

И.А. Степанов¹, Е.В. Васильева², А.П. Соколенко¹, Е.Н. Имянитов¹

Особенности наследственного *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Наследственный *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (heritable *TP53*-related cancer syndrome или сокращенно — h*TP53*rc) — ранее назывался «синдром Ли–Фраумени» — представляет собой гетерогенную группу опухолей. Он характеризуется возникновением наследственной мутации в гене *TP53*.

В последнее десятилетие представление о h*TP53*rc изменилось в связи с накоплением информации о заболевании. Например, изменились критерии диагностики и скрининга, а также подходы к лечению.

Структура синдрома несколько модифицировалась: в настоящее время установлено, что различные возрастные группы характеризуются собственным уникальным спектром локализаций. Обнаруживаются новые локализации, которые ранее считались нехарактерными для h*TP53*rc (например, рак легкого у людей старше 50 лет).

Установлено, что пациентам с h*TP53*rc необходимо избегать генотоксичной химиотерапии и лучевой терапии из-за высокого риска развития вторичных опухолей и в большей степени ориентироваться на хирургические методы лечения.

Относительно недавно разработанные протоколы скрининга включают серьезные меры профилактики злокачественных новообразований т.к. раннее выявление h*TP53*rc играет существенную роль в увеличении продолжительности жизни.

Диагностика h*TP53*rc в клинической практике затруднена, так как не всегда удается заподозрить носительство наследственной мутации. Вместе с тем возможности молекулярной диагностики становятся все доступнее в связи с внедрением секвенирования нового поколения (next generation sequencing) в лабораторную практику. По этой причине выявление случаев носительства мутаций в гене *TP53* в мире увеличилось кратно.

В России диагностика h*TP53*rc ограничена описанием отдельных случаев. Технологиче-

ский прогресс, вероятно, быстро устранил ограничения в диагностике, и количество выявленных случаев будет из года в год расти. В отношении лечения и прогноза существует ряд особенностей, которые требуют рассмотрения каждого случая отдельно.

Ключевые слова: обзор, наследственные опухолевые синдромы, синдром Ли–Фраумени

Введение

h*TP53*rc (до 2020 г. — синдром Ли–Фраумени) долгое время рассматривался как относительно редкий синдром, для которого был описан спектр характерных локализаций с высоким риском развития в течение жизни. С момента первого описания, представление о синдроме существенно изменилось.

Современные оценки распространенности h*TP53*rc значительно превосходят первые исследования в этой области. Гетерогенность вероятных локализаций рассматривается в зависимости от пенетрантности различных наследственных мутаций в гене *TP53*, которая в свою очередь оценивается отдельно, исходя из эффекта, который оказывает мутация на функции белка [1].

Такой подход связан с тканевой специфичностью мутаций — различной вероятностью возникновения опухоли в определенной локализации в течение жизни [2].

Критерии диагностики условно разделяют всех пациентов на три возрастные группы по этой причине [3]. По такому же принципу созданы все профилактические протоколы [4–7].

Лечение носителей наследственных мутаций в гене *TP53* сопряжено с рядом сложностей, связанных с высокой вероятностью развития вторичных опухолей.

Учет всех названных особенностей делает выше вероятность обнаружения синдрома в клинической практике, а применение правильной стратегии лечения несомненно увеличивает продолжительность жизни носителей наследственных мутаций *TP53*.

Эпидемиология

Первая опубликованная оценка популяционной частоты 1:5000 была основана на когорте из 36 пациенток, отобранных по данным семейного анамнеза наследственного рака молочной железы (РМЖ) в 2003 г. [8]. Вторая оценка 1:20 000 основана на тестировании 525 пациентов, подходящих

по классическим критериям или критериям Ли–Фраумени-подобного синдрома в 2009 г. [9].

Более актуальное исследование К. de Andrade [10] предполагает, что реальная распространенность hTP53rc до 10 раз выше, чем первые оценки, и составляет примерно 0,2% от всей популяции. К такому выводу ученые приходят после анализа последовательности гена TP53

Таблица 1. Критерии СЛФ/ hTP53rc и Ли–Фраумени-подобного синдрома

	Критерий	Источник
Рекомендации European Reference Networ	Рекомендация 1	T. Frebourg и соавт. 2020
	Все пациенты, которые соответствуют «модифицированным критериям Chompret», должны проходить тестирование на наличие наследственной мутации в гене TP53 в случае:	
	• наличия семейного анамнеза: если у пробанда с «TP53 core tumor» («core tumor»-наиболее характерный спектр опухолей: рак молочной железы, саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль центральной нервной системы, карцинома коры надпочечников) развилась опухоль до 46 лет и, по крайней мере, есть один родственник первой или второй степени родства с core tumor до 56 лет;	
	• при наличии первичных множественных опухолей: пробанд с множественными опухолями, включая 2 «TP53 core tumor», первая из которых возникла до 46 лет, независимо от семейного анамнеза;	
	• при наличии редкой опухоли: пациент с карциномой коры надпочечников, карциномой сосудистого сплетения или рабдомиосаркомой эмбрионального анапластического подтипа, независимо от семейного анамнеза;	
	• при возникновении рака молочной железы в молодом возрасте: рак молочной железы до 31 года, независимо от семейного анамнеза.	
	Рекомендация 2	
	Дети и подростки должны пройти тестирование на наличие вариантов наследственной мутации TP53 при наличии:	
	• гиподиплоидного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ);	
	• необъяснимой sonic hedgehog-driven медуллобластомы;	
• остеосаркомы челюсти.		
Рекомендация 3		
Пациенты, у которых развивается вторая первичная опухоль в области воздействия лучевой терапии первой «TP53 core tumor», возникшей до 46 лет, должны пройти тестирование на наличие наследственной мутации TP53		
Рекомендация 4		
1. Пациенты старше 46 лет, больные раком молочной железы без личного онкологического или семейного анамнеза, не соответствующего «модифицированным критериям Chompret» не должны проходить тестирование на наличие наследственной мутации в гене TP53.		
2. Любой случай изолированного рака молочной железы, который не подходит по «модифицированным критериям Chompret», но при этом у пациентки выявлен патогенный вариант TP53, следует обсуждать на консилиуме с врачами различных профилей специализации.		
Рекомендация 5		
Дети из семей с юга Бразилии должны проходить тестирование на вариант TP53 R337H (бразильский вариант с эффектом основателя)		
Ли–Фраумени подобный синдром, определение Birch (LFL- B)	Критерии Birch:	Birch и соавт. 1994
	Пробанд с любым детским раком или саркомой, опухолью головного мозга или карциномой коры надпочечников, диагностированной в возрасте до 45 лет, у которого есть:	
	Родственник первой или второй степени родства с типичными для СЛФ опухолями (саркома, рак молочной железы, опухоль головного мозга, карцинома коры надпочечников или лейкемия) в любом возрасте И	
Родственник первой или второй степени родства с любой злокачественной опухолью в возрасте до 60 лет		
Ли–Фраумени подобный синдром, определение Eeles (LFL-E1 и LFL-E2)	Критерии Eeles	Eeles и соавт. 1993, Eeles и соавт. 2000
	LFL-E1(первое определение)	
	Две различные опухоли, у родственников пробанда первой или второй степени в любом возрасте (саркома, рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкемия, опухоль коры надпочечников, меланома, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы)	
	LFL-E2(второе определение)	
Возникновение саркомы в любом возрасте у пробанда с двумя из следующих опухолей (саркома + две опухоли у одного человека): рак молочной железы в возрасте <50 лет и/или опухоль головного мозга, лейкемия, опухоль коры надпочечников, меланома, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы в возрасте <60 лет или с одной ранее перенесенной саркомой в любом возрасте (саркома+саркома)		

у более 63 тысяч не связанных родством людей из трех крупных баз данных. К. de Andrade отмечает, что первые две оценки основывались на изучении семейных случаев, и поэтому были не объективны.

Клиническая манифестация и критерии диагностики

Классическое определение синдрома Ли–Фраумени (СЛФ), данное авторами Ф. Ли и Дж. Фраумени в 1988 г., предполагает пациентов с саркомой, диагностированной до 45 лет. При этом обязательно учитываются критерии семейного анамнеза: наличие родственника первой степени родства с раком, диагностированным в возрасте до 45 лет, и еще одного родственника первой или второй степени родства с любой злокачественной опухолью с началом в возрасте до 45 лет или саркомой, возникшей в любом возрасте [11].

Это определение актуально до сих пор, однако разработаны и другие критерии, используя которые можно определить необходимость тестирования на наличие наследственной мутации в гене *TP53*.

К ним относятся «модифицированные критерии Chompret» [12], которые в 2020 г. вошли в европейские рекомендации от European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS) [1].

Рекомендации от *ERN GENTURIS* дополняют «модифицированные критерии Chompret» новыми оригинальными критериями.

Помимо вышеупомянутых, существуют критерии так называемого «Ли–Фраумени-подобного синдрома» (Li-Fraumeni-like syndrome, LFL), который объединяет определения авторов: J. Birch [13] — LFL-B — и R. Eeles в двух формулировках — LFL-E1 и LFL-E2 [14, 15].

Эти критерии были разработаны как альтернатива классическим критериям Ли и Фраумени, имеют более низкую специфичность по сравнению с «модифицированными критериями Chompret», однако также все еще актуальны в клинической практике.

Ли–Фраумени-подобный синдром предполагает наличие наследственной мутации в *TP53*, когда пациенты не подходят ни по оригинальным критериям Ли и Фраумени, ни по критериям «модифицированным критериям Chompret»/*ERN GENTURIS* (табл. 1).

Для корректной оценки структуры hTP53rc необходимо подразделять пациентов с наследственными мутациями в гене *TP53* на 3 возрастные группы: 0–15 лет, 16–50, 50+ лет. Именно такие возрастные границы обусловлены тем, что наиболее распространенной локализацией в общей

структуре hTP53rc является РМЖ. Соответственно, возрастная группа 16–50 лет ограничивает примерный возраст от появления вторичных половых признаков у девочек до менопаузы [3].

По данным версии R20 Международной ассоциации исследований рака (IARC/МАИР, Лион, Франция [<https://p53.iarc.fr/TP53GermlineMutations.aspx>]): наиболее частые локализации 1–15 лет: 1) аденокарциномы; 2) опухоли головного мозга (включая карциному сосудистого сплетения, КСС); 3) саркомы мягких тканей или остеосаркомы; 4) гиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз; 5) нейробластома.

Для возрастной группы 1–15 лет наиболее характерны мутации с высокой пенетрантностью. Зачастую молекулярный патогенез этой группы опухолей обусловлен влиянием доминантно-негативного эффекта (Dominant Negative Effect) патогенных мутаций, при котором мутантный белок P53 образует тетрамеры с белком P53 дикого типа в клетке и таким образом функции белка дикого типа полностью блокируются.

Опухоли мозга и саркомы мягких тканей представлены широким спектром морфологических характеристик, обе группы не исследованы достаточно. Необходимо учитывать возможность обнаружения наследственных мутаций в гене *TP53* у пациентов с указанными злокачественными новообразованиями в особенности при наличии семейного анамнеза.

Наиболее частые локализации для группы 16–50 лет: 1) рак молочной железы (около 50% пациенток моложе 31 года); 2) опухоли головного мозга; 3) саркомы мягких тканей или остеосаркомы; 4) рак легкого (РЛ).

Для *TP53*-ассоциированного РЛ характерна манифестация немелкоклеточного рака легкого преимущественно в молодом возрасте у некурящих пациентов. Еще одной особенностью является резистентность к иммунотерапии [16, 17]).

Самые частые локализации в группе 50+ лет: 1) РМЖ; 2) рак легкого; 3) саркомы мягких тканей; 4) опухоли головного мозга; 5) опухоли кожи; 6) опухоли яичников; 7) рак простаты (ассоциирован с терапевтической резистентностью к химиолучевой терапии, антиандрогенам, прогноз при этом хуже, рекомендуется прибегать к более агрессивной лечебной тактике [18]); 8) гемобластозы.

Рак легкого подобен описанному в предыдущей возрастной группе. Опухоли кожи, в особенности базалиомы, зачастую возникают в поле воздействия лучевой терапии, если пациент ранее проходил лечение по поводу злокачественных новообразований (hTP53rc характеризуется высокой вероятностью возникновения нескольких опухолей в течение жизни [5]).

Наличие локализации в возрастной группе из представленного списка и семейного анамнеза по любым критериям предполагает возможность тестирования на носительство наследственной мутации в *TP53*.

TP53 и *CHEK2*

В 1995 г. T. Frebourg и соавт. связали возникновение синдрома Ли–Фраумени с мутациями в гене *TP53* [19]. Однако поиски новых генов-кандидатов СЛФ не прекратились. Были описаны синдром Ли–Фраумени 2 ОМIM#609265 (предполагает наличие наследственных мутаций в гене *CHEK2* [20]) и синдром Ли–Фраумени 3 ОМIM#609266 (предполагает, что предрасполагающие к СЛФ гены находятся в локусе 1q23) [21].

В 2001 г. P. Vahteristo и соавт. описали 44 финские семьи, которые соответствовали классическим критериям Ф. Ли и Дж. Фраумени или Ли–Фраумени-подобному синдрому. В этой выборке в 4-х семьях были обнаружены наследственные мутации в гене *TP53*. В 2-х семьях были обнаружены мутации *CHEK2 1100delC*. По этой причине был сделан вывод, что мутации в гене *CHEK2* могут быть ассоциированы с синдромом Ли–Фраумени [20].

С накоплением сведений представление о вкладе гена *CHEK2* в hTP53rc полностью изменилось. По данным D. Evans и соавт. самая распространенная мутация в *CHEK2* (1100delC) встречается у 0,7% населения северной Европы [22]. В то время как распространенность hTP53rc по самым новым данным составляет 0,2%. Предполагается, что если бы утверждение о том, что мутации в *CHEK2* вызывают hTP53rc, было верным, то количество мутаций в *CHEK2* значительно превысило бы количество мутаций в *TP53* при отборе пациентов по любым критериям hTP53rc.

Изучение 4008 случаев рака в Польше позволило сделать вывод о том, что существует повышенный риск развития рака молочной железы, толстой кишки, почек и щитовидной железы у носителей мутаций в *CHEK2*. Ни одна из этих локализаций (кроме рака молочной железы) не является характерной для hTP53rc или Ли–Фраумени-подобного синдрома [22].

В 2020 г. специалисты *ERN GENTURIS* переименовали СЛФ в hTP53rc, чтобы избежать разночтений. Ген *CHEK2* не вносит вклад в hTP53rc и считать его геном-кандидатом неверно [22, 23].

Синдром Ли–Фраумени 3 был объединен с hTP53rc так как вклад генов в локусе 1q23 остается неизученным [23, <https://www.omim.org/entry/609266>].

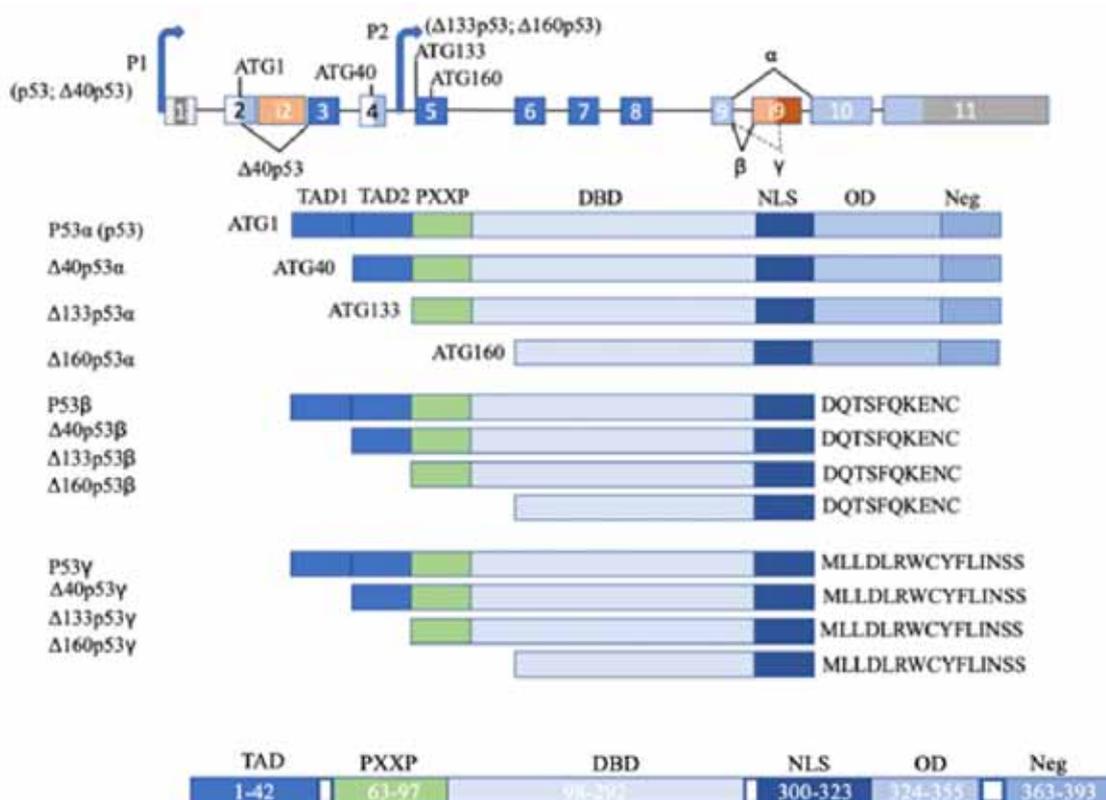


Рисунок. Ген *TP53* содержит одиннадцать экзонов и кодирует более 12 изоформ p53 с использованием альтернативных промоторов (стрелки) и сайтов сплайсинга (*). Канонический p53 имеет два домена трансактивации (transactivation domain, TAD1 ак 1-42 и TAD2 ак 43-62), домен, богатый пролином (PXXP ак 64-97), домен, связывающий ДНК (DNA-binding domain, DBD ак 98-292), домен ядерной локализации (nuclear localization site, NLS ак 300-355), домен олигомеризации/тетрамеризации (oligomerization domain OD ак 324-355) и домен отрицательной регуляции (negative regulation domain, Neg ак 363-393). P1, P2 — промотор 1 и 2. ATG 1,40, 133,160 — различные старт-кодны для различных изоформ; i2-интрон 2 (изоформа p53i2, вариант мРНК, который сохраняет интрон 2, не показана), i9 участок интрона 9, содержащий альтернативные участки 9β и 9γ. Цифрами обозначены номера аминокислот (ак) [24, 25]

Структура гена *TP53*

TP53 расположен в хромосоме 17p13.1 (ри-сунок).

Большинство наследственных мутаций в гене *TP53* приходится на ДНК-связывающий домен. Пенетрантность напрямую зависит от того, какие эффекты оказывает мутация на белок. На сайте IARC/МАИР [<https://p53.iarc.fr/manual.aspx>] описаны основные функциональные свойства для *P53* с любой мутацией. К таким эффектам относятся:

1) сохранение свойств дикого типа;
2) полная или частичная потеря свойств дикого типа (loss of function, LOF или partial loss of function по классификации IARC в сравнении с нормальной активностью белка: нефункциональный белок >20%; 20% < частичная потеря функции средней степени ≤75%; 76–100% — активный белок;

3) доминантно-негативный эффект (Dominant Negative Effect, DNE, мутантный белок образует тетрамеры с белком дикого типа и полностью устраняет функцию *P53* в клетке);

4) приобретение белком новой функции (gain of function, GOF, способность активировать нехарактерные для работы белка *P53* промотеры);

5) чувствительность к изменениям температуры в отношении способности белка активировать конкретные промотеры.

Молекулярный патогенез hTP53rc зависит не только от функций мутантного белка *TP53*, но и от других модификаторов, например, гена *MDM2* [26].

Необходимо отметить, что наследственные мутации могут располагаться не только в ДНК-связывающем домене. Описаны случаи наследственных мутаций в некодирующей последовательности гена.

В современной молекулярной диагностике hTP53rc корректно проводить исследование всей кодирующей последовательности *TP53* (включая альтернативные экзоны 9β и 9γ и весь интрон 2), а также необходимо исследовать промотер 1, промотер 2 (в 4 интроне), 1 некодирующий экзон, а также первые и последние 150 нуклеотидов в каждом экзоне. Такой подход, несомненно, обеспечивает лучшее качество диагностики hTP53rc.

Наследование

hTP53rc — синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Наследственные мутации в *TP53* гетерозиготные.

Особенности наследования hTP53rc связаны с неполной пенетрантностью мутаций, относительно частым возникновением мозаичных мутаций и мутаций de novo.

Есть тенденция, что у родственников одна и та же мутация приводит к возникновению опухоли одной локализации и примерно в одинаковом возрасте. Но для не связанных родством людей это утверждение работает далеко не всегда. В настоящий момент пенетрантность некоторых наследственных мутаций может быть оценена в связи с нарастающим объемом сведений о пациентах-носителях. Таким образом разрабатываются возможности для прогнозирования примерного возраста возникновения опухоли и локализации. Ряд мутаций описан недостаточно для оценки пенетрантности, однако даже в таких случаях существуют подходы для предварительной оценки вероятности возникновения [12].

Существуют алгоритмы оценки патогенности мутаций. Интерпретация регламентируется совместными рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и Ассоциацией молекулярной патологии (consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology — ACMG/AMP). Эти рекомендации объединяют в себе частоту встречаемости варианта в популяции по базе gnomAD [<https://gnomad.broadinstitute.org/>], анализ функциональной активности белка *P53* [<http://p53.iarc.fr/>], «модифицированные критерии Chompret» и др. [<https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50013>].

Так же вклад в пенетрантность вносит группа модификаторов hTP53rc, самыми изученными из которых являются полиморфизмы в гене *MDM2*, *SNP285* (rs117039649, NM_002392.3: c.14+285G>C) совместно с *MDM2 SNP309* (rs2279744, NM_002392.3: c.14+309T>G) [27,28].

Тканеспецифичность мутаций также отражается на пенетрантности [2]. Таким образом проявляется гетерогенность hTP53rc: оценка риска для каждого пациента проводится отдельно.

Вклад de novo мутаций оценивается в 14% всех случаев hTP53rc [29]. То есть у части пациентов с hTP53rc семейный анамнез отсутствует и заподозрить синдром можно только при помощи клинических данных.

Носители мозаичных мутаций имеют меньший риск развития опухолей, но если затронуты гонады могут подвергать потомство тому же риску, что и люди с не мозаичными мутациями. Диагностика мозаичных мутаций имеет ряд особенностей, они представлены в рекомендациях ERN GENTURIS [1].

Мутации *TP53* с эффектом основателя

Единственная известная мутация с эффектом основателя — *TP53 R337*, характерна для населения юга Бразилии [30].

Данная мутация уникальна тем, что в большинстве случаев вызывает опухоли всего в трех локализациях: аденокарцинома (АКК), карцинома сосудистого сплетения (КСС) и (в гораздо меньшей степени) РМЖ (согласно версии R20 IARC/МАИР). Таким образом, мутация *TP53 R337* тканеспецифична в отличие от всех других. 40,3% всех АКК и 23,3% всех КСС в структуре *hTP53rc* в мире развиваются из-за этой мутации. Пациенты с *TP53 R337* составляют значительную часть выборки возрастной группы 0–15 лет.

В России *TP53 R337* не встречается, поэтому исключение таких пациентов из общей структуры *hTP53rc* приводит к следующему распределению локализаций: опухоли головного мозга (включая КСС) и саркомы встречаются так же часто, как АКК в группе 0–15 лет. Таким образом, рекомендации ERN указывают на целесообразность проведения молекулярной диагностики *hTP53rc* всем пациентам с опухолями головного мозга и любыми саркомами до 18 лет, как и при АКК.

Фенотип РМЖ при *hTP53rc*

В «модифицированных критериях Chompret» рекомендуется предлагать тестирование женщинам с РМЖ младше 31 года. Это обусловлено тем, что в возрастной группе *hTP53rc* от 16 до 50 лет, 31 год — медиана возраста. Таким образом, в 50% случаев *TP53*-ассоциированных РМЖ, тестирование проводится на усмотрение врача по данным семейного анамнеза и клинической картины.

Для *TP53*-ассоциированных РМЖ чаще характерен следующий рецепторный статус: ER+PR+HER2+ или ER+PR+HER2-. Доля пациенток с ER+PR+HER2- статусом может составлять до трети, а на трижды позитивные случаи приходится примерно четверть.

На долю пациенток с рецепторным статусом ER-PR-HER2+ так же приходится примерно треть. Однако, такой рецепторный статус в популяции встречается чаще, чем трижды позитивный. Трижды негативные *TP53*-ассоциированных РМЖ встречаются примерно в 16% случаев.

Следует отметить, что данные версии R20 по рассматриваемому вопросу представлены недостаточно подробно. В дальнейших обновлениях ожидается уточнение рецепторного статуса при *hTP53rc*.

Наблюдение и лечение *hTP53rc*

Во втором десятилетии XXI в. были разработаны «протоколы наблюдения» — список диагностических мероприятий, направленных

на раннее выявление опухолей у носителей наследственных мутаций в *TP53*.

Первыми были «канадский протокол» или «протокол Торонто» [4] (оценивается выживаемость пациентов при применении протокола) и «австралийский протокол» [5] (оценивается эффективность выявления опухолей при помощи МРТ всего тела (Whole Body Magnetic Resonance Imaging, WBMRI) у носителей наследственных мутаций *TP53*).

На их основе разработаны рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network [6]) и рекомендации от Американской Ассоциации Исследования Рака (American Association for Cancer Research/ААИР) — так называемый «американский протокол» [7]. Последний удобно описывает в таблице все представленные выше протоколы и во многом повторяет их. Рекомендации ERN также содержат протокол наблюдения, подобный «американскому протоколу».

«Протокол Торонто» приводит статистику, согласно которой, пятилетняя выживаемость в группе, регулярно проходившей скрининг, составляет 88,8%, а в группе без наблюдения — 59,6% [4].

«Американский протокол» предусматривает ограниченное использование препаратов ферромагнитных парамагнетиков на основе гадолиния (gadolinium-based contrast agent, GBCA). Целесообразным применение указанных контрастных препаратов считается только в случае самого первого WBMRI, после чего рекомендовано проводить это исследование без контрастного препарата, по той причине, что GBCA обладают способностью к накоплению в базальных ядрах мозга и костях.

Пациенты с *hTP53rc* имеют особенности с точки зрения подхода к терапии. Следует избегать назначения химиотерапевтических препаратов, повреждающие ДНК [31, 32]. Избегать следует и лучевой терапии, так как в поле облучения возникают вторичные опухоли [33].

Gaëlle Bougeard — автор «модифицированных критериев Chompret» — приводит результаты, что примерно 40% носителей наследственных мутаций имеют риск развития первично-множественных опухолей и примерно у 30% пациентов развивается опухоль в поле лучевой терапии [12].

Эту особенность необходимо учитывать при выборе тактики лечения и следует отдавать предпочтение хирургическим методам лечения (табл. 2).

Заключение

Все больше особенностей *hTP53rc* следует учитывать и применять в практике. *hTP53rc*

Таблица 2. Наиболее значимые статьи по СЛФ/ hTP53гс

Авторы	
[Bougeard и соавт., 2015]	«Модифицированные критерии Chompret», последнее обновление. В статье представлены непосредственно критерии. Описан вклад различных мутаций: разделены на мутации типа null (frame shift или in-frame делеции/инсерции, нонсенс мутации, транслокации; обладают наименьшей пенетрантностью) и мутации типа миссенс (с доминантно-негативным эффектом и крайне неблагоприятным прогнозом и миссенс мутации без доминантно-негативного эффекта и менее неблагоприятным прогнозом; миссенс мутации обладают значительно большей пенетрантностью). Вероятность возникновения первично-множественных опухолей у носителей наследственных мутаций оценивается примерно в 40%, примерно у 30% пациентов развивается опухоль в поле лучевой терапии.
[Frebourg и соавт., 2018]	Европейские рекомендации ERN GENTURIS. Выдвигается ряд рекомендаций, которые структурированы по трем блокам: 1) критерии для отбора пациентов с опухолью для тестирования на наличие наследственной мутации в гене <i>TP53</i> ; 2) критерии для пресимптоматического тестирования родственников носителей мутации; 3) мероприятия для профилактического обследования у носителей с акцентом на локализации. Три блока дополняются протоколом по ведению носителей наследственных мутаций. Кроме критериев и протокола наблюдения исследовательская группа описывает другие важные особенности СЛФ, на которые нужно обращать внимание при современной диагностике: — способ интерпретации различных вариантов наследственных мутаций <i>TP53</i> ; — риск развития рака при различных вариантах наследственных мутаций; — вопросы мозаицизма; — влияние лучевой и химиотерапии на развитие последующих первичных опухолей.
[Amadou и соавт., 2018]	Обосновано разделение пациентов на 3 возрастные группы: 0–15 лет, 16–50, 50+ лет. Охарактеризована структура СЛФ в соответствии с возрастом в версии R18 IARC. Наиболее подробно описаны детские опухоли головного мозга.
[Villani и соавт., 2016]	«Канадский протокол наблюдения» или «протокол Торонто». Описаны критерии скрининга, подробно представлены исследованные группы. Применение протокола существенно влияет на пятилетнюю выживаемость — 88,8% в группе регулярно проходившей скрининговые исследования и 59,6% в группе без наблюдения
[Kratz и соавт., 2017]	«Американский протокол наблюдения», объединяет в себе протоколы: «австралийский», «канадский» и рекомендации NCCN. Даны рекомендации по ограничению использования препаратов гадолиния. Представлены основные модификаторы заболевания.
[Valdez и соавт., 2016]	Обзор СЛФ с подробно описанным молекулярным патогенезом, структуру <i>TP53</i> , объяснения гетерогенности в структуре синдрома. Представлены основные особенности СЛФ.
[de Andrade и соавт., 2017]	В публикации представлен анализ последовательности гена <i>TP53</i> у более 63 000 не связанных родством людей. Распространенность СЛФ при этом оценивается в 0,2% от общей популяции.
[Nutting и соавт., 2000]	Публикация о пациентке с 17 опухолями в течение жизни, 10 опухолей развились в течение короткого времени после химиотерапии. На эту работу ссылается «американский протокол наблюдения» в качестве предостережения от использования генотоксической химиотерапии и лучевой терапии при hTP53гс. Этот случай описывает наибольшее количество опухолей при hTP53гс в истории.
[Renau-Petel и соавт., 2014]	Самые изученные модификаторы — полиморфизмы в гене <i>MDM2</i> , <i>SNP285</i> (rs117039649, NM_002392.3: c.14+285G>C) совместно с <i>MDM2 SNP309</i> (rs2279744, NM_002392.3: c.14+309T>G). Средний возраст возникновения опухоли при одновременном присутствии <i>SNP285–309</i> с генотипом G–G/G–G равен 23,1 годам, а средний возраст при генотипах G–T/G–T и G–T/C–G равен 27,3 годам (то есть <i>SNP285</i> нейтрализует действие <i>SNP309</i>). Таким образом эта работа дает рекомендацию, которая не отражена в протоколах: корректнее учитывать вклад обоих модификаторов с генотипом <i>SNP285G–G</i> и <i>SNP309 G–G</i> и в случае их одновременного присутствия у человека с наследственной мутацией в <i>TP53</i> можно предполагать, что такой пациент имеет шанс более раннего развития опухоли примерно на 5 лет.
[Levine и соавт., 2015]	Статья демонстрирует связь работы <i>P53</i> в определенном типе ткани, на различных стадиях развития конкретных тканей и организма в целом. Рассматривается возникновение опухолей в различных локализациях. Обозначена тенденция, которая еще не отражена в протоколах наблюдения: корреляция опухоли с определенной морфологической характеристикой и риском ее возникновения по годам жизни.

вносит достаточный вклад в структуру наследственных раков. Необходимо наращивать число тестов на наследственные мутации в *TP53* и иметь настороженность относительно выявления hTP53гс.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа была поддержана грантом 20-315-90088 РФФИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;28:1379–1386. doi:10.1038/s41431-020-0638-4
2. Levine AJ, Chan CS, Dudgeon C et al. The Evolution of Tumors in Mice and Humans with Germline p53 Mutations // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2015;80:139–45. doi:10.1101/sqb.2015.80.027631
3. Amadou A, Achatz MW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li–Fraumeni syndrome // Curr. Opin. Oncol. 2018;30(1):23–29. doi:10.1097/CCO.0000000000000423

4. Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study // *The Lancet. Oncology*. 2016;17(9):1295–1305. doi:10.1016/S1470-2045(16)30249-2
5. Ballinger ML, Mitchell G, Thomas DM. Surveillance recommendations for patients with germline TP53 mutations // *Current opinion in oncology*. 2015;27(4):332–337. doi:10.1097/CCO.000000000000200
6. Daly MB, Pal T, Berry MP et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2021;19(1):77–102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
7. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(11):38–45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408
8. Laloo F, Varley J, Ellis D et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history // *Lancet*. 2003;361(9363):1101–1102. doi:10.1016/S0140-6736(03)12856-5
9. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations // *J. Clin. Oncol*. 2009;27(8):1250–1256. doi:10.1200/JCO.2008.16.6959
10. De Andrade KC, Mirabello L, Stewart et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history // *Human mutation*. 2017;38(12):1723–1730. <https://doi.org/10.1002/humu.23320>
11. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds // *Cancer Res*. 1988;48(18):5358–5362.
12. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers // *J. Clin. Oncol*. 2015;33(21):2345–2352. doi:10.1200/JCO.2014.59.5728
13. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families // *Cancer Res*. 1994;54(5):1298–1304.
14. Eeles RA, Bartkova J, Lane DP et al. The role of TP53 in breast cancer development // *Cancer Surv*. 1993;18:57–75.
15. Eeles RA. Germline Mutations in the TP53 Gene in Breast and Other Cancers // Thesis. Institute of Cancer Research. University of London, 2000.
16. Ricordel C, Labalette-Tiercin M, Lespagnol A. EGFR-mutant lung adenocarcinoma and Li-Fraumeni syndrome: report of two cases and review of the literature // *Lung Cancer*. 2015;87(1):80–84. doi:10.1016/j.lungcan.2014.11.005
17. Shodai T, Kazuhiro S, Koya K et al. Lung adenocarcinoma in a patient with Li-Fraumeni syndrome bearing a novel germ-line mutation, TP53R333Vfs*12 // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(10):1214–1217. doi:10.1093/jjco/hyaa095
18. Spees CK, Kelleher KJ, Abaza R et al. Prostate Cancer and Li-Fraumeni Syndrome: Implications for Screening and Therapy // *Urol. Case Rep*. 2015;3(2):21–23. doi:10.1016/j.eucr.2015.01.002
19. Frebourg T, Barbier N, Yan YX et al. Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome // *Am. J. Hum. Genet*. 1995;56(3):608–615.
20. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P et al. P53, CHEK2, and CHEK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHEK2 in inherited cancer predisposition // *Cancer Res*. 2001;61(15):5718–5722.
21. Bachinski LL, Olufemi SE, Zhou X. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23 // *Cancer Res*. 2005;65(2):427–431.
22. Evans DG, Birch JM, Narod SA. Is CHEK2 a cause of the Li-Fraumeni syndrome? // *J. Med. Genet*. 2008;45(1):63–64. doi:10.1136/jmg.2007.054700
23. Malkin D. Li-fraumeni syndrome // *Genes Cancer*. 2011;2(4):475–484. doi:10.1177/1947601911413466
24. Surget S, Khoury MP, Bourdon JC. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective // *Oncol. Targets Ther*. 2013;7:57–68. doi:10.2147/OTT.S53876
25. Tanaka T, Watanabe M, Yamashita K. Potential therapeutic targets of TP53 gene in the context of its classically canonical functions and its latest non-canonical functions in human cancer // *Oncotarget*. 2018;9(22):16234–16247. doi:10.18632/oncotarget.24611
26. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition // *Br. J. Haematol*. 2017;176(4):539–552. doi:10.1111/bjh.14461
27. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I et al. Impact of the MDM2 SNP309 and P53 Arg72Pro polymorphism on age of tumor onset in Li-Fraumeni syndrome // *J. Med. Genet*. 2006;43(6):531–533. doi:10.1136/jmg.2005.037952
28. Renaux-Petel M, Sesboué R, Baert-Desurmont S et al. The MDM2 285G-309G haplotype is associated with an earlier age of tumor onset in patients with Li-Fraumeni syndrome // *Familial cancer*. 2014;13(1):127–130. doi:10.1007/s10689-013-9667-2
29. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Thry JC et al. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome // *J. Med. Genet*. 2018;55(3):173–180. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104976
30. Mathias C, Bortoletto S, Centa A et al. Frequency of the TP53 R337H variant in sporadic breast cancer and its impact on genomic instability // *Sci. Rep*. 2020;10(1):16614. doi:10.1038/s41598-020-73282-y
31. Nutting C, Camplejohn RS, Gilchrist R et al. A Patient with 17 Primary Tumours and a Germ Line Mutation in TP53: Tumour Induction by Adjuvant Therapy? // *Clinical Oncology*. 2000;12(5):300–304. doi:10.1053/clon.2000.9179
32. Heymann S, Delaloge S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome // *Radiat Oncol*. 2010;5:104. doi:10.1186/1748-717X-5-104
33. Izawa N, Matsumoto S, Manabe J et al. A Japanese patient with Li-Fraumeni syndrome who had nine primary malignancies associated with a germline mutation of the p53 tumor-suppressor gene // *Int. J. Clin. Oncol*. 2008;13(1):78–82. doi:10.1007/s10147-007-0692-8

Поступила в редакцию 17.11.2021 г.

*I.A. Stepanov, E.V. Vasilyeva, A.P. Sokolenko,
E.N. Imyanitov*

Features of heritable *TP53*-related cancer syndrome

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

Heritable *TP53*-related cancer syndrome (abbreviated as hTP53rc), which was previously called «Li-Fraumeni syndrome», is a heterogeneous group of tumors. It is characterized by the occurrence of a hereditary mutation in the *TP53* gene.

In the last decade, the concept of hTP53rc has changed due to the accumulation of information about the disease. For example, the criteria for diagnosis and screening, as well as treatment approaches, have changed.

The structure of the syndrome has been modified: it has now been established that different age groups are characterized by their own unique spectrum of localizations. New localizations are being discovered that were previously considered

not typical for hTP53rc (for example, lung cancer in elderly patients aged 50 and over).

It was discovered that patients with hTP53rc should avoid genotoxic chemotherapy and radiation therapy due to the high risk of developing secondary tumors and focus more on surgical methods of treatment. So recently developed screening protocols include serious measures for the prevention of malignant neoplasms, since early detection of hTP53rc plays a significant role in increasing life expectancy. The diagnosis of hTP53rc in clinical practice is hindered in some cases, since it is not always possible to suspect the carrier of a hereditary mutation.

At the same time, the approaches of molecular diagnostics are becoming more accessible due to the rapid spread of next generation sequencing into laboratory practice. For this reason, the detection of mutations in the *TP53* gene in the world has increased gradually.

In Russia, hTP53rc diagnostics is limited to the description of individual cases. Technological progress is likely to quickly eliminate the limitations in diagnosis, and the number of detected cases will grow from year to year. Regarding to treatment and prognosis, there are a number of features that require consideration of each case separately.

Key words: review, heritable cancer syndrome, Li-Fraumeni syndrome

Сведения об авторах

Степанов Илья Александрович, аспирант, лаборант научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, Stepanov.Ilya1.0@gmail.com

Васильева Елена Вячеславовна, студент ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, elena.v.vasilyeva98@gmail.com

Соколенко Анна Петровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, annasokolenko@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. Российской академии наук, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, evgeny@imyanitov.spb.ru

Stepanov Ilya, PhD student, laboratory assistant at the Scientific Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, Stepanov.Ilya1.0@gmail.com

Vasilyeva Elena, student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8, elena.v.vasilyeva98@gmail.com

Sokolenko Anna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Scientific Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, annasokolenko@mail.ru

Imyanitov Evgeny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68, evgeny@imyanitov.spb.ru