

Клинико-генетические особенности пациентов с синдромом Ли–Фраумени: опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Т.П. Казубская¹, Е.Е. Зеленова^{1,2}, Е.И. Трофимов³, В.М. Козлова¹, О.М. Романцова¹, М.В. Рубанская¹, В.В. Семенова^{1,2}, Т.С. Бельшева¹, П.А. Керимов¹, А.М. Сулейманова¹, Г.Б. Сагоян¹, Т.В. Наседкина², Е.С. Козорезова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

Контактные данные: Татьяна Павловна Казубская opcoen5@ronc.ru

Введение. Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) ассоциирован с патогенными вариантами в гене TP53 и развитием злокачественных опухолей (ЗО) различных локализаций. При этом спектр ЗО отличается широкой вариабельностью даже в пределах одной семьи. Распределение и тип мутаций в гене TP53 также вариабельны, а пенетрантность гена неполная, что обуславливает наличие здоровых носителей патогенных вариантов. Генетическая диагностика СЛФ является крайне важной для раннего выявления неоплазий, а также выбора метода лечения первичной опухоли.

Цель исследования — поиск клинико-генетических корреляций между патогенными вариантами TP53 и особенностями связанных с ними возникающих ЗО (тяжестью клинических проявлений) для последующей классификации пациентов на основе индивидуального риска развития ЗО и формирования стратегии динамического наблюдения.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 детей с подтвержденным СЛФ в период с 2003 по 2025 г. Все пациенты получали лечение в условиях НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) с использованием кастомной панели онкоассоциированных генов. Анализ перестройки генов проводился с использованием мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification). Сегрегационный анализ для ЗО родственников из 16 семей осуществляли методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. По данным генетического исследования выявлено 13 мутаций в пределах 3–8-го экзона, а также делеция с.(1195+1_1196-1)_(1302+1_1303-1)del в 10-м экзоне гена TP53. Семейная форма СЛФ установлена в 13 из 16 семей. Пенетрантность составила 75,7 %, возраст манифестации первой ЗО — от 0 до 37 лет. При этом первично-множественные ЗО выявлены у 5 (20 %) детей и 7 (58 %) пациентов старше 18 лет.

Анализ пациентов с СЛФ детского возраста позволил выделить 2 клинико-генетические группы. В первой группе детей с патогенными вариантами Q165*, R175H, R248W, R273C, R306*, делецией 10-го экзона и мутацией сайта сплайсинга 3-го экзона были диагностированы ЗО мезенхимального происхождения с более ранним дебютом и высоким риском развития вторых опухолей. Все носители указанных вариантов, включая родителей и иных родственников, имели ЗО. Во второй группе детей с мутациями R110C, R196Q, R196P, S215I были выявлены агрессивные опухоли нервной системы с более поздней манифестацией и низким риском развития первично-множественных ЗО. Указанные патогенные варианты были выявлены и у клинически здоровых родителей в возрасте старше 30 лет. Вариант P47R*fs76 встретился в одной семье у детей, которых можно отнести к 2 вышеуказанным клинико-генетическим группам.

Среди взрослых пациентов из 8 женщин — носителей мутаций в гене TP53 — у 6 был выявлен рак молочной железы, у 4 из них — билатеральное поражение. У 3 пациенток с билатеральным раком молочной железы и вариантами G108_F109 del, R175H и R306* позже были выявлены ЗО других локализаций. У мужчин СЛФ проявлялся развитием сарком после 18 лет (P47R*fs76 и R306*), а также более редкими неоплазиями — рак прямой кишки, лимфома и опухоль мозга (R248W).

Заключение. Генетическое исследование позволяет не только подтвердить диагноз СЛФ, но и стратифицировать пациентов по группам риска развития определенных ЗО, что может быть использовано для составления плана индивидуального наблюдения. Также для женщин с СЛФ может быть рассмотрена возможность профилактической мастэктомии.

Неполная пенетрантность и разнообразие клинических проявлений указывают на возможное влияние модифицирующих факторов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этого феномена и минимизации контакта с канцерогенными факторами для носителей патогенных вариантов в гене TP53.

Ключевые слова: синдром Ли–Фраумени, TP53, типы мутаций, злокачественные опухоли

Для цитирования: Казубская Т.П., Зеленова Е.Е., Трофимов Е.И., Козлова В.М., Романцова О.М., Рубанская М.В., Семенова В.В., Бельшева Т.С., Керимов П.А., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Наседкина Т.В., Козорезова Е.С., Варфоломеева С.Р. Клинико-генетические особенности пациентов с синдромом Ли–Фраумени: опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2026;13(1):12–23.

Информация об авторах

Т.П. Казубская: д.м.н., научный консультант цитологической лаборатории НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820, ResearcherID (WOS): F-9084-2019, Scopus Author ID: AGM-6216-2022

Е.Е. Зеленова: врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, старший лаборант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

Е.И. Трофимов: д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, врач-онколог НИИЦ оториноларингологии ФМБА, e-mail: trofimov_48@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>, SPIN-код: 2129-4456

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

О.М. Романцова, к.м.н., врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvescova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

В.В. Семенова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, старший лаборант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.С. Бельшева: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

П.А. Керимов: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по хирургии, заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>, SPIN-код: 1985-1699

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>, SPIN-код: 8535-1683

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@gambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

Е.С. Козорезова: врач клинической лабораторной диагностики, заведующая цитологической лабораторией НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kozorezovaes@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Т.П. Казубская: идея исследования, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи

Е.Е. Зеленова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи, подготовка иллюстраций, окончательное одобрение статьи

Е.И. Трофимов: первичная обработка материала, критический просмотр рукописи, научное редактирование статьи

В.М. Козлова: первичная обработка материала, дизайн и методология исследования, критический пересмотр рукописи

О.М. Романцова: ведение пациентов, получение данных для исследования, первичная обработка материала, научное редактирование статьи

М.В. Рубанская: ведение пациентов, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи

В.В. Семенова: генетическое тестирование, первичная обработка материала

Т.С. Бельшева: обзор публикаций по теме статьи, систематизация данных, литературное редактирование текста статьи

П.А. Керимов: ведение пациентов, сбор и первичная обработка материала, научное редактирование статьи

А.М. Сулейманова: ведение пациентов, литературное редактирование статьи

Г.Б. Сагоян: ведение пациентов, научное редактирование статьи

Т.В. Наседкина: получение данных для исследования, литературное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи

У.С. Козорезова: интерпретация данных, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи

С.Р. Варфоломеева: руководитель проекта, разработка концепции исследования, научное редактирование статьи

Clinical and genetic features of patients with Li–Fraumeni syndrome: experience of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov

T.P. Kazubskaya¹, E.E. Zelеноva^{1,2}, E.I. Trofimov³, V.M. Kozlova¹, O.M. Romantsova¹, M.V. Rubanskaya¹, V.V. Semenova^{1,2}, T.S. Belysheva¹, P.A. Kerimov¹, A.M. Suleymanova¹, G.B. Sagoyan¹, T.V. Nasedkina², E.S. Kozorezova¹, S.R. Varfolomeeva¹

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

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia;

³National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; Bldg. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

Introduction. Li–Fraumeni syndrome (LFS) is associated with a pathogenic variant in the TP53 gene and the development of malignant tumors (MT) in various locations. Moreover, the spectrum of MT is characterized by wide heterogeneity even within a single family. The distribution, type, and position of mutations in the TP53 gene are also variable, and the gene penetrance is incomplete, leading to the presence of healthy carriers of pathogenic variants. Genetic diagnosis of LFS is crucial for the early detection of neoplasms, as well as for the selection of treatment for the primary tumor.

The aim of the study was to search for clinical and genetic correlations between pathogenic variants of TP53 and the characteristics of the associated malignant neoplasms (severity of clinical manifestations) for the subsequent classification of patients based on the individual risk of developing MT and the formation of a dynamic observation strategy.

Materials and methods. The study included 25 children with confirmed LFS between 2003 and 2025. All patients received treatment at the Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov. Molecular genetic testing was performed using the next-generation sequencing method using a panel of onco-associated genes. Gene rearrangement analysis was performed using multiplex ligation-dependent probe amplification. Segregation analysis for 30 relatives from 16 families was performed using the Sanger sequencing method.

Results. Genetic testing revealed 13 mutations within exons 3–8, as well as the I332Pfs*14 deletion in exon 10 of the TP53 gene. Familial LFS was identified in 13 of 16 families. Penetrance was 75.7 %, with primary multiple tumors identified in 5 (20 %) children and 7 (58 %) patients over 18 years of age. Analysis of pediatric LFS patients allowed us to identify two clinical and genetic groups. The first group of children with highly penetrant pathogenic variants Q165*, R175H, R248W, R273C, R306*, exon 10 deletion, and exon 3 splice site mutation was associated with mesenchymal neoplasms of earlier onset and a high risk of developing second tumors. The second group includes low-penetrance variants R110C, R196Q, R196P, and S215I, identified in children with aggressive, late-onset, low-risk nervous system tumors. The high-penetrance variant P47R*fs76 was found in one family in children who could be classified into the two aforementioned clinical and genetic groups.

Among adult patients, six out of eight women carrying mutations in the TP53 gene were diagnosed with breast cancer, four of them had bilateral tumors. Three patients with bilateral breast cancer and variants G108_F109 del, R175H, and R306* were later diagnosed with MT of other localizations. In men, LFS was manifested by the development of sarcomas after 18 years (P47R*fs76 and R306*), as well as rarer neoplasms such as rectal cancer, lymphoma, and brain tumor (R248W).

Conclusion. A genetic study allows not only to confirm the diagnosis of LFS, but also to stratify patients into risk groups for developing certain diseases, which can be used to draw up an individual follow-up plan. Preventive mastectomy may also be considered for women with LFS. Incomplete penetrance and a variety of clinical manifestations indicate the possible influence of modifying factors, which necessitates further investigation of this phenomenon and minimization of contact with carcinogenic factors for carriers of pathogenic variants in the TP53 gene.

Key words: Li–Fraumeni syndrome, TP53, types of mutations, malignant tumors

For citation: Kazubskaya T.P., Zelenova E.E., Trofimov E.I., Kozlova V.M., Romantsova O.M., Rubanskaya M.V., Semenova V.V., Belysheva T.S., Kerimov P.A., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Nasedkina T.V., Kozorezova E.S., Varfolomeeva S.R. Clinical and genetic features of patients with Li–Fraumeni syndrome: experience of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2026;13(1):12–23.

Information about the authors

T.P. Kazubskaya: Dr. of Sci. (Med.), Scientific Consultant of Cytological Laboratory of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820, Researcher ID (WOS): F-9084-2019, Scopus Author ID: AGM-6216-2022

E.E. Zelenova: Geneticist of the Scientific Advisory Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Laboratory Assistant at the Laboratory of Biological Microchips of the Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353

E.I. Trofimov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Oncologist at the National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, e-mail: trofimov_48@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>, SPIN-code: 2129-4456

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

O.M. Romantsova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

V.V. Semenova: Geneticist of the Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Senior Laboratory Assistant at the Laboratory of Biological Microchips of the Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.) Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Surgery, Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>, SPIN-code: 1985-1699

A.M. Suleymanova: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>, SPIN-code: 8535-1683

G.B. Sagoyan: Senior Researcher, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

E.S. Kozorezova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Cytological laboratory at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kozorezovaes@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

T.P. Kazubskaya: research idea, writing the article, critical revision of the manuscript, final approval of the article
 E.E. Zelenova: design of the article, writing the article, preparation of illustrations, critical revision of the manuscript, final approval of the article
 E.I. Trofimov: primary processing of the material, critical review of the manuscript, editing of the draft data
 V.M. Kozlova: primary processing of material, design and methodology of the study, critical revision of the manuscript
 O.M. Romantsova: follow-up of the patients, collection of data for the study, editing of the draft article
 M.V. Rubanskaya: follow-up of the patients, critical revision of the manuscript, final approval of the article
 V.V. Semenova: genetic testing, primary processing of the material
 T.S. Belysheva: review of publications on the topic of the article, systematization of data, editing a draft article
 P.A. Kerimov: follow-up of the patients, collection and initial processing of material, editing of the draft article
 A.M. Suleymanova: follow-up of the patients, editing of the draft article
 G.B. Sagoyan: follow-up of the patients, editing of the draft article
 N.V. Nasedkina: obtaining data for the study, revising and editing the draft manuscript, final approval of the article
 E.S. Kozorezova: data's interpretation, critical review of the manuscript, final approval of the article
 S.R. Varfolomeeva: project supervisor, design of the article, editing a draft article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на исследование и публикацию своих данных и данных своих детей. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The official representatives of the patients signed an informed consent to investigation and the publication of their data and data of their children.

Введение

Синдром Ли–Фраумени (СЛФ, OMIM#151623) является редким наследственным заболеванием, ассоциированным с высоким риском развития злокачественных опухолей (ЗО) различных локализаций, что существенно ограничивает продолжительность жизни пациентов. Распространенность СЛФ составляет 1 на 4500 человек [1].

Предрасположенность к опухолям при СЛФ впервые была описана в 1969 г. американскими врачами Фредериком Ли (Frederic Li) и Джозефом Фраумени (Joseph Fraumeni) на примере 4 семей, охватывающих 3 поколения [2]. В статье авторы представили ассоциацию СЛФ с развитием рабдомиосаркомы (РМС), рака легких с ранним дебютом заболевания и двустороннего рака молочной железы (РМЖ), а также предположили аутосомно-доминантный тип наследования.

На основании последующих исследований была предложена аббревиатура SBLA, отражающая спектр основных опухолей: S – саркомы, B – опухоли головного мозга и РМЖ, L – лейкоз, лимфома, рак гортани и легких, A – аденокортикальный рак (АКР) [3]. Значительно реже у пациентов с СЛФ встречаются рак желудка, кишечника, почек, яичников, яичек, поджелудочной, предстательной и щитовидной желез, а также меланома и опухоли головы и шеи [4]. При этом спектр неоплазий отличается в возрастных группах: до 15 лет преобладают АКР, РМС и медуллобластома, у пациентов от 16 до 50 лет чаще развиваются РМЖ, остеосаркома, саркома мягких тканей, лейкоз, астроцитомы, глиобластома, колоректальный рак и рак легких, в то время как после 50 лет наиболее распространены раки поджелудочной и предстательной желез [5].

Средний возраст манифестации первой опухоли при СЛФ составляет 31 и 46 лет для женщин и мужчин соответственно. При этом у 15 % пациентов вторая опухоль развивается в течение последующих 10 лет [6].

В случае, когда первая ЗО диагностирована в возрасте до 19 лет, вероятность первично-множественных ЗО (ПМЗО) увеличивается до 83 % [7].

В 1990 г. научной группой под руководством Malkin et al. во всех исследованных семьях с СЛФ были выявлены герминальные мутации в гене TP53 (tumor protein, 17p13) [8]. Кодированный белок p53 является транскрипционным фактором и регулирует экспрессию генов, участвующих в аресте клеточного цикла, апоптозе, репарации ДНК, сенесценции, ингибировании ангиогенеза, клеточном метаболизме и иммунном ответе [9].

Ранее молекулярные механизмы канцерогенеза при СЛФ связывали с двухударной теорией Кнудсена [10], однако потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity) была обнаружена менее чем в 50 % опухолей у пациентов с СЛФ [11]. Таким образом, наличие даже одной копии мутантного аллеля TP53 является достаточным для злокачественной трансформации клеток [12].

На сегодняшний день в Международной базе данных (<http://p53.iarc.fr>, дата доступа – 06.08.2025) собрано более 25 000 соматических и 500 герминальных патогенных вариантов в гене TP53 [13]. Большая часть мутаций затрагивает ДНК-связывающий домен (4–8-й экзоны), а 175, 245, 248, 249, 273 и 282-й кодоны являются «горячими точками» [14–16].

Каждая мутация TP53 имеет свои особенности, связанные с нарушением регуляции p53. Кроме того, не только тип патогенного варианта TP53, но также и локализация могут быть причиной того, что некоторые виды опухолей встречаются чаще других [17].

Более того, тип и локализация мутации в гене TP53 могут быть связаны с внутрисемейной вариабельностью неоплазий при СЛФ [18, 19], что определяет необходимость изучения особенностей их проявления.

Несмотря на доступность ДНК-тестирования, выявление СЛФ у пациентов в ряде случаев до сих пор

остается сложной задачей для клиницистов. Ранее для установления СЛФ большое внимание уделялось семейному анамнезу. Однако, учитывая неполную пенетрантность [20] и возможность возникновения патогенных вариантов в гене *TP53 de novo* (от 7 до 20 %) [21], в настоящее время используются расширенные диагностические критерии Шомпре (Chompret) [22].

Цель исследования – поиск клиничко-генетических корреляций между патогенными вариантами *TP53* и особенностями связанных с ними возникающих ЗО (тяжестью клинических проявлений) для последующей классификации пациентов на основе индивидуального риска развития ЗО и формирования стратегии динамического наблюдения.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова. В ходе работы были изучены клиничко-генеалогические и молекулярно-генетические данные 25 детей с впервые диагностированным злокачественным заболеванием и их родственников из 16 семей. Пациенты проходили лечение и в дальнейшем наблюдались в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова в период с 2003 по 2025 г.

Молекулярно-генетическое исследование для пациентов осуществлялось методом секвенирования нового поколения (next-generation sequencing) и мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification) на образцах ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови. Доступным для обследования родственникам ($n = 30$) был проведен сегрегационный анализ методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

В ходе исследования были проанализированы 16 семей (табл. 1, рис. 1). Передача патогенных вариантов в гене *TP53* по материнской и отцовской линиям установлена в 8 и 3 семьях соответственно (см. рис. 1). В 1 случае мутация в гене *TP53* возникла *de novo* (семья 8), 2 семьи (10 и 16) от проведения сегрегационного анализа отказались. Еще в 2 семьях сегрегационный анализ выполнить не удалось ввиду гибели одного (семья 1) или обоих (семья 13) родителей от онкологического заболевания из спектра СЛФ в молодом возрасте, что тем не менее позволяет предположить передачу патогенных вариантов *TP53* по наследству. Таким образом, семейная форма СЛФ установлена в 11 из 16 семей и высоковероятна в 2 семьях.

Патогенные варианты в гене *TP53* выявлены у 37 человек – 25 детей и 12 их родственников (см. табл. 1). Пенетрантность составила 75,7 %: ЗО диагностированы у 19 (76 %) детей и 9 (75 %) взрослых. Возраст возникновения первой опухоли составил от 0 (врожденный АКР, пациент ID21) до 37 лет (РМЖ, пациент ID15).

У пациентов выявлено 13 мутаций в пределах 3–8-го экзонов, включая делецию p.I332Pfs*14 в 10-м экзоне гена *TP53* в гетерозиготном состоянии (рис. 2). Патогенный вариант R175H встречался в 3 семьях, вариант R306* – в 2 (см. рис. 1). Однонуклеотидная замена в 196-м кодоне представлена в 2 семьях – R196Q и R196P (см. рис. 1).

Большая часть патогенных вариантов (7/13) представлена миссенс-мутациями в ДНК-связывающем домене гена *TP53*. Также выявлено 3 варианта со сдвигом рамки считывания, 2 нонсенс-мутации и 1 мутация сайта сплайсинга (см. рис. 2).

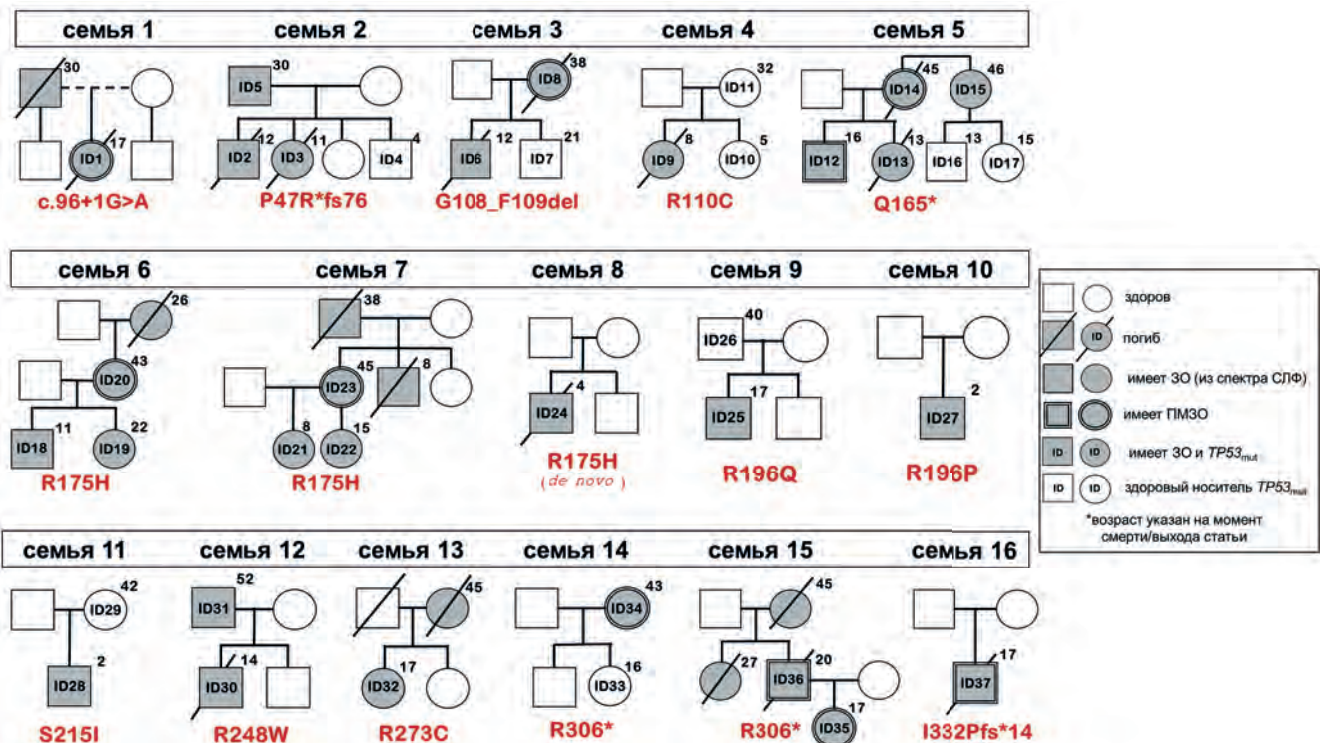


Рис. 1. Родословные пациентов исследуемой выборки
 Fig. 1. Pedigrees of patients in the study sample

Таблица 1. Виды ЗО и связанные с ними патогенные варианты TP53 (NM_000546.6, NP_000537.3) у пациентов с СЛФ (начало)

Table 1. Types of malignant tumors (MT) and associated pathogenic variants of TP53 (NM_000546.6, NP_000537.3) in patients with Li–Fraumeni syndrome (LFS) (beginning)

| Пациент, ID <i>Patient, ID</i> | ЗО <i>MT</i> | Возраст манифестации ЗО/здоровых носителей патогенных вариантов <i>Age of manifestation of MT/healthy carriers of pathogenic variants</i> |
|---|---|--|
| Семья 1, с.96+1G>A <i>Family 1, с.96+1G>A</i> | | |
| ID1, дочь <i>ID1, daughter</i> | РМС орбиты <i>Rhabdomyosarcoma of the orbits</i> Холангиокарцинома <i>Cholangiocarcinoma</i> | 9 месяцев <i>9 months</i> 16 лет <i>16 years</i> |
| Семья 2, с.140delC (P47R*fs76) <i>Family 2, с.140delC (P47R*fs76)</i> | | |
| ID2, сын <i>ID2, son</i> | Здоров <i>Healthy</i> | 4 года <i>4 years</i> |
| ID3, брат <i>ID3, brother</i> | Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i> | 10 лет <i>10 years</i> |
| ID4, сестра <i>ID4, sister</i> | Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i> | 9 лет <i>9 years</i> |
| ID5, отец <i>ID5, father</i> | Фибросаркома <i>Fibrosarcoma</i> | До 38 лет <i>Up to 38 years</i> |
| Семья 3, с.322_327del (G108_F109del) <i>Family 3, с.322_327del (G108_F109del)</i> | | |
| ID6, сын <i>ID6, son</i> | Гепатобластома <i>Hepatoblastoma</i> | 11 лет <i>11 years</i> |
| ID7, брат <i>ID7, brother</i> | Здоров <i>Healthy</i> | 21 год <i>21 years</i> |
| ID8, мать <i>ID8, mother</i> | Билатеральный РМЖ <i>Bilateral breast cancer</i> Рак легкого <i>Lung cancer</i> | 35 лет <i>35 years</i> 37 лет <i>37 years</i> |
| Семья 4, с.328C>T (R110C) <i>Family 4, с.328C>T (R110C)</i> | | |
| ID9, дочь <i>ID9, daughter</i> | Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i> | 7 лет 9 месяцев <i>7 years 9 months</i> |
| ID10, сестра <i>ID10, sister</i> | Здорова <i>Healthy</i> | 5 лет <i>5 years</i> |
| ID11, мать <i>ID11, mother</i> | Здорова <i>Healthy</i> | 32 года <i>32 years</i> |
| Семья 5, с.493C>T (Q165*) <i>Family 5, с.493C>T (Q165*)</i> | | |
| ID12, сын <i>ID12, son</i> | РМС мягких тканей лопатки <i>Rhabdomyosarcoma of the soft tissues of the scapula</i> Остеосаркома лопатки <i>Osteosarcoma of the scapula</i> | 1 год 2 месяца <i>1 years 2 months</i> 12 лет <i>12 years</i> |
| ID13, сестра <i>ID13, sister</i> | Рак толстой кишки <i>Colon cancer</i> | 13 лет <i>13 years</i> |
| ID14, мать <i>ID14, mother</i> | РМЖ (Педжета) <i>Breast cancer (Paget)</i> Лейомиосаркома матки <i>Uterine leiomyosarcoma</i> | 28 лет <i>28 years</i> 43 года <i>43 years</i> |
| ID15, теть <i>ID15, aunt</i> | РМЖ <i>Breast cancer</i> | 37 лет <i>37 years</i> |
| ID16, двою- родный брат <i>ID16, cousin</i> | Здоров <i>Healthy</i> | 13 лет <i>13 years</i> |
| ID17, двою- родная сестра <i>ID17, cousin</i> | Здорова <i>Healthy</i> | 15 лет <i>15 years</i> |
| Семья 6, с.524G>A (R175H) <i>Family 6, с.524G>A (R175H)</i> | | |
| ID18, сын <i>ID18, son</i> | Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i> | 5 лет 5 месяцев <i>5 years 5 months</i> |
| ID19, сестра <i>ID19, sister</i> | Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i> | 15 лет 8 месяцев <i>15 years 8 months</i> |
| ID20, мать <i>ID20, mother</i> | Билатеральный РМЖ <i>Bilateral breast cancer</i> Рак сигмовидной кишки <i>Cancer of the sigmoid colon</i> | 35 лет <i>35 years</i> 36 лет <i>36 years</i> 36 лет <i>36 years</i> |

Таблица 1. Виды ЗО и связанные с ними патогенные варианты TP53 (NM_000546.6, NP_000537.3) у пациентов с СЛФ (продолжение)

Table 1. Types of malignant tumors (MT) and associated pathogenic variants of TP53 (NM_000546.6, NP_000537.3) in patients with Li–Fraumeni syndrome (LFS) (continuation)

| Пациент, ID <i>Patient, ID</i> | ЗО <i>MT</i> | Возраст манифестации ЗО/здоровых носителей патогенных вариантов <i>Age of manifestation of MT/healthy carriers of pathogenic variants</i> |
|---|--|--|
| Семья 7, с.524G>A (R175H) Family 7, с.524G>A (R175H) | | |
| ID21, дочь <i>ID21, daughter</i> | АКР <i>Adrenocortical cancer</i> | 0 |
| ID22, сестра <i>ID22, sister</i> | Менингиома <i>Meningioma</i> | 14 лет <i>14 years</i> |
| ID23, мать <i>ID23, mother</i> | Билатеральный РМЖ <i>Bilateral breast cancer</i> | 19 и 20 лет <i>19 and 20 years</i> |
| Семья 8, с.524G>A (R175H) Family 8, с.524G>A (R175H) | | |
| ID24, сын <i>ID24, son</i> | РМС <i>Rhabdomyosarcoma</i> | 3 года 4 месяца <i>3 years 4 months</i> |
| Семья 9, с.587G>A (R196Q) Family 9, с.587G>A (R196Q) | | |
| ID25, сын <i>ID25, son</i> | Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i> | 15 лет <i>15 years</i> |
| ID26, отец <i>ID26, father</i> | Здоров <i>Healthy</i> | 40 лет <i>40 years</i> |
| Семья 10, с.587G>C (R196P) Family 10, с.587G>C (R196P) | | |
| ID27, дочь <i>ID27, daughter</i> | Хориоидкарцинома <i>Choroid carcinoma</i> | 15 лет <i>15 years</i> |
| Семья 11, с.644G>T (S215I) Family 11, с.644G>T (S215I) | | |
| ID28, дочь <i>ID28, daughter</i> | Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль III желудочка мозга <i>Atypical teratoid-rhabdoid tumor III of the ventricle of the brain</i> | 2 года 5 месяцев <i>2 years 5 months</i> |
| ID29, мать <i>ID29, mother</i> | Здорова <i>Healthy</i> | 42 года <i>42 years</i> |
| Семья 12, с.742C>T (R248W) Family 12, с.742C>T (R248W) | | |
| ID30, сын <i>ID30, son</i> | Примитивная нейроэктодермальная опухоль <i>Primitive neuroectodermal tumor</i> Периваскулярная эпителиальноклеточная опухоль <i>Perivascular epithelial cell tumor</i> Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i> | 3 года 4 месяца <i>3 years 4 months</i> 10 лет <i>10 years</i> 10 лет 5 месяцев <i>10 years 5 months</i> |
| ID31, отец <i>ID31, father</i> | Рак прямой кишки <i>Rectal cancer</i> В-клеточная лимфома <i>B-cell lymphoma</i> Опухоль мозга неуточненная <i>Unspecified brain tumor</i> | 34 года <i>34 years</i> 35 лет <i>35 years</i> 43 года <i>43 years</i> |
| Семья 13, с.817C>T (R273C) Family 13, с.817C>T (R273C) | | |
| ID32, дочь <i>ID32, daughter</i> | Остеосаркома <i>Osteosarcoma</i> | 17 лет <i>17 years</i> |
| Семья 14, с.916C>T (R306*) Family 14, с.916C>T (R306*) | | |
| ID33, дочь <i>ID33, daughter</i> | Здорова <i>Healthy</i> | 16 лет <i>16 years</i> |
| ID34, мать <i>ID34, mother</i> | РМЖ <i>Breast cancer</i> РМЖ <i>Breast cancer</i> Рак щитовидной железы <i>Thyroid cancer</i> | 27 лет <i>27 years</i> 30 лет <i>30 years</i> 35 лет <i>35 years</i> |

Таблица 1. Виды ЗО и связанные с ними патогенные варианты TP53 (NM_000546.6, NP_000537.3) у пациентов с СЛФ (окончание)

Table 1. Types of malignant tumors (MT) and associated pathogenic variants of TP53 (NM_000546.6, NP_000537.3) in patients with Li–Fraumeni syndrome (LFS) (end)

| Пациент, ID Patient, ID | ЗО MT | Возраст манифестации ЗО/здоровых носителей патогенных вариантов Age of manifestation of MT/healthy carriers of pathogenic variants |
|---|--|---|
| Семья 15, с.916C>T (R306*) Family 15, с.916C>T (R306*) | | |
| ID35, дочь ID35, daughter | Остеосаркома плечевой кости <i>Osteosarcoma of the humerus</i> | 15 лет 15 years |
| | Зрелая тератома яичников <i>Mature ovarian teratoma</i> | 17 лет 17 years |
| ID36, отец ID36, father | Саркома плечевой кости <i>Sarcoma of the humerus</i> | 18 лет 18 years |
| | Саркома костей малого таза <i>Sarcoma of the pelvic bones</i> | 20 лет 20 years |
| | | 20 лет 20 years |
| Семья 16, с.(1195+1_1196-1)_(1302+1_1303-1)del (I332Pfs*14) Family 16, с.(1195+1_1196-1)_(1302+1_1303-1)del (I332Pfs*14) | | |
| ID37, сын ID37, son | РМС орбиты <i>Rhabdomyosarcoma of the orbits</i> | 4 года 4 years |
| | В-клеточная лимфома <i>B-cell lymphoma</i> | 9 лет 9 years |
| | Саркома ключицы <i>Sarcoma of the clavicle</i> | 11 лет 11 месяцев 11 years 11 months |
| | РМС мягких тканей шеи <i>Rhabdomyosarcoma of the soft tissues of the neck</i> | 15 лет 9 месяцев 15 years 9 months |
| | Саркома крестца <i>Sacral sarcoma</i> | 16 лет 16 years |
| | Миелоидный лейкоз <i>Myeloid leukemia</i> | 16 лет 3 месяца 16 years 3 months |
| | | |

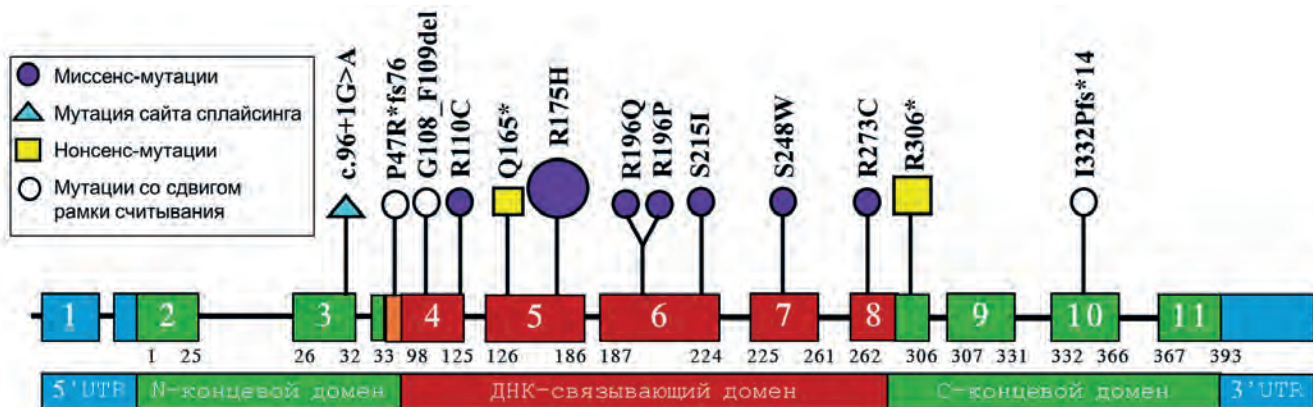


Рис. 2. Распределение выявленных патогенных вариантов в гене TP53

Fig. 2. Distribution of identified pathogenic variants in the TP53 gene

Для поиска возможных генофенотипических корреляций в дальнейший анализ были включены только пациенты с ЗО, среди которых – 19 детей и 9 их родственников старше 18 лет. В детском возрасте были выделены 2 генофенотипические группы.

К первой группе отнесены дети, у которых была диагностирована хотя бы 1 ЗО мезенхимального происхождения (остеосаркома, РМС), чаще как первая возникающая опухоль. Эта группа включала 10 детей: ID1, ID4, ID12, ID18, ID19, ID24, ID30, ID32, ID35, ID37. У пациентов данной группы были выявлены патогенные варианты Q165*, R175H, R248W, R273C, R306*, делеция 10-го экзона и мутация сайта сплайсинга 3-го экзона. Следует отметить, что во всех случаях мутация либо возникла *de novo*, либо была унаследована от родителя с ЗО из спектра СЛФ (см. рис. 1). Средний возраст манифестации ЗО составил 7,5 лет. В половине случаев ($n = 5/10$; 50 %) у детей диагностированы ПМЗО.

Вторая группа включала редкие агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) (хориоидкарцинома, менигиома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль), которые были связаны с миссенс-мутациями R110C, R196Q, R196P, S215I и возникли у 6 детей (ID3, ID9, ID22, ID25, ID27, ID28). При этом в 3 из 6 семей родители были здоровыми носителями патогенных вариантов в гене TP53 (см. рис. 1), а средний возраст манифестации заболевания составил 10,7 года. ПМЗО не была выявлена ни у одного ребенка.

Другие редкие типы ЗО наблюдались у 3 детей: врожденный АКР, ассоциированный с самым распространенным вариантом – R175H (пациент ID21), гепатобластома в 11 лет у пациента ID6 с мутацией G108_F109del и колоректальный рак в 13 лет у пациента ID13 с мутацией Q165*.

Во взрослой группе выявлено небольшое различие спектра опухолей в зависимости от пола. Все 6 жен-

щин с клиническим проявлением СЛФ имели РМЖ с манифестацией в возрасте от 19 до 37 лет (средний возраст составил 30,2 года). Причем у 4 из них наблюдалось билатеральное поражение (ID8, ID20, ID23 и ID34). Также у 4 женщин с моно- или билатеральным РМЖ позже были выявлены 30 других локализаций – рак легкого (ID8), лейомиосаркома матки (ID14), колоректальный рак (ID20), рак щитовидной железы (ID34). Подобное агрессивное течение наблюдалось у женщин с вариантами G108_F109 del, Q165*, R175H и R306*.

У мужчин с СЛФ и патогенными мутациями (P47R*fs76 и R306*) после 18 лет возникали саркомы, а также более редкие неоплазии – рак прямой кишки, лимфома и опухоль мозга (R248W). ПМЗО выявлены у 2 из 3 мужчин (ID31 и ID36), причем вторая 30 была диагностирована менее чем через 2 года после первой.

Обсуждение

Поиски возможных ассоциаций между типом мутаций в гене *TP53* и спектром 30 проводились в разных странах, однако в России крупных исследований в этой области не представлено. Данная статья является первой работой, обобщающей данные детей и взрослых с СЛФ российской популяции. Учитывая различную частоту мутаций в гене *TP53* в разных странах [23], полученные выводы также могут отличаться от мировых в зависимости от преобладающих патогенных вариантов.

Так, например, в исследовании немецкой популяции, проведенном Penkert et al. (2022), показано, что у детей типичные опухоли из спектра СЛФ (РМС, остеосаркома, хориоидкарцинома, медуллобластома, лейкоз) были ассоциированы с мутациями сайта сплайсинга, нонсенс-мутациями, а также крупными делециями [24]. На основании наших результатов показано, что детская популяция не является однородной, и СЛФ проявляется разными видами опухолей в зависимости от выявленного варианта *TP53*.

В исследовании Montellier et al. (2024) авторы выделяют 4 генетические группы миссенс-мутаций в гене *TP53* (классы А, В, С, D), связанные с различным риском развития 30 [25]. У пациентов с мутациями класса А наблюдались характерные для СЛФ опухоли: АКР, хориоидкарцинома, РМС, медуллобластома, подростковая остеосаркома и ранние филоидные опухоли молочной железы. Патогенные варианты класса В ассоциированы с более поздним возрастом дебюта 30, а также с меньшей долей 30 детского возраста, за исключением АКР. В классе В также наблюдалась высокая доля здоровых носителей мутаций. Мутации класса С были связаны со сниженным риском всех видов 30 из спектра СЛФ, за исключением АКР и РМЖ.

Согласно предложенной классификации варианты R175H, R196P, R248W и R273C относятся к классу А, R110C и S215I – к классу В, R196Q – к классу С. Для пациентов нашей выборки с патогенными вариантами из класса А все носители мутаций имели

хотя бы 1 опухоль, а в случае мутаций R110C и S215I (класс В) в семьях выявлены здоровые носители, что соответствует классификации агрессивности течения СЛФ. В то же время 2 пациента из нашей выборки с вариантами R196P (класс А) и R196Q (класс С) имеют идентичное течение заболевания (хориодкарцинома в 15 лет), что противоречит предлагаемой концепции.

В работе Nichols (2015) все патогенные варианты в гене *TP53* поделены на 2 группы. К первой группе относят доминантно-негативные мутации (миссенс-мутации в ДНК-связывающем домене), приводящие к связыванию с белком p53 дикого типа, в результате чего образуются дефектные или нефункционирующие тетрамеры p53 и, соответственно, снижается его транскрипционная активность. Вторая группа представлена мутациями, приводящими к «выключению» функции белка p53 (мутации со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации) [26]. Мутации первой группы чаще наблюдались у детей с остеосаркомой, опухолями ЦНС или РМС, в то время как вторая группа чаще встречалась у пациентов с АКР.

В нашей выборке все пациенты с миссенс-мутациями (доминантно-негативные мутации) R110C, R175H, R196Q, R196P, S215I, R248W и R273C также имели опухоли мезенхимального происхождения и агрессивные опухоли ЦНС. Однако часть пациентов с мутациями второй группы также имели остеосаркомы или РМС, кроме того, единственный случай АКР был выявлен у пациентки с миссенс-мутацией R175H.

Таким образом, ни одна из существующих на сегодняшний день концепций прогнозирования течения СЛФ в зависимости от выявленного варианта в гене *TP53* не является универсальной, что обуславливает необходимость дальнейшего поиска закономерностей на более крупных выборках. В своей работе мы предлагаем опираться на описания отдельных патогенных вариантов без объединения их в группы относительно локуса или типа мутации.

По данным литературы, риск развития РМЖ до 31 года у женщин с герминальными мутациями *TP53* чрезвычайно высок и к 60 годам составляет 85 % [27]. В нашей выборке 6 (75 %) из 8 женщин-носительниц патогенных вариантов имели данный вид неоплазии, причем средний возраст дебюта опухоли составил 30,2 года.

Для мужчин основные риски составляют саркомы мягких тканей, опухоли мозга и остеосаркомы (с преобладанием в детском возрасте), причем у 49 % пациентов в среднем через 10 лет может быть диагностирована вторая опухоль [28]. В нашей выборке 2 из 3 мужчин с клиническим СЛФ имели саркомы (ID5 и ID36), а у 1 была выявлена опухоль мозга. Более того, наибольшее количество 30 в случае ПМЗО было диагностировано у мужчин – 3 опухоли в 34, 35 и 43 года (ID31) и 6 опухолей у ребенка в период с 4 до 16 лет (ID37).

Согласно данным литературы, риск колоректального рака у пациентов с СЛФ составляет не менее

0,7 % в возрасте до 25 лет и не менее 2,8 % в возрасте до 50 лет при среднем возрасте начала заболевания 33–38 лет [28]. Ряд авторов предлагают начинать скрининг до 25 лет, особенно если у пациентов проводилась лучевая терапия в зоне брюшной полости [29]. В анализируемой выборке колоректальный рак был выявлен у 3 пациентов в возрасте 13, 36 и 34 лет. Это подтверждает актуальность выполнения ежегодной колоноскопии, а случай опухоли в подростковом возрасте указывает на необходимость смещения возраста начала диагностического исследования на более ранние сроки.

Неизвестно, что влияет на разную биологическую активность мутаций, состояние генотипа в его способности подавлять мутантный белок и возникновение ЗО. Тем не менее отсутствие неоплазий у детей и взрослых с патогенными вариантами в гене *TP53* можно связать с существованием модифицирующих факторов или защитных механизмов в процессе взаимодействия генотипа и среды [30]. В других исследованиях показано, что пенетрантность заболевания и риск развития вторых первичных опухолей зависят от типа мутаций [31]. На основании этих наблюдений можно предположить, что риск для конкретных видов ЗО в определенном возрасте, пенетрантность заболевания и риск развития последующих первичных опухолей зависят от типа и позиции мутации в гене *TP53*.

Согласно общепринятым рекомендациям пациенты с СЛФ должны находиться на динамическом наблюдении, направленном на своевременную диагностику ЗО (табл. 2) [32]. При этом обследование носителей вариантов патогенных вариантов в гене *TP53* требует междисциплинарного подхода с учетом разнообразия клинических проявлений и возраста их возникновения. Если пациент проходил лучевую терапию по поводу ЗО, то дополнительно необходим скрининг на рак кожи в зоне облучения.

На сегодняшний день не согласовано изменение рекомендаций по наблюдению за носителями низкопенетрантных вариантов. Описания пациентов с подобными вариантами, как правило, представлены на небольших сериях случаев и могут быть недостаточно убедительными для изменения рекомендаций, пока они не будут подтверждены в более крупных когортных исследованиях.

Заключение

Генетическая диагностика СЛФ является крайне важной для раннего выявления неоплазий, а также выбора метода лечения первой опухоли с учетом резкого ограничения использования лучевой терапии. По результатам данного исследования, а также данным литературы, у женщин с СЛФ крайне высок риск развития РМЖ, что является предметом обсуждения возможности выполнения профилактической мастэктомии.

Разная пенетрантность выявленных вариантов в гене *TP53* при анализе семейного анамнеза указывает на существование модифицирующих факторов, что позволяет рекомендовать носителям мутаций избегать контакта с канцерогенами и указывает на необходимость дальнейшего изучения этого феномена. Также для семей с известным носителем патогенных вариантов в гене *TP53* рекомендовано планирование беременности с выполнением пренатальной или преимплантационной диагностики.

Выявленные генофенотипические корреляции у детей позволяют прогнозировать не только виды возможных опухолей, но и возраст их проявления, а также риск развития множественных опухолей. Однако, учитывая небольшой объем выборки, вопрос разнообразия клинических проявлений, связанных со статусом *TP53*, остается открытым, что определяет необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на широкую фенотипическую изменчивость при СЛФ.

Таблица 2. Виды обследования, рекомендованные для носителей патогенных вариантов *TP53*

Table 2. Types of examination recommended for carriers of pathogenic *TP53* variants

| ЗО MT | Вид обследования Type of examination | Кратность диагностики Frequency of diagnostics |
|---|---|---|
| Саркомы <i>Sarcomas</i> | Магнитно-резонансная томография всего тела <i>Magnetic resonance imaging of the total body</i> | Ежегодно <i>Every year</i> |
| Опухоли ЦНС <i>Tumors of the central nervous system</i> | Магнитно-резонансная томография головного мозга <i>Magnetic resonance imaging of the brain</i> | Ежегодно до 18 лет <i>Every year until age 18</i> |
| АКР <i>Adrenocortical cancer</i> | Ультразвуковое исследование органов брюшной полости <i>Abdominal ultrasound</i> Измерение артериального давления <i>Blood pressure measurement</i> Стероидный профиль мочи <i>Urine steroid profile</i> | 1 раз в 6 мес <i>1 time every 6 months</i> 1 раз в 6 мес до 18 лет <i>1 time every 6 months until age 18</i> 1 раз в 6 мес до 18 лет <i>1 time 6 months until age 18</i> |
| РМЖ <i>Breast cancer</i> | Самообследование молочных желез <i>Self-examination of the breasts</i> Ультразвуковое исследование или магнитно-резонансная томография молочных желез <i>Ultrasound, or magnetic resonance imaging of the breasts</i> Маммография <i>Mammography</i> | Еженедельно <i>Weekly</i> Ежегодно <i>Every year</i> Ежегодно с 30 лет <i>Every year until age 30</i> |
| Онкогематологические заболевания <i>Oncohematological diseases</i> | Общий анализ крови <i>Complete blood count</i> | 1 раз в 3–4 мес <i>1 time every 3–4 months</i> |
| Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i> | Колоноскопия <i>Colonoscopy</i> | 1 раз в 5 лет, начиная с 18 лет <i>1 time every 5 years, starting from the age of 18</i> |

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Andrade K.C., Frone M.N., Wegman-Ostrosky T., Khincha P.P., Kim J., Amadou A., Santiago K.M., Fortes F.P., Lemonnier N., Mirabello L., Stewart D.R., Hainaut P., Kowalski L.P., Savage S.A., Achatz M.I. Variable population prevalence estimates of germline *TP53* variants: a gnomAD-based analysis. *Hum Mutat.* 2019;40:97–105.
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71(4):747–52. doi: 10.7326/0003-4819-71-4-747.
- Lynch H.T., Guirgis H.A. Childhood cancer and the SBLA syndrome. *Med Hypotheses.* 1979;5(1):15–22. doi: 10.1016/0306-9877(79)90059-8.
- Varley J.M. Germline *TP53* mutations and Li–Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2003;21(3):313–20. doi: 10.1002/humu.10185.
- Shin S.J., Dodd-Eaton E.B., Peng G., Bojadzieva J., Chen J., Amos C.I., Frone M.N., Khincha P.P., Mai P.L., Savage S.A., Ballinger M.L., Thomas D.M., Yuan Y., Strong L.C., Wang W. Penetrance of different cancer types in families with Li–Fraumeni syndrome: a validation study using multicenter cohorts. *Cancer Res.* 2020;80(2):354–60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0728.
- Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., Bremer R.C., Rosenberg P.S., Savage S.A. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the NCI LFS cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. doi: 10.1002/cncr.30248.
- Hisada M., Garber J.E., Fung C.Y., Fraumeni J.F. Jr, Li F.P. Multiple primary cancers in families with Li–Fraumeni syndrome. *J Nat Cancer Inst.* 1998;90:606–11.
- Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F. Jr, Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A. et al. Germ line *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990;250(4985):1233–8. doi: 10.1126/science.1978757.
- Barnoud T., Indeglia A., Murphy M. E. Shifting the paradigms for tumor suppression: lessons from the *p53* field. *Oncogene.* 2021;40:4281–90. doi: 10.1038/s41388-021-01852-z.
- Varley J.M., Thorncroft M., McGown G., Appleby J., Kelsey A.M., Tricker K.J., Evans D.G., Birch J.M. A detailed study of loss of heterozygosity on chromosome 17 in tumours from Li–Fraumeni patients carrying a mutation to the *TP53* gene. *Oncogene.* 1997;14(7):86.
- Yoon H., Liyanarachchi S., Wright F.A., Davuluri R., Lockman J.C., de la Chapelle A., Pellegata N.S. Gene expression profiling of isogenic cells with different *TP53* gene dosage reveals numerous genes that are affected by *TP53* dosage and identifies CSPG2 as a direct target of *p53*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15632–7. doi: 10.1073/pnas.242597299.
- Strano S., Dell’Orso S., di Agostino S., Fontemaggi G., Sacchi A., Blandino G. Mutant *p53*: an oncogenic transcription factor. *Oncogene.* 2007;26:2212–9.
- Leroy B., Fournier J.L., Ishioka C., Monti P., Inga A., Fronza G., Soussi T. The *TP53* website: an integrative resource centre for the *TP53* mutation database and *TP53* mutant analysis. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D962–9. doi: 10.1093/nar/gks1033. Epub 2012 Nov 17. PMID: 23161690; PMCID: PMC3531172.
- Leroy B., Anderson M., Soussi T. *TP53* mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat.* 2014;35(6):672–88. doi: 10.1002/humu.22552.
- Xiaohua C., Zhang T., Su W., Dou Z., Zhao D., Jin X., Lei H., Wang J., Xie X., Cheng B., Li Q., Zhang H., Di C. Mutant *p53* in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):974. doi: 10.1038/s41419-022-05408-1.
- Chiang Y.T., Chien Y.C., Lin Y.H., Wu H.H., Lee D.F., Yu Y.L. The function of the mutant *p53-R175H* in Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4088. doi: 10.3390/cancers13164088. PMID: 34439241; PMCID: PMC8391618.
- Aubrey B.J., Strasser A., Kelly G.L. Tumor-suppressor functions of the *TP53* pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(5):a026062. doi: 10.1101/cshperspect.a026062.
- Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N., Ohgaki H., Kleihues P., Hainaut P., Eeles R.A. Li–Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res.* 2003;63(20):6643–50.
- Hiroko N., Kinga S., Hidetaka Y., Yuji I., Gedeck M., Šuto J., Ishino K., Kasajima R., Matsuda T., Manirakiza F., Nzitakera A., Wu Y., Xiao N., He Q., Guo W., Cai Z., Ohta T., Szekely T., Kadar Z., Sekiyama A., Oshima T., Yoshikawa T., Tsuburaya A., Kuroko N., Wang Y., Miyagi Y., Gurzu S., Sugimura H. Non-CpG sites preference in G:C > A:T transition of *TP53* in gastric cancer of Eastern Europe (Poland, Romania and Hungary) compared to East Asian countries (China and Japan). *Genes Environ.* 2023;45(1):1. doi: 10.1186/s41021-022-00257-y
- Gonzalez K.D., Buzin C.H., Noltner K.A., Gu D., Li W., Malkin D., Sommer S.S. High frequency of *de novo* mutations in Li–Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2009;46:689–93.
- Renaux-Petel M., Charbonnier F., Théry J.C., Fermeijer P., Lienard G., Bou J., Coutant S., Vezain M., Kasper E., Fourneaux S., Manase S., Blanluet M., Leheup B., Mansuy L., Champigneulle J., Chappé C., Longy M., Sévenet N., Bressac-de Paillerets B., Guerrini-Rousseau L., Brugières L., Caron O., Sabourin J.-C., Tournier I., Baert-Desurmont S., Frébourg T., Bougeard G. Contribution of *de novo* and mosaic *TP53* mutations to Li–Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2018;55:173–8.
- Chompret A., Brugières L., Ronsin M., Gardes M., Dessarps-Freichay F., Abel A., Hua D., Ligot L., Dondon M.G., Bressac-de Paillerets B., Frébourg T., Lemerle J., Bonaïti-Pellié C., Feunteun J. *P53* germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* 2000;82(12):1932–7. doi: 10.1054/bjoc.2000.1167.
- Feitosa J.A.D.S., das Chagas P.F., de Sousa G.R., Queiroz R.G.P., Cruzeiro G.A.V., Tone L.G., Borges K.S., Valera E.T. Frequency of the *TP53* p.R337H mutation in a Brazilian cohort of pediatric patients with solid tumors. *Mol Biol Rep.* 2020;47(8):6439–43. doi: 10.1007/s11033-020-05655-5. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671623.
- Penkert J., Strüwe F.J., Dutzmann C.M., Doergeloh B.B., Montellier E., Freycon C., Keymling M., Schlemmer H.-P., Sängler B., Hoffmann B., Gerasimov T., Blattmann C., Fetscher S., Frühwald M., Hettmer S., Kordes U., Ridola V., Kroiss Benninger S., Mastronuzzi A., Schott S., Nees J., Prokop A., Redlich A., Seidel M.G., Zimmermann S., Pajtlar K.W., Pfister S.M., Hainaut P., Kratz C.P. Genotype-phenotype associations within the Li–Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol.* 2022;15:107. doi: 10.1186/s13045-022-01332-1.
- Montellier E., Lemonnier N., Penkert J., Freycon C., Blanchet S., Amadou A., Chuffart F., Fischer N.W., Achatz M.I., Levine A.J., Goudie C., Malkin D., Bougeard G., Kratz C.P., Hainaut P. Clustering of *TP53* variants into functional classes correlates with cancer risk and identifies different phenotypes of Li–Fraumeni syndrome. *iScience.* 2024;27(12):111296. doi: 10.1016/j.isci.2024.111296. PMID: 39634561; PMCID: PMC11615613.
- Nichols K.E., Malkin D. Genotype versus phenotype: the Yin and Yang of germline *TP53* mutations in Li–Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2331–3. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5757.
- Schon K., Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: *TP53*. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):417–23. doi: 10.1007/s10549-017-4531-y. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29039119; PMCID: PMC5790840.
- Mai P.L., Best A.F., Peters J.A., DeCastro R.M., Khincha P.P., Loud J.T., Bremer R.C., Rosenberg P.S., Savage S.A. Risks of first and subsequent cancers among *TP53* mutation carriers in the National Cancer Institute Li–Fraumeni syndrome cohort. *Cancer.* 2016;122(23):3673–81. doi: 10.1002/cncr.30248. Epub 2016 Aug 6. PMID: 27496084; PMCID: PMC5115949.
- MacFarland S.P., Zelle K., Long J.M., McKenna D., Mamula P., Domchek S.M., Nathanson K.L., Brodeur G.M., Rustgi A.K., Katona B.W., Maxwell K.N. Earlier colorectal cancer screening may

- be necessary in patients with Li–Fraumeni syndrome. *Gastroenterology* 2019;156(1):273–4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.036. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243621; PMCID: PMC6309491.
30. Senol-Cosar O., Schmidt R.J., Qian E., Hoskinson D., Mason-Suares H., Funke B., Lebo M.S. Considerations for clinical curation, classification, and reporting of low-penetrance and low effect size variants associated with disease risk. *Genet Med*. 2019;21(12):2765–73. doi: 10.1038/s41436-019-0560-8.
31. Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.-M., Charbonnier C., Fermeijer P., Belotti M., Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D., Consolino E., Brugières L., Caron O., Benusiglio P.R., Bressac-de Paillerets B., Bonadona V., Bonaïti-Pellié C., Tinat J., Baert-Desurmont S., Frebourg T. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33:2345–52. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728.
32. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C., Magenheimer R., Evans D.G.; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1379–86. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4. Epub 2020 May 26. PMID: 32457520; PMCID: PMC7609280.
33. Achatz M.I., Villani A., Bertuch A.A., Bougeard G., Chang V.Y., Doria A.S., Gallinger B., Godley L.A., Greer M.C., Kamihara J., Khincha P.P., Kohlmann W.K., Kratz C.P., MacFarland S.P., Maese L.D., Maxwell K.N., Mitchell S.G., Nakano Y., Pfister S.M., Wasserman J.D., Woodward E.R., Garber J.E., Malkin D. 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. PMID: 40072304.

Статья поступила в редакцию: 10.01.2026. Принята в печать: 12.02.2026.

Article was received by the editorial staff: 10.01.2026. Accepted for publication: 12.02.2026.