DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-21-28

CC BY 4.0

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЛИ–ФРАУМЕНИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Кудайбергенова А. Г.[1], Горбань Н. А.[2, 3], Михайленко Д. С.[3]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
[2]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;
[3]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Асель Галимовна Кудайбергенова *asel1972@mail.ru*

Синдром Ли–Фраумени является одним из наиболее агрессивных наследственных синдромов, при котором развиваются различные опухоли. Причина развития синдрома – герминальная мутация в гене *TP53*. Модифицированные диагностические критерии Chompret (Шомпре) значительно повысили выявление носителей мутации *TP53*, особенно среди пациентов с отсутствием семейного анамнеза. При морфологической верификации так называемых сигнальных опухолей (адренокортикальная карцинома, карцинома сосудистого сплетения, гиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз, рабдомиосаркома и остеосаркома у детей, а также рак молочной железы с дебютом до 30 лет) в патологоанатомическом заключении следует рекомендовать обязательное генетическое тестирование на наличие патогенного или вероятно патогенного варианта гена *TP53*. Современные протоколы обследования с использованием магнитно-резонансной томографии всего тела имеют высокую эффективность раннего выявления опухолей, что существенно улучшает прогноз заболевания. Критически важным является проведение генетического тестирования до начала противоопухолевого лечения для оптимизации терапевтической стратегии и минимизации риска развития вторичных опухолей. При подтверждении синдрома Ли–Фраумени рекомендовано генетическое исследование на наличие такой же мутации гена *TP53* у родственников пациента.

Ключевые слова: синдром Ли–Фраумени, ген *TP53*, остеосаркома, рабдомиосаркома, рак молочной железы, адренокортикальный рак, глиома, медуллобластома, меланома

Для цитирования: Кудайбергенова А. Г., Горбань Н. А., Михайленко Д. С. Современные представления о синдроме Ли–Фраумени: диагностические критерии и морфологические признаки. Онкопатология 2025;8(4):21–8. DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-21-28

Current understanding of Li–Fraumeni syndrome: diagnostic criteria and morphological signs

Kudaybergenova A. G.[1], Gorban N. A.[2, 3], Mikhaylenko D. S.[3]

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;
[2]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;
[3]N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Asel Galimovna Kudaybergenova *asel1972@mail.ru*

Li–Fraumeni syndrome is one of the most aggressive hereditary cancer predisposition syndromes characterized by development of a wide spectrum of malignancies. The underlying cause of LFS is a germline mutation in the *TP53* gene. The modified Chompret diagnostic criteria have substantially improved the identification of *TP53* mutation carriers, particularly among patients lacking a family history of cancer. When histopathological verification confirms so-called "sentinel tumors" – including adrenocortical carcinoma, choroid plexus carcinoma, hypodiploid acute lymphoblastic leukemia, childhood rhabdomyosarcoma and osteosarcoma, as well as breast cancer diagnosed before the age of 30 – pathology reports should explicitly recommend mandatory genetic testing for pathogenic or likely pathogenic variants in the *TP53* gene. Current surveillance protocols employing whole-body magnetic resonance imaging demonstrate high

efficacy in early tumor detection, significantly improving patient prognosis. Critically, genetic testing should be performed prior to initiating anti-cancer therapy to optimize treatment strategy and minimize the risk of secondary malignancies. Upon confirmation of Li–Fraumeni syndrome, predictive genetic testing for the same *TP53* mutation is recommended for the patient's relatives.

Keywords: Li–Fraumeni syndrome, *TP53* gene, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, breast cancer, adrenocortical carcinoma, glioma, medulloblastoma, melanoma

For citation: Kudaybergenova A. G., Gorban N. A., Mikhaylenko D. S. Current understanding of Li–Fraumeni syndrome: diagnostic criteria and morphological signs. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(4):21–8. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-21-28

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – редкое наследственное заболевание, связанное с очень высоким риском развития (в 24 раза выше, чем в общей популяции) широкого спектра опухолей, причем нередко первично множественных. К наиболее часто встречающимся «основным» опухолям относят рак молочной железы (РМЖ), карциномы легкого и коры надпочечников, саркомы мягких тканей, остеосаркомы, лейкозы, опухоли головного мозга [1].

Причина СЛФ – герминальные мутации в гене *TP53*, который отвечает за контроль клеточного деления и апоптоз. Тип наследования синдрома – аутосомно-доминантный. Частоту встречаемости патогенных и вероятно патогенных вариантов *TP53* у европеоидов оценивают на уровне 1:4500–5000 [2, 3]. На практике наличие герминальной мутации *TP53* означает не только высокий риск развития онкологического заболевания у носителя, но и молодой возраст дебюта, высокую частоту появления последующих опухолей в течение жизни, иную чувствительность к химиотерапии и лучевым методам лечения, а также необходимость в особых подходах к лучевой диагностике. Пожизненный риск развития хотя бы 1 злокачественной опухоли у носителей герминальных патогенных вариантов *TP53* составляет около 70–75 % у мужчин и почти 100 % у женщин. Кумулятивный риск увеличивается с возрастом: <20 % – к 15 годам, 25–50 % – в 16–45 лет, 50–70 % – после 45 лет. Мужчины имеют примерно 150-кратно повышенный риск развития рака по сравнению с общей популяцией, женщины – более чем 1000-кратно повышенный (особенно для РМЖ) [4, 5]. Характерной чертой СЛФ является высокая частота множественных первичных опухолей: у 15–35 % носителей в течение жизни развиваются 2 и более злокачественные опухоли (описаны 17) [6], причем последующие новообразования, как правило, возникают через все более короткие интервалы времени [3, 7].

ИСТОРИЯ

О СЛФ мир узнал благодаря развитию онкоэпидемиологии и систематическому учету онкологической заболеваемости у населения. В 1969 г. Фредерик Ли и Джозеф Фраумени опубликовали результаты исследования 280 медицинских карт и 418 свидетельств о смерти детей с рабдомиосаркомой, диагностированной с 1960 по 1964 г. С помощью анкетирования были изучены 4 семьи пробандов с диагнозом рабдомиосаркомы мягких тканей, близкие родственники которых страдали от других злокачественных новообразований: РМЖ, остеосаркомы, опухолей головного мозга и лейкозов. Причем дебют заболеваний происходил в необычно раннем возрасте, в большинстве случаев – до 45 лет. Эта работа стала фундаментом для понимания наследственного характера клинически гетерогенного опухолевого синдрома и заложила основу для разработки первых диагностических критериев [8].

Эволюция диагностических критериев синдрома Ли–Фраумени. Исходные критерии разработаны в 1969 г. на основании изучения первых 4 семей, а в 1988 г. формализованы по результатам изучения уже 24 семей. Критерии 1988 г. включали 3 условия для диагностики классического СЛФ:

- наличие саркомы у пробанда в возрасте до 45 лет;
- наличие родственника 1-й степени родства с любым видом рака в возрасте до 45 лет;
- наличие родственника 1-й или 2-й степени родства с любым видом рака до 45 лет или саркомой в любом возрасте [9].

Эти критерии обладали высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, выявляя лишь 70–80 % семей с патогенными вариантами *TP53*.

В последующие десятилетия накопилось значительное количество наблюдений за семьями с аналогичным анамнезом – высокой частотой множественных первичных опухолей, ранним возрастом манифестации, доминированием определенного спектра гистологических типов (сарком мягких тканей и костей, РМЖ, глиом и адренокортикальной карциномы).

В 1995 г. J.M. Birch и соавт. предложили расширенные критерии для диагностики Ли–Фраумени-подобного (Li–Fraumeni-like) синдрома, учитывающие более разнообразные варианты семейного анамнеза:

- наличие у пробанда рака, саркомы, опухоли мозга в детском возрасте или адренокортикальной карциномы до 45 лет;
- наличие у родственника 1–2-й степени родства типичной для СЛФ опухоли;
- наличие еще у 1 родственника карциномы до 60 лет [10].

Таблица 1. *Современные рекомендации (модифицированные критерии Chompret (Шомпре)) для тестирования на наличие мутаций TP53 независимо от семейного анамнеза*

Table 1. *Modern guidelines (modified Chompret criteria) for TP53 mutation testing irrespective of family history*

Возраст возникновения злокачественного новообразования Age of malignant neoplasm development	Злокачественные новообразования Malignant neoplasm
Детский Children	Адренокортикальный рак, карцинома сосудистого сплетения или анапластическая рабдомиосаркома Adrenocortical carcinoma, choroid plexus carcinoma or anaplastic rhabdomyosarcoma
	Гипоплоидный острый лимфобластный лейкоз Hypodiploid acute lymphoblastic lymphoma
	SHH-активированная медуллобластома, хромотрипсис в опухоли SHH-activated medulloblastoma, chromothripsis in tumor
Взрослый Adults	Рак молочной железы у женщины моложе 31 года Breast cancer in women under the age of 31
	2-я опухоль в поле облучения после 1-й из спектра синдрома Ли–Фраумени 2nd tumor of the Li–Fraumeni syndrome spectrum after irradiation of the 1st
	Аденокарцинома легкого у молодой некурящей женщины Lung adenocarcinoma in a young non-smoking woman

Эти критерии позволили выявлять клинически «стертые» формы синдрома.

Молекулярная основа заболевания оставалась неизвестной до конца 1980-х годов. Это было связано с ограничениями метода анализа сцепления полиморфных генетических маркеров с наследуемыми признаками в ряду поколений (linkage analysis), особенно в условиях гетерогенности фенотипа и небольшого размера семей с СЛФ. Из-за этих ограничений исследователи в конце 1980-х – начале 1990-х годов решили применить кандидатный подход: вместо поиска гена «вслепую» по всей геномной карте они сосредоточились на генах уже известных своей ролью в канцерогенезе, особенно на генах-супрессорах опухолей. Этот подход оказался успешным: в 1990 г. команда D. Malkin и соавт. идентифицировала герминальные мутации в гене *TP53* у членов 4 семей с классическим СЛФ [11]. Это открытие не только объяснило моногенную природу синдрома, но и стало катализатором глобального интереса к белку p53 как центральному стражу клеточного генома. Уже к середине 1990-х годов было опубликовано 1-е издание Базы данных мутаций *TP53* Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer (IARC) *TP53* Database), ставшей международным референсом для клиницистов и исследователей [12].

Следующий этап изучения СЛФ связан с работами группы под руководством L.C. Strong и соавт. из MD Anderson Cancer Center (1997–2010), которые впервые количественно оценили онкологический риск у носителей мутаций *TP53*: пожизненный риск развития хотя бы 1 злокачественного новообразования превышал 90 % у женщин и 70 % у мужчин, при этом 50 % случаев приходилось на возраст до 30 лет [13, 14]. Эти данные легли в основу современных протоколов генетического консультирования и скрининга [5].

Позднее, в начале 2000-х годов, произошел переход от клинико-генетической диагностики к молекулярно-генетической: в 2001 г. были разработаны критерии Chompret (Шомпре), пересмотренные в 2009 и 2015 гг. (табл. 1), которые расширили спектр опухолей, требующих генетического тестирования пробанда, и впервые включили «абсолютные показания независимо от семейного анамнеза» (адренокортикальная карцинома или карцинома сосудистого сплетения у детей) [15]. Каждая версия дополняла спектр опухолей СЛФ, уточняла возрастные рамки и расширяла возможности лабораторного тестирования для выявления носителей мутаций *TP53*, что увеличивало диагностическую чувствительность и охват семей с нестандартными проявлениями синдрома.

Важным шагом исследования СЛФ стало признание того, что до 20 % случаев обусловлено мутациями *de novo*, а 7–10 % – соматическим мозаицизмом, что объясняет отсутствие очевидного семейного анамнеза у значительной доли пробандов [16].

КОНЦЕПЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА, СВЯЗАННОГО С *TP53*

В 2020 г. Европейская референсная сеть по наследственным онкологическим синдромам GENTURIS предложила фундаментальный пересмотр подхода к диагностике и пониманию заболеваний, связанных с мутациями гена *TP53* [5]. Вместо традиционного представления о синдроме СЛФ как о редкой, строго определенной нозологической единице с жесткими клинико-генеалогическими критериями была введена концепция наследственного рака, связанного с *TP53* (heritable *TP53*-related cancer, h*TP53*rc), как спектра состояний, объединенных наличием патогенных герминальных мутаций *TP53* независимо

от выраженности фенотипа или наличия семейного анамнеза («сначала фенотип» (“phenotype-first”) вместо «сначала семья» (“family-first”)). Такое изменение парадигмы отражает эволюцию взгляда на заболевание: то, что полвека назад считали исключительно редким семейным синдромом с четким фенотипом, сегодня признается высоко гетерогенным спектром патологических состояний, охватывающим как классические семейные случаи, так и спорадические опухоли у пациентов без наследственного анамнеза:

- классический СЛФ (соответствие критериям и подтвержденная мутация);
- фенотипический СЛФ (соответствие критериям без выявленной мутации);
- клинически «стертые» формы СЛФ (наличие мутации, но атипичный спектр или поздний дебют);
- случайный СЛФ (выявление мутации при популяционном скрининге или панельном тестировании).

Ключевым следствием парадигмы “phenotype-first” вместо “family-first” стало признание того, что семейный анамнез более не является обязательным условием для подозрения на синдром. Вместо этого акцент сместился на морфологические и клинические «красные флаги», которые должен распознавать не генетик, а патологоанатом – первый специалист, достоверно диагностирующий опухоль.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАЗНООБРАЗИЯ МУТАЦИЙ

Не все мутации *TP53* эквивалентны по своему клиническому значению. Функциональные исследования (на дрожжах, клеточных линиях, мышиных моделях), а также современные проспективные когорты (C. P. Kratz и соавт., A. Villani и соавт.) показали четкий градиент тяжести фенотипа, зависящий от типа мутации [17–19]:

- миссенс-мутации в «горячих точках» ДНК-связывающего домена (DNA binding domain, DBD) – R175H, R248Q, R273H – обладают сильным доминант-негативным эффектом и относятся к типу gain-of-function (усиление функции), ассоциированы с ранним дебютом опухолей (до 10 лет), множественными новообразованиями и высокой пенетрантностью (>90 %) к 50 годам;
- мутации типа loss-of-function (потеря функции: нонсенс, сдвиг рамки считывания) приводят к полному отсутствию белка и, как правило, ассоциированы с более «мягким» фенотипом, поздним дебютом (20–40 лет), редкими множественными опухолями, но все же высоким риском РМЖ и сарком;
- мутации в тетрамеризационном домене нарушают олигомеризацию и вызывают гаплонедостаточность, проявляются только во взрослом возрасте.

Эти генно-фенотипические корреляции напрямую определяют клиническую картину СЛФ и подчеркивают необходимость не просто выявления мутации, а правильного определения ее клинической значимости согласно рекомендациям профессиональных медицинских ассоциаций при генетическом консультировании. Они определяют возраст начала скрининга, состав программы наблюдения и подходы к профилактике.

СПЕКТР ОПУХОЛЕЙ ПРИ СИНДРОМЕ ЛИ–ФРАУМЕНИ

При СЛФ развивается чрезвычайно широкий спектр злокачественных новообразований, однако примерно 80 % из них составляют 4 ключевых типа: РМЖ (около 30 %), саркомы мягких тканей и костей (около 30 %), опухоли центральной нервной системы (10–15 %) и адренокортикальные карциномы (около 10 %) [15, 20].

Рак молочной железы

Наиболее частая опухоль у женщин-носительниц мутации *TP53* – РМЖ. Считается, что 3–8 % женщин, у которых диагностирован РМЖ до 30 лет, являются носительницами герминальной мутации *TP53* [21]. Для РМЖ, ассоциированного с СЛФ, характерны ранний возраст манифестации (пик в 20–35 лет, медиана 32 года против 62 в общей популяции), агрессивное течение, больший размер опухоли, поражение лимфатических узлов на момент диагностики, высокая частота контралатерального рака.

В большинстве случаев РМЖ при СЛФ имеет гистологическое строение карциномы неспецифического типа высокой степени злокачественности по Ноттингемской системе и выраженную пролиферативную активность. Среди этих опухолей преобладает HER2-позитивный подтип: у молодых женщин с герминальными мутациями *TP53* амплификация/гиперэкспрессия *HER2/neu* выявляется у 2/3 пациенток, причем большинство опухолей сохраняют экспрессию рецепторов эстрогена и/или прогестерона (так называемый трижды позитивный фенотип) [22–24].

Саркомы мягких тканей и костей

Саркомы мягких тканей и костей составляют около 30 % всех СЛФ-ассоциированных опухолей и встречаются в 200 и 700 раз чаще, чем в общей популяции соответственно. При СЛФ они имеют бимодальное распределение по возрасту [25, 26].

Наиболее частая первичная опухоль костей при СЛФ – остеосаркома, которая возникает преимущественно в детском и подростковом возрасте, может быть мультифокальной. У пациентов с СЛФ остеосаркомы имеют выраженные клинико-морфологические отличия от спорадических. Анализ крупнейшей на сегодняшний день французской когорты (52 пациента, 65 остеосарком) показал, что 23 % случаев возникают у детей младше 10 лет, тогда как в общей популяции (по данным Программы эпидемиологического надзора и анализа конечных результатов (Surveillance,

Epidemiology, and End Results Program, SEER)) такие остеосаркомы встречаются лишь в 9 % случаев. У носителей мутаций *TP53* остеосаркомы значительно чаще локализуются в челюстях (15 % против 3 %) и осевом скелете (17 % против 10 %), а также существенно выше доля периостальных остеосарком, которые составляют 17 % всех случаев (в общей когорте – около 1 %). Также для остеосарком носителей мутаций характерно преобладание хондробластического компонента независимо от подтипа [25].

Несмотря на эти характерные «красные флаги», диагностика СЛФ при первичной остеосаркоме остается крайне несвоевременной. Исследование французских пациентов показало, что лишь у 3 из 52 мутация *TP53* была выявлена до или одновременно с диагностированием остеосаркомы, а почти у половины (24 пациента) – уже после развития 2-го или 3-го злокачественного новообразования (медиана – 8,2 года после обнаружения 1-й опухоли). Такая запоздалая диагностика имеет прямые негативные последствия для прогноза: 33 % пациентов с остеосаркомой в ремиссии погибают от вторых злокачественных опухолей [25].

Рабдомиосаркома при СЛФ чаще всего встречается у маленьких детей и в большинстве случаев имеет выраженную анаплазию. Так, при анапластической рабдомиосаркоме у детей герминальные мутации *TP53* обнаруживают более чем в 70 % случаев.

Фибросаркома наблюдается у детей и молодых взрослых, липосаркома – от детского до среднего возраста, а лейомиосаркома – преимущественно у взрослых [25].

Саркома Юинга и гастроинтестинальные стромальные опухоли не характерны для СЛФ [27–29].

Опухоли центральной нервной системы

Среди СЛФ-ассоциированных новообразований 9–18 % составляют опухоли центральной нервной системы, которые представлены диффузными астроцитарными глиомами (глиобластомы, астроцитомы), медуллобластомами, карциномами сосудистого сплетения [5]. Опухоли центральной нервной системы при СЛФ демонстрируют четкие клинико-морфологические признаки, отличающие их от спорадических аналогов. По данным IARC, опухоли центральной нервной системы при СЛФ имеют бимодальное распределение по возрасту: 1-й пик приходится на детей младше 5 лет (преимущественно карциномы сосудистого сплетения), 2-й – на подростков и молодых взрослых 10–30 лет (астроцитомы и *TP53*-мутантные SHH-медуллобластомы) [3]. В этих медуллобластомах часто наблюдается явление хромотрипсиса (множественных одномоментных хромосомных перестроек) [30].

Карцинома сосудистого сплетения встречается у 44–50 % носителей герминальных мутаций *TP53*, а у детей до 2 лет почти всегда ассоциирована с СЛФ, даже при отсутствии семейного анамнеза [31–33].

SHH-медуллобластома из крупных клеток у пациентов 3–18 лет в ≈50 % случаев обусловлена герминальной мутацией *TP53* и имеет крайне неблагоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость составляет всего 27 % [31, 34, 35].

Диффузные астроцитомы у носителей мутаций *TP53* часто несут редкую мутацию *IDH1* p.R132C (вместо типичной p.R132H), что практически патогномонично для СЛФ [36–38].

Адренокортикальная карцинома

Одна из ключевых «сигнальных» опухолей при СЛФ – адренокортикальная карцинома, которая составляет 6–13 % всех злокачественных новообразований у носителей герминальных мутаций *TP53* [15, 39]. Адренокортикальный рак при СЛФ имеет выраженные клинико-морфологические особенности по сравнению со спорадическими опухолями. Так, у носителей мутаций *TP53* карцинома развивается в раннем возрасте: до 90 % случаев приходятся на детей младше 5 лет с пиком заболеваемости в 1–3 года. Частота герминальных мутаций *TP53* у детей с адренокортикальной карциномой достигает 50–80 %, у взрослых – только 3,9 % [40].

Почти все (>90 %) адренокортикальные карциномы при СЛФ гормонально активные и в большинстве случаев вызывают вирилизирующий или смешанный (вирилизирующий и глюкокортикоидный) эффект [41]. Из всех спорадических карцином гормонально активны лишь около 55 %. При наличии герминальной мутации *TP53* в опухоли чаще выявляют морфологические признаки агрессивности: высокий балл по шкале Wieneke (>3), вес опухоли >200 г, наличие некроза, атипичных митозов и капсулярной инвазии. Неблагоприятным прогностическим маркером служит высокий индекс пролиферации Ki-67 (>15 %), который коррелирует с уменьшением 3-летней выживаемости без прогрессирования (38,9 % у носителей мутаций *TP53* против 79,4 % у пациентов со спорадической опухолью) [42].

Полное хирургическое удаление опухоли у детей обеспечивает благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость при I стадии достигает 86 %), общий исход у носителей мутаций *TP53* обусловлен крайне высоким риском вторых и последующих опухолей [43].

Гемобластозы

Гиподиплоидная острая лимфобластная лейкемия – редкий (<1 %) цитогенетический подтип острого лимфобластного лейкоза с крайне плохим прогнозом (5-летняя выживаемость <20–30 %). Значительную долю (до 50–91 %) детей с этим подтипом составляют носители герминальных мутаций *TP53* [44].

Рак легкого

Долгое время рак легкого не входил в спектр опухолей СЛФ. По мере накопления в базе данных IARC

семей с герминальными мутациями *TP53* стало ясно, что частота рака легкого составила 2–7 % всех опухолей. Заболеваемость раком легких при СЛФ в 14,7 раза выше, чем в общей популяции. Среди заболевших большинство (62,1 %) – женщины, характерны молодой возраст (в среднем 49 (29–77) лет), преобладание аденокарциномы (91,3 %). Типичный случай рака легкого при СЛФ – аденокарцинома у молодой, никогда не курившей женщины [45].

Меланома

Меланома не входит в классический спектр опухолей СЛФ, однако, по данным крупного голландского регистра, повышенный кумулятивный риск меланомы у носителей мутаций *TP53* достигает 12,6 % к 70 годам, что значительно превышает популяционный уровень. Меланома при СЛФ характеризуется атипичными клинико-морфологическими проявлениями, которые должны настораживать патологоанатома и инициировать генетическое консультирование. К таким «красным флагам» относятся:

- множественные первичные меланомы у 1 пациента;
- ранний возраст дебюта (в том числе детский, что крайне редко при спорадической меланоме);
- редкие гистологические подтипы, включая шпицоидный, а также меланомы слизистых оболочек и увеальную меланому;
- наличие других опухолей из спектра СЛФ в анамнезе пациента или у близких родственников [46].

Имеются 2 ключевые проблемы своевременной диагностики СЛФ при меланоме: отсутствие данной патологии в официальных диагностических критериях СЛФ (см. табл. 1) и низкая настороженность клиницистов и патологоанатомов в отсутствие семейного анамнеза, в то время как меланома может быть первой манифестацией СЛФ, особенно если она имеет атипичные морфологические характеристики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распознавание СЛФ при первичной опухоли, даже типичной для СЛФ, остается запоздалым. Герминальный статус *TP53* редко выявляется до начала терапии, чаще всего мутацию обнаруживают постфактум, уже после развития 2-го злокачественного новообразования или выявления опухоли у родственников. Своевременное обнаружение мутации *TP53* критически важно, поскольку лучевая терапия и генотоксичная химиотерапия у таких пациентов значительно повышают риск индуцирования вторых опухолей. Ранняя диагностика СЛФ позволяет ограничить лучевую терапию или даже отказаться от нее (особенно у маленьких детей), избегать генотоксичных режимов химиотерапии, внедрить протокол скрининга Торонто, включающий ежегодную магнитно-резонансную томографию головного мозга и всего тела, а также организовать каскадное тестирование родственников.

Роль патологоанатома нельзя недооценивать: именно он может первым обратить внимание на особенности морфологического строения опухолей, сочетание различных опухолей, необычный возраст пациента и инициировать мультидисциплинарный алгоритм, который позволяет кардинально изменить тактику ведения пациента и его семьи – от профилактики рака до персонализированного выбора терапии.

Иммуногистохимический метод выявляет в опухоли мутантный белок p53, который появляется в результате как герминальных, так и соматических мутаций *TP53*, однако не позволяет распознать характер мутации, поэтому для диагностики СЛФ необходимо генетическое тестирование крови или нормальной ткани.

При подозрении в патологоанатомическом заключении следует указать предполагаемый наследственный опухолевой синдром и рекомендовать консультацию врача-генетика и молекулярно-генетическое тестирование (табл. 2). Подобная рекомендация в заключении формально направляет пациента на следующий этап диагностики, фиксирует клиническую настороженность, обязывает лечащего врача обратить внимание на проблему и защищает интересы пациента и врача.

ВЫВОДЫ

Синдром Ли–Фраумени – моногенный наследственный онкологический синдром, обусловленный мутацией лишь в 1 гене, *TP53*, но характеризующийся выраженной клинической гетерогенностью, проявляющейся широким спектром злокачественных новообразований, вариабельностью возраста дебюта, высокой частотой множественных первичных опухолей и повышенной чувствительностью к генотоксическим воздействиям. В связи с этим роль патологоанатома выходит за рамки простой морфологической верификации онкологического заболевания и приобретает значение инициирующего звена в диагностико-профилактическом каскаде. Знание критериев Chompret и спектра опухолей СЛФ должно быть частью базовой подготовки патологоанатома.

Выявление так называемых опухолей-сигналов (адренокортикальная карцинома, карцинома сосудистого сплетения, гиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз, рабдомиосаркомы и остеосаркомы у детей, а также РМЖ с дебютом до 30 лет) наряду с клиническими «красными флагами» (ранний возраст дебюта, первичная множественность опухолей) служит основанием для обязательной рекомендации генетического тестирования *TP53* в заключении морфолога.

Раннее выявление СЛФ позволяет не только адаптировать наблюдение (вводя скрининг на основе

Таблица 2. *Примеры корректных формулировок комментария в патологоанатомическом заключении*

Table 2. *Examples of correct commentary wording in a pathology report*

Клиническая ситуация Clinical situation	Вариант формулировки Possible wording
Диагностирована адренокортикальная карцинома у ребенка 4 лет Adrenocortical carcinoma diagnosed in a 4-year-old child	В связи с присутствием этой опухоли в перечне частых новообразований при синдроме Ли–Фраумени рекомендуются медико-генетическое консультирование и тестирование на герминальные мутации гена *TP53* Due to the presence of this tumor in the list of common neoplasms associated with Li–Fraumeni syndrome, medical and genetic consultation and testing for germline mutations in the *TP53* gene are recommended
У пациентки 28 лет выявлена инвазивная карцинома молочной железы Invasive breast carcinoma diagnosed in a 28-year-old female patient	С учетом возраста пациентки рекомендуется молекулярно-генетическое тестирование для исключения *BRCA*-онкосиндрома и синдрома Ли–Фраумени Due to the patient's age, genetic testing to exclude *BRCA*-associated hereditary cancer and Li–Fraumeni syndrome is recommended
Множественные опухоли у одного пациента Multiple tumors in a patient	С учетом множественности первичных опухолей, характерных для синдрома Ли–Фраумени (остеосаркома и глиобластома), рекомендуется исключить наследственные опухолевые синдромы, в первую очередь синдром Ли–Фраумени Due to multiple primary tumors characteristic of Li–Fraumeni syndrome (osteosarcoma and glioblastoma), exclusion of hereditary cancer syndromes, primarily Li–Fraumeni syndrome, is recommended

магнитно-резонансной томографии всего тела), но и пересмотреть тактику лечения, чтобы избежать генотоксичной и лучевой терапии, тем самым снижая риск вторых новообразований и улучшая общий прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Andrade K.C., Khincha P.P., Hatton J.N. et al. Cancer incidence, patterns, and genotype–phenotype associations in individuals with pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants: an observational cohort study. Lancet Oncol 2021;22(12):1787–98. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00580-5
2. Степанов И.А., Васильева Е.В., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Особенности наследственного *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома. Вопросы онкологии 2022;68(2):140–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-140-148
Stepanov I.A., Vasilieva E.V., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Features of hereditary *TP53*-associated tumor syndrome. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2022;68(2):140–8. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-140-148
3. Amadou A., Waddington Achatz M.I., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline *TP53* mutation carriers: temporal phases of Li–Fraumeni syndrome. Curr Opin Oncol 2018;30(1):23–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000412
4. Chamarthi V.S., Kasi A. Li–Fraumeni syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532286/
5. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C. et al. 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
6. Nutting C., Camplejohn R.S., Gilchrist N.L. et al. A patient with 17 primary tumours and a germ line *TP53* mutation: tumour induction by adjuvant therapy? Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000;12(5):300–4. DOI: 10.1053/clon.2000.9160
7. Schneider K., Zelley K., Nichols K.E. Li–Fraumeni syndrome. In: M.P. Adam et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, 1993.
8. Li F.P., Fraumeni J.F. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? Ann Intern Med 1969;71(4):747–52. DOI: 10.7326/0003-4819-71-4-747
9. Li F.P., Fraumeni J.F., Mulvihill J.J. et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988;48(18):5358–62.
10. Birch J.M., Hartley A.L., Tricker K.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline *TP53* mutations. J Med Genet 1994;31(6):406–10. DOI: 10.1136/jmg.31.6.406
11. Malkin D., Li F.P., Strong L.C. 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
12. Olivier M., Eeles R., Hollstein M. et al. The IARC *TP53* database: new online mutation analysis and recommendations to users. Hum Mutat 2002;19(6):607–14. DOI: 10.1002/humu.10081
13. Strong L.C. A mutational model for childhood cancer. Grant 5P01CA034936-23. University of Texas MD Anderson Cancer Center.
14. Mai P.L., Best A.F., Peters J.A. et al. 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
15. Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M. et al. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
16. Renaux-Petel M., Charbonnier F., Thery J.C. et al. Contribution of *de novo* and mosaic *TP53* mutations to Li–Fraumeni syndrome. J Med Genet 2018;55(3):173–80. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104976
17. Montellier E., Grobner S.N., Johann P.D. et al. Clustering of *TP53* variants into functional classes correlates with cancer risk and identifies different phenotypes of Li–Fraumeni syndrome. iScience 2024;27(12):111296. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111296

18. Kratz C.P., Achatz M.I., Brugières L. et al. Cancer surveillance for individuals with Li–Fraumeni syndrome. Eur J Hum Genet 2020;28(11):1481–2. DOI: 10.1038/s41431-020-0700-2
19. Villani A., Shore A., Wasserman J.D. et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li–Fraumeni syndrome: 11-year follow-up of a prospective observational study. Lancet Oncol 2016;17(9):1295–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2
20. Birch J.M., Hartley A.L., Tricker K.J. et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *p53* gene among 21 Li–Fraumeni families. Cancer Res 1994;54(5):1298–304.
21. Kamihara J., Rana H.Q., Garber J.E. Germline *TP53* mutations and the changing landscape of Li–Fraumeni syndrome. Hum Mutat 2014;35(6):654–62. DOI: 10.1002/humu.22559
22. De Andrade K.C., Mirabello L., Stewart D.R. et al. The *TP53* database: transition from the International Agency for Research on Cancer to the US National Cancer Institute. Cell Death Differ 2022;29(5):1071–3. DOI: 10.1038/s41418-021-00910-8
23. Melhem-Bertrandt A., Bojadzieva J., Ready K.J. et al. Early-onset HER2-positive breast cancer is associated with germline *TP53* mutations. Cancer 2012;118(4):908–13. DOI: 10.1002/cncr.26377
24. Masciari S., Dewanwala A., Stoffel E.M. et al. Breast cancer phenotype in women with *TP53* germline mutations: a Li–Fraumeni syndrome consortium effort. Breast Cancer Res Treat 2012;133(3):1125–30. DOI: 10.1007/s10549-012-2017-7
25. Saucier E., Brugières L., Minard-Colin V. et al. Li–Fraumeni-associated osteosarcomas: the French experience. Pediatr Blood Cancer 2024;71(12):e31362. DOI: 10.1002/pbc.31362
26. Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. *TP53* mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;2(1):a001008. DOI: 10.1101/cshperspect.a001008
27. Ognjanovic S., Olivier M., Bergemann T.L. et al. Sarcomas in *TP53* germline mutation carriers: a review of the IARC *TP53* database. Cancer 2012;118(5):1387–96. DOI: 10.1002/cncr.26390
28. Lessnick S.L., Ladanyi M. Molecular pathogenesis of Ewing sarcoma: new therapeutic and transcriptional targets. Annu Rev Pathol 2012;7:145–59. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011811-132457
29. Brcic I., Argyropoulos A., Liegl-Atzwanger B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. Diagnostics (Basel) 2021;11(2):194. DOI: 10.3390/diagnostics11020194
30. Rausch T., Jones D.T.W., Zapatka M. et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with *TP53* mutations. Cell 2012;148(1–2):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.017
31. Michaeli O., Malkin D. Li–Fraumeni syndrome. In: Encyclopedia of Cancer. Elsevier, 2018. P. 356–368.
32. Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Ясько Л.А. и др. Хориоид-карциномы у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):51–61. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-51-61
Valiakhmetova A.F., Papusha L.I., Yasko L.A. et al. Choroid plexus carcinomas in children: literature review. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):51–61. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-51-61
33. Li Y., Zhu S., Wang Y. et al. Choroid plexus carcinomas with *TP53* germline mutations: management and outcome. Front Oncol 2021;11:751784. DOI: 10.3389/fonc.2021.751784
34. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M. et al. Subgroup-specific prognostic implications of *TP53* mutation in medulloblastoma. J Clin Oncol 2013;31(23):2927–35. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5052
35. Archer T.C., Mahoney E.L., Pomeroy S.L. Medulloblastoma: molecular classification-based personal therapeutics. Neurotherapeutics 2017;14(2):265–73. DOI: 10.1007/s13311-017-0526-2
36. Solomon D.A., Perry A. Familial tumor syndromes. In: Practical Surgical Neuropathology. Elsevier, 2018. P. 505–545.
37. Hayes J., Coope D.J., Nicholson L. et al. Genomic analysis of the origins and evolution of multicentric diffuse lower-grade gliomas. Neuro Oncol 2018;20(5):632–41. DOI: 10.1093/neuonc/nox180
38. Sloan E.A., Chiang J., Villanueva-Meyer J.E. et al. Gliomas arising in the setting of Li–Fraumeni syndrome stratify into two molecular subgroups with divergent clinicopathologic features. Acta Neuropathol 2020;139(5):953–7. DOI: 10.1007/s00401-020-02138-4
39. Guha T., Malkin D. Inherited *TP53* mutations and the Li–Fraumeni syndrome. Cold Spring Harb Perspect Med 2017;7(4):a026187. DOI: 10.1101/cshperspect.a026187
40. Herrmann L.J.M., Heinze B., Fassnacht M. et al. *TP53* germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(3):E476–85. DOI: 10.1210/jc.2011-1982
41. Ilanchezhian M., Kapoor A., Batra A. et al. Pediatric adrenocortical carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:961650. DOI: 10.3389/fendo.2022.961650
42. Sandru F., Dumitrascu M.C., Carsote M. et al. Adrenocortical carcinoma: pediatric aspects (review). Exp Ther Med 2022;23(4):287. DOI: 10.3892/etm.2022.11289
43. Gulack B.C., Rialon K.L., Englum B.R. et al. Factors associated with survival in pediatric adrenocortical carcinoma. J Pediatr Surg 2016;51(1):172–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.071
44. Schneider K., Zelley K., Nichols K.E. Li–Fraumeni syndrome. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, 1993.
45. Hatton J.N., Khincha P.P., Kratz C.P. et al. Characterizing lung cancer in Li–Fraumeni syndrome. JAMA Oncol 2024;10(9):1284–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.2506
46. Sandru F., Dumitrascu M.C., Carsote M. et al. Melanoma in patients with Li–Fraumeni syndrome (review). Exp Ther Med 2021;23(1):75. DOI: 10.3892/etm.2021.10838

Вклад авторов
Кудайбергенова А. Г.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи; Горбань Н. А., Михайленко Д. С.: сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи.
Authors' contributions
Kudaybergenova A. G.: study concept and design, collection and processing of the material, article writing and editing; Gorban N. A., Mikhaylenko D. S.: collection and processing of the material, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Кудайбергенова А. Г. / Kudaybergenova A. G.: https://orcid.org/0000-0001-7797-088X
Горбань Н. А. / Gorban N. A.: https://orcid.org/0009-0001-2401-1746
Михайленко Д. С. / Mikhaylenko D. S.: https://orcid.org/0000-0001-9780-8708

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.12.2025. **Принята к публикации:** 12.01.2026. **Опубликована онлайн:** 30.01.2026.
Article submitted: 12.12.2025. **Accepted for publication:** 12.01.2026. **Published online:** 30.01.2026.