухоль, получали лучевую терапию.

**Заключение.** При выявлении МБ подгруппы SHH важно проводить молекулярно-генетическое исследование на СПО, учитывая высокую частоту их встречаемости среди пациентов с данной молекулярной группой заболевания. 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 катamnестического наблюдения за такими пациентами в последующем и консультирования их родителей в связи с семейными формами описанных синдромов.

**Ключевые слова:** медуллобластома, синдромы предрасположенности к опухолям, синдром Горлина, синдром Ли–Фраумени

Колдашева М.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (3): 37–46. DOI: 10.24287/j.995

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 07.08.2025  
Принята к печати 09.09.2025



EDN: IMNFAM

**Контактная информация:**

Колдашева Марина Михайловна,  
врач-детский онколог отделения  
нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 07.08.2025

Accepted 09.09.2025

## Tumor predisposition syndromes in patients with SHH group medulloblastoma

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

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

### Correspondence:

Marina M. Koldasheva,  
a pediatric oncologist of the Department  
of Neuro-Oncology at the Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology of  
Ministry of Healthcare of the Russian  
Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: marina.koldasheva@dgoi.ru

**Introduction.** Medulloblastomas (MB) of the SHH group account for 25–30% of all MBs and are associated with aberrant activation of the intracellular SHH signaling pathway. The incidence of tumor predisposition syndromes (TPS) in patients with MB of the SHH group is about 20%, and this is the highest rate among the other molecular genetic subgroups of MB. In addition, there is significant molecular genetic heterogeneity within the same group, which in turn contributes to variations in survival rates and prognosis.

**Objective** – to analyze the clinical, molecular, and genetic characteristics of TPS in patients with SHH group MB.

**Materials and methods.** This retrospective study included a cohort of 40 patients aged 0 to 18 years with SHH group MB who underwent molecular genetic diagnostic testing between 2018 and 2024 at the D. Rogachev National Medical Research Center. The MB group was determined using NanoString technology. To identify germline mutations, DNA isolated from peripheral blood was examined using the following methods: next-generation sequencing, whole genome sequencing, Sanger sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification. The amplification of the *MYC* and *NMYC* genes was detected using fluorescence *in situ* hybridization. This study did not require approval from the local Ethics Committee, as the analyzed data did not contain any personalized information. Consent was obtained for the peripheral blood testing for TPS and for the publication of the data. Statistical processing and analysis of the data obtained were carried out using the R package version 4.4.2. Overall survival was estimated using the Kaplan–Meier method, and the cumulative incidence of secondary tumors was estimated using the competing risk method. To calculate the overall survival, we used the time from the date of diagnosis to death, and for the cumulative incidence of secondary tumors, we used the time from the date of diagnosis to the development of a secondary tumor, while death was considered a competing event.

**Results.** Fifteen out of 40 patients were diagnosed with TPS. Gorlin syndrome was diagnosed in 7 people, Li–Fraumeni syndrome in 4 patients, there was one case each of Lynch syndrome and neurofibromatosis type 1, and a mutation in the *ELP1* gene. One child had a combination of two syndromes (Gorlin and Lynch). The incidence of TPS in the analyzed cohort of 40 people was 37.5%. Thirteen people are alive, 2 patients died. The overall 4-year survival rate was 93% (the 95% confidence interval 82–100). A secondary tumor developed in 4 patients. The 4-year cumulative incidence of secondary tumors was 31% (the 95% confidence interval 6.4–61.0). All patients who developed a secondary tumor had received radiation therapy.

**Conclusion.** When detecting MB of the SHH, it is important to conduct molecular genetic testing for TPS, given their high frequency among patients with MB of this molecular subgroup. 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, genetic testing is necessary for follow-up of such patients and for counseling their parents regarding the familial forms of the described syndromes.

**Keywords:** medulloblastoma, tumor predisposition syndromes, Gorlin syndrome, Li–Fraumeni syndrome

Koldasheva M.M. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (3): 37–46. DOI: 10.24287/j.995

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 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 центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. Развитие МБ подгруппы SHH связано с абберациями в генах одноименного сигнального пути: *PTCH1*, *SMO* и *SUFU*, а также с амплификацией генов *MYCN* и *GLI2* и характеризуется несбалансированными генетическими абберациями – дупликацией длинного плеча хромосомы 3 (3q gain) и делецией длинного плеча хромосомы 9 (9q loss) (рисунки 1).

Мутации в генах *PTCH1*, *SMO*, *SUFU* чаще наблюдаются у детей первых 3 лет жизни, *TP53* – у детей старшего возраста, в генах *TERT*, *DDX3X* и сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR встречаются исключительно у взрослых пациентов [3–5].

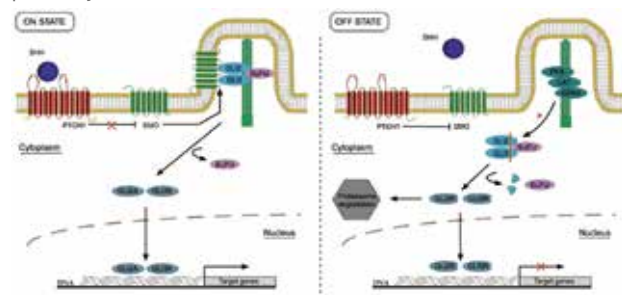
При МБ подгруппы SHH высокая частота встречаемости синдромов предрасположенности к опухолям (СПО), она составляет около 14–20% [2]. Наиболее

часто встречающимися являются синдром Горлина и синдром Ли–Фраумени (СЛФ). Однако в литературе описаны новые гены, патогенные варианты в которых предрасполагают к МБ (*ELP1* и *GPR161*), имеют клиническое значение, влияют на течение заболевания и прогноз (таблица 1).

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 30 тыс. новорожденных [7].

**Рисунок 1**  
Ключевой момент патогенеза МБ подгруппы SHH – гиперактивация внутриклеточного сигнального пути SHH [2]

**Figure 1**  
A key aspect of the SHH-group medulloblastoma (MB) pathogenesis is hyperactivation of the intracellular SHH signaling pathway [2]



**Таблица 1**  
СПО у пациентов с МБ подгруппы SHN [6]

**Table 1**  
Tumor predisposition syndromes (TPS) in patients with SHN group MB [6]

Ген Gene	Частота встречаемости среди МБ, % Frequency among MB, %	Медиана возраста, годы Median age, years	Гистологический тип МБ Histological type of MB	Пятилетняя ОВ, % Five-year OS, %
<i>PTCH1</i>	<2,0–4,5	2	Десмопластический, МБ с экстенсивной нодулярностью Desmoplastic, MB with extensive nodularity	85
<i>SUFU</i>	2–33	2	Десмопластический, МБ с экстенсивной нодулярностью Desmoplastic, MB with extensive nodularity	85
<i>TP53</i>	1	9,8	Крупноклеточный анапластический, классический Large cell anaplastic, classic	27
<i>GPR161</i>	<1,0–3,4	1,5	Неизвестен Unknown	Неизвестна Unknown
<i>ELP1</i>	15	6,5	Десмопластический/нодулярный Desmoplastic/nodular	92

**Примечание.** ОВ – общая выживаемость.  
Note. OS – overall survival.

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 г. были установлены основные (большие) и второстепенные (малые) критерии диагностики синдрома.

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

К малым критериям отнесены: МБ, 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 2 больших диагностических критериев, или 1 большого и 2 малых, или 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 являются МБ (в дебюте 100% случаев) и менингиома. Согласно зарубежным данным, в 2021 г. была проанализирована когорта из 16 пациентов с синдромом Горлина и МБ подгруппы SHN. Было показано, что ОВ 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 (ВБП) значительно отличается в зависимости от мутационного статуса – 90% и 40% соответственно [8].

Стандартом терапии пациентов младшего возраста с МБ подгруппы SHN является комбинированное лечение (хирургический этап и химиотерапия). Пациенты с синдромом Горлина предрасположены

к развитию множественных базальноклеточных карцином и других радиоиндуцированных опухолей, таких как менингиома, эпендимома 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 в целях оптимизации терапии (отказ от проведения лучевой терапии у пациентов младшего возраста).

СЛФ, или hTP53с (наследственный синдром *TP53*-зависимых опухолей), – редкий генетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, частота встречаемости от 1 случая на 500 человек до 1 случая на 20 тыс. человек, вызываемый мутациями в гене *TP53* [9, 10]. Большая часть мутаций наследуется, 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 хориоид-карцинома, аденокарцинома). Дополнительно к вышеуказанным критериям подозревать наличие СЛФ следует у детей с МБ подгруппы SHN, гиподиплоидным острым лимфобластным лейкозом, острым лимфобластным лейкозом, имеющих в рецидиве мутацию в *TP53*, остеосаркомой челюсти [9, 10].

Мутации в гене *TP53* как соматические, так и конституциональные чаще всего встречаются при МБ подгруппы SHN у пациентов старшего возраста и сопряжены с наихудшим прогнозом. В 2023 г. группой исследователей был опубликован анализ ретроспективной когорты пациентов с МБ и СЛФ. За 35 лет

наблюдения были выявлены 47 пациентов, показатели как ОВ, так и бессобытийной выживаемости, крайне неудовлетворительны (ОВ – 23%, ВБП – 20%). Авторы отмечают, что прогноз лучше у пациентов, которые получили лучевую терапию, однако также описывают, что впоследствии у этих пациентов риск развития вторичных опухолей выше, чем в необлученной когорте [9].

Мутации в генах *ELP1* и *GPR161* у пациентов с МБ подгруппы SHH встречаются гораздо реже. МБ с мутацией в гене *ELP1*, по-видимому, не отличаются от спорадической МБ подгруппы SHH 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 SHH, 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 СПО у пациентов с МБ подгруппы SHH.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективном исследовании за период с 2018 по 2024 г. собрана когорта из 40 пациентов с МБ подгруппы SHH в возрасте от 0 до 18 лет, которым проводилась молекулярно-генетическая диагностика в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. выполнялся референс биоматериала в целях установления гистологического типа опухоли. Определение подгруппы МБ проводилось с использованием технологии NanoString. Для выявления герминальных мутаций ДНК, выделенная из периферической крови, была исследована с помощью следующих методов: секвенирование нового поколения (next-generation sequencing), полногеномное секвенирование (whole genome sequencing), секвенирование по Сэнгеру, мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification). Выявление амплификации генов *MYC* и *NMYC* проводилось методом флуоресцентной *in situ* гибридизации.

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. ОВ оценивалась по методу Каплана–Майера, а куму-

лятивная частота развития (КЧР) вторичной опухоли – по методу конкурирующих рисков. Для расчета ОВ использовалось время от даты диагноза до смерти, для КЧР вторичной опухоли – время от даты диагноза до развития вторичной опухоли, при этом конкурирующим событием считалась смерть. Данные были цензурированы на момент последнего наблюдения.

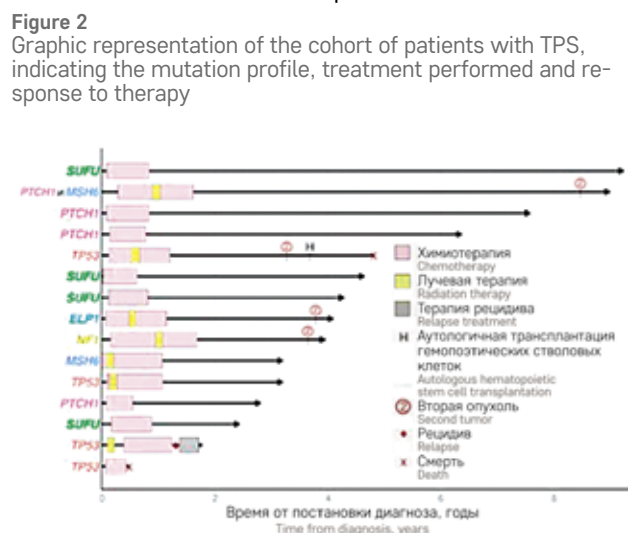
Всем пациентам проводили терапию по различным версиям протокола НТ. Большинству детей младшего возраста независимо от наличия метастазов проводили только химиотерапию в режиме SKK, предусматривающем как системное, так и интравентрикулярное введение метотрексата. Пациентам старшего возраста проводили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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 40 человек с МБ подгруппы SHH, проходивших лечение за период с 2018 по 2024 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Периферическая кровь у всех была исследована на наличие герминальных мутаций в генах, ассоциированных с СПО, они были выявлены у 15 пациентов. Синдром Горлина диагностирован у 7 человек, СЛФ – у 4, по 1 пациенту было с синдромом Линча, нейрофиброматозом 1-го типа и мутацией в гене *ELP1*, сочетание 2 синдромов (Горлина и Линча) было выявлено также у 1 ребенка (рисунки 1, 2). Таким образом, частота встречаемости СПО в проанализированной когорте из 40 человек составила 37,5%. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза – 2 года 8 месяцев. Соотношение мальчики:девочки – 2:3.

### Рисунок 2

Графическое представление когорты пациентов с СПО с указанием мутационного профиля, проведенного лечения и ответа на терапию

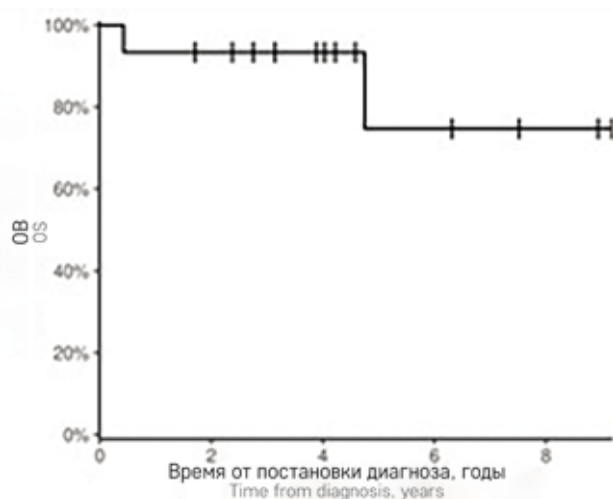


Все пациенты получали терапию согласно протоколу HIT MED. Живы 13 человек, умерли 2 (1 от рефрактерного течения заболевания и 1 в связи с развитием вторичной опухоли). Четырехлетняя ОВ составила 93% (95% доверительный интервал 82–100) (рисунки 3).

Вторичная опухоль развилась в 4 случаях: у ребенка с НФ1 (ex30–36del) – менигиома, у пациента с мутацией в гене *ELP1* (ex1–35del) – глиома высокой степени злокачественности, у ребенка с мутацией в гене *TP53* (c.524G>A p.(R175H)) – острый миелоидный лейкоз, у пациента с мутацией в гене *PTCH1* (ex17–23del) – рак щитовидной железы. Четырехлетняя КЧР вторичной опухоли составила 31% (95% доверительный интервал 6,4–61,0) (рисунки 4). Все пациенты, развившие вторичную опухоль, получили лучевую терапию.

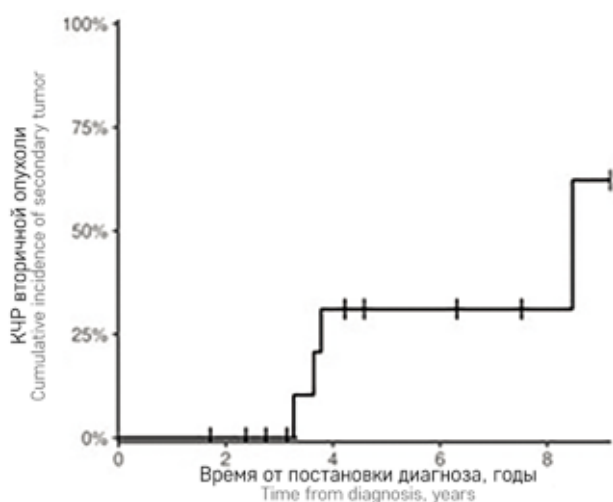
**Рисунок 3**  
ОВ пациентов с МБ подгруппы SHH и СПО

Figure 3  
The OS of the patients with SHH subgroup MB and TPS



**Рисунок 4**  
КЧР вторичной опухоли у пациентов с МБ подгруппы SHH и СПО

Figure 4  
The cumulative incidence of secondary tumor in the patients with SHH subgroup MB and TPS



Пациенты с синдромом Горлина преобладали в исследуемой когорте, практически у половины детей с СПО (у 7 из 15) были выявлены герминальные мутации, характерные для данного синдрома. Соотношение мальчики:девочки составило 2:5. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 1,2 года. МБ локализовалась преимущественно в гемисфере мозжечка, и у 2 пациентов были вовлечены IV желудочек и червь мозжечка. У 5 пациентов стадия заболевания была локализованная (M0), у 1 – интракраниальное лептоменингеальное распространение (M2), у 1 ребенка отсутствовали данные об инициальном исследовании ликвора (Mx). У 4 пациентов опухоль была удалена частично, у 1 – тотально, в 2 случаях степень резекции было трудно оценить ввиду несоблюдения тайминга визуализации (более 72 ч после проведенной операции). По результатам гистологического исследования десмопластический/нодулярный гистологический вариант верифицирован у 2 пациентов, с экстенсивной нодулярностью – у 5.

Мутации в гене *PTCH1* (c.290dupA p.(N96Kfs\*43), c.1160G>A p.(W387\*), ex10–12del) выявлены у 3 пациентов (2 девочки, 1 мальчик), в гене *SUFU* (c.708\_711del p.(D237Cfs\*29), c.895C>T p.(R299\*), c.71dup p.(A25Gfs\*), c.895C>T p.(R299\*)) – у 4 (3 девочки и 1 мальчик). Семейная форма заболевания отмечалась в 4 случаях (у 3 пациентов мутация унаследована от матери, у 1 – от отца). На момент постановки диагноза МБ у всех детей отмечались превышение росто-весовых показателей (в пределах 99-го перцентиля), макроцефалия (окружность головы в пределах 95-го перцентиля), у 1 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 были диагностированы.

К моменту написания статьи живы все 7 пациентов без признаков заболевания.

В исследовании был выявлен мальчик, имеющий герминальные мутации в 2 генах СПО: *PTCH1* (ex 17–23 del) и *MSH6* (c.3261del p.(F1088Lfs\*)). Ребенку в 2,5 года был поставлен диагноз МБ с экстенсивной нодулярностью. 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 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* (с.3261dup. (F1088Lfs\*)) была выявлена еще у 1 пациента. Наследственный анамнез неизвестен. 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 54 Гр) с последующими 8 курсами поддерживающей химиотерапии. Ребенок жив без признаков заболевания.

Пациенты с СЛФ встречались реже, чем пациенты с синдромом Горлина. Из 15 пациентов с СПО у 4 были выявлены герминальные мутации в *TP53* (с.524G>A p.(R175H), с.782+1G>C p?, с.742C>T p.(R248W), с.713 G>A p.(Cys238Tyr)). Соотношение мальчики:девочки составило 1:3. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 7,95 года. Опухоль локализовалась преимущественно в гемисфере мозжечка. У 2 пациентов стадия заболевания была локализованной (M0), еще 2 пациента имели метастатическое распространение опухоли (M3). У 2 детей опухоль была удалена частично, у 2 – тотально. По результатам гистологического исследования крупноклеточный/анэпластический гистологический вариант и амплификации гена *NMYC* верифицированы у 3 пациентов, десмопластический/нодулярный вариант с отсутствием амплификации *NMYC* – у 1 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 (2,8 года), однако умер из-за рефрактерного течения заболевания и развившихся инфекционных осложнений на этапе интенсивной индукционной терапии. Еще 1 пациент погиб от развившейся вторичной опухоли (острый миелоидный лейкоз). Живы на текущий момент 2 ребенка с СЛФ, 1 из них получает лечение от рецидива заболевания.

У 3 детей с МБ подгруппы SHH были выявлены редкие варианты СПО, такие как НФ1, *ELP1*-ассоциированная МБ, синдром Линча (таблица 2).

Пациент с НФ1 с рождения имел множественные пятна цвета «кофе с молоком». По результатам визу-

ализации было выявлено массивное локализованное образование в гемисфере мозжечка. В 3,4 года проведена операция в объеме частичного удаления, по результатам гистологического заключения – МБ десмопластический/нодулярный тип. Амплификации генов *MYC* и *NMYC* не обнаружены. Профиль экспрессии генов соответствовал МБ подгруппы SHH. По результатам исследования периферической крови была выявлена мутация в гене *NF1* (ex30–36del). 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 МБ, десмопластический/нодулярный тип. Амплификации генов *MYC* и *NMYC* не выявлены. Проводились циклы SKK по протоколу HIT MED с последующей лучевой терапией (КСО 35,2 Гр + буст на ЗЧЯ до 55 Гр) и 4 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.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МБ подгруппы SHH являются гетерогенными, они отличаются 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 подгруппы SHH составила 37,5%. Пациенты с синдромом Горлина преобладали (46,6%). Мутации в генах *PTCH1* и *SUFU* отмечались у младенцев и детей в возрасте до 4 лет, в то время как мутации в гене *TP53* – у детей старшего

**Таблица 2**  
Общая характеристика пациентов с МБ подгруппы SHN и СПО  
Table 2  
General characteristics of the patients with SHN subgroup MB and TPS

Пол Sex	Гистологический тип Histological type	Стадия Stage	Патогенный генетический вариант Pathogenic genetic variant	Амплификация МНС, ММУС MNC, MMUS amplification	Возраст манифестации, годы Age at onset, years	Локализация Localization	Наследственность Family history	Терапия Treatment	Исход Outcome
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мужской Male	Десмопластический/нодулярный Desmoplastic/nodular	R0M0	<i>PTCH1</i> c.290dupA p.(N96Kfs*43)	Нет No	1.2	Червь мозжечка и IV желудочек Cerebellar vermis and the fourth ventricle	De novo	SKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	С экстенсивной нодулярностью With extensive nodularity	R+M0	<i>PTCH1</i> c.1160G>A p.(W387*)	Нет No	1.3	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	От матери Maternal family history	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	С экстенсивной нодулярностью With extensive nodularity	R+M0	<i>SUFU</i> c.708_711del p.(D237Cfs*29)	Нет No	0.6	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	От отца Paternal family history	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Мужской Male	Крупноклеточный/анпластический Large cell/anaplastic	R+M3	<i>TP53</i> c.524G>A p.(R175H)	ММУС	8	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	SKK + лучевая терапия (КСО 40 Гр + буст до 60 Гр) SKK + radiation therapy (CSI 40 Gy + boost up to 60 Gy)	Умер, вторичная опухоль (острый миелоидный лейкоз) Died, secondary tumor (acute myeloid leukemia)
Мужской Male	С экстенсивной нодулярностью With extensive nodularity	R+M2	<i>SUFU</i> c.895C>T p.(R299*)	Нет No	0.7	Червь мозжечка Cerebellar vermis	От матери Maternal family history	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	Крупноклеточный/анпластический Large cell/anaplastic	R0M0	<i>TP53</i> c.782+1G>C p?	ММУС	7,9	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	От матери Maternal family history	Лучевая терапия + 8 циклов полихимиотерапии Radiation therapy + 8 cycles of multiagent chemotherapy	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	Десмопластический/нодулярный Desmoplastic/nodular	R+M0	<i>NF1</i> ex30-36del	Нет No	3.4	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	SKK + лучевая терапия (КСО 35.2 Гр + буст до 55 Гр) + 4 цикла полихимиотерапии SKK + radiation therapy (CSI 35.2 Gy + boost up to 55 Gy) + 4 cycles of multiagent chemotherapy	Жив, вторичная опухоль (менингиома) Alive, secondary tumor (meningioma)
Мужской Male	С экстенсивной нодулярностью With extensive nodularity	R+M2	<i>PTCH1</i> ex17-23del <i>MSH6</i> c.3261del p.(F1088Lfs*)	Нет No	2.5	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	SKK + лучевая терапия (КСО 24 Гр + буст до 54.6 Гр) + 4 цикла полихимиотерапии SKK + radiation therapy (CSI 24 Gy + boost up to 54.6 Gy) + 4 cycles of multiagent chemotherapy	Жив, вторичная опухоль (рак щитовидной железы) Alive, secondary tumor (thyroid cancer)
Женский Female	Крупноклеточный/анпластический Large cell/anaplastic	R+M3	<i>TP53</i> c.742C>T p.(R248W)	ММУС	2.8	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	Интенсивная индукция Intensive induction therapy	Умер (рефракторное течение) Died (refractory disease)
Мужской Male	Десмопластический/нодулярный Desmoplastic/nodular	R0M3	<i>ELP1</i> ex1-35del	Нет No	5.5	Гемисфера мозжечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	SKK + ЛТ (КСО 35.2 Гр + буст до 55 Гр) + 4 цикла полихимиотерапии SKK + radiation therapy (CSI 35.2 Gy + boost up to 55 Gy) + 4 cycles of multiagent chemotherapy	Жив, вторичная опухоль (HGG) Alive, secondary tumor (HGG)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мужской Male	Классический Classic	R0M0	<i>MSH6</i> c.3261dup, (F1088Lfs*)	Нет No	16,7	Гемисфера моз- жечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	Лучевая терапия (КСО 23,4 Гр + буст до 54 Гр) + 8 циклов поли- химиотерапии Radiation therapy (CSI 23.4 Gy + boost up to 54 Gy) + 8 cycles of multiagent chemotherapy	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	Десмопластиче- ский/нодулярный Desmoplastic/ nodular	RxMx	<i>SUFU</i> c.71dup p.(A25Gfs*)	Нет No	0,7	IV желудочек The fourth ventricle	От матери Maternal family history	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	Десмопластиче- ский/нодулярный Desmoplastic/ nodular	R0M0	<i>TP53</i> c.713 G>A p.(Cys>238Tyr)	Нет No	11,1	Гемисфера моз- жечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	Лучевая терапия (КСО 35,6 Гр + буст на 3ч1 до 55 Гр) + 8 ци- клов полихимиотерапии Radiation therapy (CSI 35.6 Gy + boost to the PCF up to 55 Gy) + 8 cycles of multiagent chemotherapy	Жив (рецидив) Alive (relapse)
Женский Female	С экстенсивной нодулярностью With extensive nodularity	RxM0	<i>PTCH1</i> ex10-12del	Нет No	2,4	Гемисфера моз- жечка Cerebellar hemisphere	Нет данных No data	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease
Женский Female	С экстенсивной нодулярностью With extensive nodularity	R+M0	<i>SUFU</i> c.895C>T p.(R299*)	Нет No	3,3	Гемисфера моз- жечка Cerebellar hemisphere	De novo	SKK + mSKK	Жив без признаков заболевания Alive with no evidence of disease

**Note.** CSI – craniospinal irradiation; PCF – posterior cranial fossa.

возраста. В нашей когорте пациентов в настоящий момент все живы без признаков заболевания. Однако в литературе встречаются данные, что при высокой ОВ у обеих групп ВБП значительно отличается в зависимости от мутационного статуса – в 2 раза ниже у пациентов с мутацией *SUFU* [7].

У пациентов с СЛФ показатели выживаемости были ниже из-за 2 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 СЛФ и МБ подгруппы SHN характерна амплификация генов семейства *MYC* и анапластический гистологический вариант МБ, а также агрессивное течение заболевания.

Обзор Carta и соавт. (2020) расширяет представление о СПО при МБ подгруппы 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 5-летняя 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 SHN. 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 подгруппы SHN и членам их семей [14]. Среди описываемых больных у пациента с *ELP1*-ассоциированной МБ развилась радиационно-индуцированная глиома высокой степени злокачественности. Léa Guerrini-Rousseau и соавт. (2024) отмечают, что все вторичные опухоли у пациентов с мутациями в *ELP1* развивались в зоне облучения.

В нашей группе пациентов с СПО и МБ подгруппы SHN 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 подгруппы SHN на фоне НФ1 был выявлен у 1 ребенка в нашей когорте. В научной литературе на сегодняшний момент пред-

ставлены случаи 11 пациентов с НФ1 и МБ [15]. Механизм развития НФ1 связан с возникновением герминальных мутаций в гене *NF1*. Основной спектр опухолей центральной нервной системы при НФ1 представлен преимущественно опухолями глиального ряда, а частота встречаемости МБ составляет менее 1% [16]. При этом до сих пор не описано значимой клинико-патологической корреляции МБ подгруппы SHH и НФ1 [15, 16].

Пациенты с синдромом Линча и МБ встречаются казуистически редко. Синдром Линча ассоциирован с гетерозиготными герминальными генетическими вариантами в генах *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6*. Манифестирует данный синдром преимущественно во взрослом возрасте. Наиболее часто при синдроме Линча развиваются колоректальный рак, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и репродуктивной систем. Опухоли головного мозга встречаются от 2 до 8% [17]. В настоящий момент представлены случаи 3 пациентов с МБ и синдромом Линча [17]. В работе Zheng и соавт. (2025) описан пациент с МБ подгруппы SHH, герминальной мутацией *MLH1*, соматической *MSH2* и высокой опухолевой мутационной нагрузкой (tumor mutational burden). Высокая опухолевая мутационная нагрузка и статус MSI-H у пациента с синдромом Линча открывают 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 синдрома Линча. 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 (multilocus inherited neoplasia alleles syndrome, MINAS) [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]. КЧР 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 магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга каждые 4–6 мес до возраста 5 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 внимание риски развития базальноклеточной карциномы и одонтогенных кератокист, показаны осмотры дерматолога и стоматолога. Пациенты с СЛФ требуют более обширного наблюдения: ежегодное выполнение МРТ всего тела и головного мозга, ультразвукового исследования брюшной полости и лабораторного скрининга (лактатдегидрогеназа 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 подгруппы 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 подгруппы SHH важно проводить молекулярно-генетическое исследование на СПО, учитывая высокую частоту их встречаемости среди пациентов с данной молекулярной подгруппой. 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.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

**FUNDING**

No funding was received for this study.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

М.М. Колдашева: сбор и анализ данных, источников литературы, написание текста рукописи;

Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова: критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;

А.Е. Друй, Н.С. Грачев, Г.А. Новичкова, Л.А. Ясько: разработка дизайна и концепции исследования, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания;

М.А. Курникова: сбор и анализ данных.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

M.M. Koldasheva: collection and analysis of data and literature sources, manuscript writing;

L.I. Papusha, E.A. Salnikova: critical revision for important intellectual content;

A.E. Druy, N.S. Grachev, G.A. Novichkova, L.A. Yasko: study conception and design, critical revision for important intellectual content;

M.A. Kurnikova: data collection and analysis.

**ORCID**

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

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

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

**Druy A.E.:** <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

**Kurnikova M.A.:** <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

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

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

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

**Литература / References**

- Suk Y., Gwynne W.D., Burns I., Venugopal C., Singh S.K. Childhood medulloblastoma: an overview. *Methods Mol Biol* 2022; 2423: 1–12. DOI: 10.1007/978-1-0716-1952-0\_1
- Silva H.M.F., Correia-Pinto J., Moura R.S. Canonical sonic Hedgehog signaling in early lung development. *J Dev Biol* 2017; 5 (1): 3. DOI: 10.3390/jdb5010003
- Farouk Sait S., Walsh M.F., Karajannis M. A genetic syndromes predisposing to pediatric brain tumors. *neurooncol Pract* 2021; 8 (4): 375–90. DOI: 10.1093/nop/npab012
- 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
- 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
- Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasiek L., Peacock J., Shih D.J., Luu B. et al. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 2017; 31 (6): 737–54.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.005
- Kloth K., Obrecht D., Sturm D., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B. et al. Defining the spectrum, treatment and outcome of patients with genetically confirmed Gorlin syndrome from the HIT-MED cohort. *Front Oncol* 2021; 11: 756025. DOI: 10.3389/fonc.2021.756025
- Okamoto N., Naruto T., Kohmoto T., Komori T., Imoto I. A novel *PTCH1* mutation in a patient with Gorlin syndrome. *Hum Genome Var* 2014; 1 (1): 14022. DOI: 10.1038/hgv.2014.22
- 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/neuonc/noad114
- Hosseini M.S. Current insights and future directions of Li–Fraumeni syndrome. *Discov Oncol* 2024; 15 (1): 561. DOI: 10.1007/s12672-024-01435-w
- Guerrini-Rousseau L., Masliyah-Planchon J., Filser M., Tauziède-Espariat A., Entz-Werle N., Maugard C.M. et al. Medulloblastomas with *ELP1* pathogenic variants: a weakly penetrant syndrome with a restricted spectrum in a limited age window. *Neurooncol Adv* 2024; 6 (1): vdae075. DOI: 10.1093/nojnl/vdae075
- Waszak S.M., Robinson G.W., Gudenas B.L., Smith K.S., Forget A., Kojic M. et al. Germline elongator mutations in sonic hedgehog medulloblastoma. *Nature* 2020; 580 (7803): 396–401. DOI: 10.1038/s41586-020-2164-5
- Smith M.J., Woodward E.R., Gareth Evans D. Perspectives on the implications of carrying putative pathogenic variants in the medulloblastoma predisposition genes *ELP1* and *GPR161*. *Fam Cancer* 2023; 22 (3): 341–4. DOI: 10.1007/s10689-023-00330-7
- Begemann M., Waszak S.M., Robinson G.W., Jäger N., Sharma T., Knopp C. et al. Germline *GPR161* mutations predispose to pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (1): 43–50. DOI: 10.1200/JCO.19.00577
- Ranalli M., Boni A., Caroleo A.M., Del Baldo G., Rinelli M., Agolini E. et al. Molecular characterization of medulloblastoma in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and literature review. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (4): 647. DOI: 10.3390/diagnostics11040647
- Мустафин Р.Н. Клинические маски нейрофиброматоза 1-го типа. Архивъ внутренней медицины 2022; 12 (2): 93–103. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-93-103 [Mustafin R.N. Clinical masks of neurofibromatosis type 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12 (2): 93–103. (In Russ.)].
- Zheng H., Zhang G., Jiang B., Zhang L., Duan Q., Shi H. Medulloblastoma associated with Lynch syndrome: a case report of germline *MLH1* variant and tumor molecular characterization. *Invest New Drugs* 2025; 43 (3): 460–5. DOI: 10.1007/s10637-025-01527-6
- Li C.Y., Liu A.P.Y., Mo S., Ambe P.C., Chen J.L., Chan G.C.F. Germline mismatch repair gene mutations in children with tumors: a case series from two centers. *Transl Pediatr* 2024; 13 (10): 1810–9. DOI: 10.21037/tp-24-343
- Njoroge S.W., Burgess K.R., Cobleigh M.A., Alnajjar H.H., Gattuso P., Usha L. Hereditary diffuse gastric cancer and lynch syndromes in a BRCA1/2 negative breast cancer patient. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166 (1): 315–9. DOI: 10.1007/s10549-017-4393-3
- Hansford J.R., Das A., McGee R.B., Nakano Y., Brzezinski J., Scollon S. R. et al. Update on cancer predisposition syndromes and surveillance guidelines for childhood brain tumors. *Clin Cancer Res* 2024; 30(11): 2342–50. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-4033
- Achatz M.I., Villani A., Bertuch A.A., Bougard G., Chang V.Y., Doria A.S. et al. Update on cancer screening recommendations for individuals with Li–Fraumeni syndrome. *Clin Cancer Res* 2025; 31 (10): 1831–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-3301