

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Людмила Николаевна Любченко¹, Александра Владимировна Семьянихина²,
Родион Ганович Фу³, Евгений Владимирович Прозоренко⁴,
Андрей Николаевич Кузьмин⁵, Владимир Александрович Соколовский⁶,
Наталья Ивановна Поспехова⁷, Надежда Михайловна Иванова⁸,
Мамед Джавадович Алиев⁹

СИНДРОМ ЛИ—ФРАУМЕНИ: TP53-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

¹ Д. м. н., заведующая, лаборатория клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Оргдинатор, кафедра онкологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова
(119991, РФ, г. Москва, ул. Трубецкая, г. 8, стр. 2)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение нейрохирургии НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, отделение нейрохирургии НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Заведующий, отделение нейрохирургии №1, Городская клиническая больница № 3
(454021, РФ, г. Челябинск, проспект Победы, г. 287)

⁶ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение общей онкологии НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики сложно-наследуемых заболеваний
МГНЦ РАМН (115478, РФ, г. Москва, ул. Москворечье, г. 1)

⁸ Д. м. н., профессор, заведующая, хирургическое отделение №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата)
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁹ Академик РАН и РАМН, профессор, г. м. н., директор, НИИ детской онкологии и гематологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, лаборатория клинической онкогенетики,
Любченко Людмила Николаевна; e-mail: clingen@mail.ru

Синдром Ли—Фраумени относится к группе редких наследственных заболеваний и характеризуется высокой генетической и фенотипической гетерогенностью. В статье приводятся данные литературы, касающиеся синдрома Ли—Фраумени, а также рассматриваются вопросы клинко-генетического обследования пациентов с синдромом Ли—Фраумени на примере клинических наблюдений больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями, ассоциированными с герминальными мутациями в гене TP53.

Ключевые слова: синдром Ли—Фраумени, ген TP53, первично-множественные злокачественные новообразования.

Сокращения

ЛФПС Ли—Фраумени-подобный синдром
МГК медико-генетическое консультирование
ПНД пренатальная ДНК-диагностика
ПМЗН первично-множественные злокачественные новообразования

СЛФ синдром Ли—Фраумени
СОД суммарная очаговая доза
IARC International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению рака)
ОММ Online Mendelian Inheritance in Man (Менделирующая патология человека он-лайн)

На долю наследственных форм злокачественных новообразований, которые встречаются практически при всех локализациях опухолей, приходится от 1 до 10% всех случаев неоплазий [1]. Наиболее изучены генетически детерминированные эмбриональные опухоли у детей, рак молочной железы и яичников, колоректальный рак, медуллярный рак щитовидной железы, почечно-клеточный рак в составе наследственной синдромальной патологии.

Клинико-молекулярный патогенез СЛФ в России изучен недостаточно. Это объясняется редкостью данного синдрома в популяции, потребностью в высокотехнологичных методах диагностики и отсутствием достаточных знаний у специалистов-онкологов. Однако с учетом темпов роста частоты злокачественных новообразований, в том числе первично-множественных и наследственно-обусловленных форм, и накопленного мирового опыта необходимо акцентировать внимание онкологов и генетиков на проблеме редких наследственных заболеваний. Возможности таргетной терапии диктуют необходимость верификации генетического диагноза на молекулярном уровне. Консервативные герминальные структурно-функциональные нарушения у пациентов с СЛФ служат «мишенями» для генотерапии, позволяющей достичь длительной ремиссии заболевания.

СЛФ (Li-Fraumeni syndrome — LFS, sarcoma family syndrome, OMIM 151623) — редкий клинически и генетически гетерогенный наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся возникновением и накоплением в семье мягкотканых и остеогенных сарком, одно- и двустороннего рака молочной железы у женщин в менопаузе, опухолей головного мозга, аденокортикального рака и гемобластозов (главным образом острых лейкозов) [2; 3].

Впервые СЛФ описан в 1969 г. американскими врачами Фредериком Пей Ли и Джозефом Ф. Фраумени-младшим, после первой публикации которых многочисленные клинические и молекулярно-биологические исследования подтвердили и систематизировали данные, касающиеся синдромальной патологии [4—7].

В 1982 г. А. Pearson и соавт. опубликовали данные о двух семьях, в которых у матерей, больных раком молочной железы, дети были онкологическими больными: в первой семье у 3 из 4 детей были выявлены аденокортикальный рак, медуллобластома и рабдомиосаркома. В другой семье — у 2 из 3 детей также диагностированы аденокортикальный рак и рабдомиосаркома [8]. В 1987 г. А. Hartley и соавт. ввели в практику название «SBLA-синдром». Это аббревиатура от названия опухолей, характерных для СЛФ: саркома (sarcoma), опухоли молочных желез (breast) и головного мозга (brain), гемобластозы (leukemia), опухоли гортани (laryngeal), легких (lung) и аденокортикальный рак (adrenal cortical carcinoma) [9].

В дальнейшем критерии постановки генетического диагноза СЛФ были расширены с учетом молекулярно-

биологических данных. Так, в 1994 г. был описан ЛФПС (Li-Fraumeni-like syndrome), критерии которого базируются на более подробной клинико-генеалогической информации о типах опухолей и возрасте на момент постановки диагноза:

- любое злокачественное новообразование (включая остеогенную и/или мягкотканную саркому), выявленное у пробанда в детском возрасте;
- опухоль головного мозга и/или аденокортикальный рак, диагностированные у пробанда до 45-летнего возраста;
- наличие родственников I—II степени родства, имеющих злокачественное новообразование из спектра СЛФ;
- наличие в семейном анамнезе случаев онкологического заболевания любой локализации у родственников I—II степени родства, диагностированных до 60-летнего возраста (дополнительно) [4].

По результатам популяционных исследований в семьях, где пробандами являлись дети с саркомой, показано, что опухоль Вильмса, меланома кожи, герминогенные опухоли, рак легкого, рак предстательной железы, рак желудка и поджелудочной железы, а также злокачественные листовидные опухоли могут быть частью спектра СЛФ и ЛФПС, а данные ДНК-диагностики являются необходимыми для верификации диагноза СЛФ.

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СЛФ

С начала 90-х годов XX века ген *TP53* (17p13.1 OMIM 19170) был наиболее вероятным кандидатом, задействованным в патогенезе СЛФ, ввиду его многофункциональности и вовлеченности в канцерогенез различных видов опухолей.

Показано, что в основе 70—80% всех случаев СЛФ и 25—40% ЛФПС лежит генетический дефект в гене *TP53*, представленный герминальными мутациями, впервые описанными D. Malkin и соавт. в 1990 г. [10]. Примерно в 10% семей с «диким» типом гена *TP53* идентифицированы герминальные мутации гена *CHEK2* (22q11.1 OMIM 604373) [11]. Третий локус, связанный с СЛФ, был локализован на хромосоме 1q23 L. Vachinski и соавт. в 2005 г. [12]. В 2008 г. D. Evans и соавт. выявлена ассоциация мутаций в гене *BRCA2* (13q13.1 OMIM 600185) с симптомокомплексом ЛФПС [13].

Ген *TP53* — многофункциональный опухолевый супрессор, включающий 11 экзонов (GeneBank Accession Number: NC 000017), кодирует белок, вовлеченный в различные процессы регуляции клеточного цикла: его контроль, гомеостаз, апоптоз и репарацию ДНК. Белковый продукт гена *TP53* состоит из 392 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 53 кДа [14; 15].

Мутационные изменения *TP53* блокируют или снижают важнейшие функции подавления роста опухоли. Делеция обоих аллелей гена приводит к полной инактивации — остановке клеточного цикла, подавлению индукции апоптоза, снижению эффективности репарации ДНК, стимуляции неоангиогенеза, ослаблению контроля за длиной теломер и блокированию дифференцировки клетки. Все эти процессы ведут к генетической нестабильности, провоцирующей дальнейшее прогрессирование опухолевого роста [16].

Мутации в гене *TP53* могут являться иницирующим событием в случае герминальной природы при СЛФ и детерминировать начальные этапы канцерогенеза или возникать и отбираться в ходе опухолевой прогрессии в случае спорадического рака, обеспечивая приобретение новых агрессивных свойств и устойчивости к терапии.

Наиболее универсальным генетическим нарушением в злокачественных новообразованиях человека являются соматические мутации в гене *TP53*. В настоящее время идентифицировано около 27 580 мутаций, 597 из которых описаны как герминальные, и около 85 полиморфных вариантов, валидированных по распространенности. Отмечена высокая гомология соматических и герминальных мутаций [17].

Более 90% герминальных мутаций в гене *TP53* локализуются в эволюционно консервативном домене, связывающем ДНК. Точковые мутации составляют 93% всех перестроек, 72% из которых относятся к миссенс-мутациям. Малые делеции идентифицируют в 10% семей с СЛФ. Зарегистрированные герминальные мутации сайта сплайсинга встречаются в 6% случаев. Большие геномные делеции описаны в 7% случаев, что необходимо учитывать при ДНК-диагностике и МГК [18].

РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ *TP53*

С помощью сегрегационного анализа выявлено, что пенетрантность гена *TP53* достаточно высока: к 50 годам относительный риск развития злокачественных новообразований у женщин — носительниц мутаций в гене *TP53* составляет 93%, в дальнейшем увеличивается до 100%. У мужчин относительный риск развития заболевания достигает 68%. Средний возраст манифестации болезни у мужчин составляет около 40 лет, тогда как у женщин заболевание возникает в более молодом возрасте — в среднем в 29 лет. Относительный риск развития ПМЗН также значительно превышает общепопуляционный, зависит от возраста и составляет:

- 83%, если первичная опухоль диагностирована до 19 лет;
- 57% в течение 30 лет после постановки первичного диагноза;
- 9,7% при манифестации заболевания в возрасте от 20 до 44 лет;
- 1,5% при выявлении первичной злокачественной опухоли после 44 лет [19].

Стандартизованные оценки заболеваемости показали, что носители мутаций в гене *TP53* имеют риск развития как злокачественных новообразований различных типов, так и ПМЗН с частотой, превышающей общепопуляционную более чем в 100 раз в отношении сарком, гемобластозов и одно- и двустороннего рака молочной железы у женщин [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Примерами из практики ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН могут служить клинические наблюдения пациентов с диагностированными ПМЗН из спектра СЛФ, ассоциированные с герминальными мутациями в гене *TP53*.

Пациент Б., 19 лет (1991 г. р.), впервые был госпитализирован в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в ноябре 2006 г. в 15-летнем возрасте с диагнозом остеосаркома нижней трети левой бедренной кости. Диагноз верифицирован путем открытой биопсии. Проведено комбинированное лечение, которое на первом этапе включало 4 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме: доксорубин + цисплатин (с 30.11.06 по 17.02.07), на втором — хирургическое пособие в объеме резекции дистального отдела левой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом коленного сустава (13.03.07). При гистологическом исследовании удаленной опухоли отмечены признаки лечебного патоморфоза III степени, в краях резекции элементов опухоли не найдено. В адъювантном режиме с 27.03.07 больной получил с чередованием 3 курса полихимиотерапии по схеме: доксорубин + циклофосфан + цисплатин и 3 курса по схеме: ифосфамид + эквивалентным количеством уромитексана + эпопозиг.

При очередном контрольном обследовании в апреле 2009 г. выявлено объемное образование в правом надпочечнике, первично расцененное как метастаз остеосаркомы. В связи с этим больному было проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме: ифосфамид + эпопозиг + карбоплатин (с 06.09 по 08.09), на фоне которой появились признаки хронической почечной недостаточности. На следующем этапе выполнена лапароскопическая адrenaлэктомия справа. По результатам планового гистологического исследования диагностирован адренокортикальный рак.

В марте 2010 г. у пациента появились жалобы на головную боль, тошноту, рвоту и шаткость при ходьбе. При МРТ головного мозга с контрастированием визуализировано объемное образование округлой формы с нечеткими контурами, размерами 3,0 × 2,9 см, кистозно-солидной структуры в области червя мозжечка с вентральным распространением в IV желудочек, на фоне окклюзионной гидроцефалии, вновь предварительно расцененный как метастаз остеосаркомы. 31.03.10 больному выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления опухоли червя мозжечка с наружным вентрикулярным дренированием переднего рога бокового желудочка. При плановом морфологическом исследовании операционного материала констатировано разрастание медуллобластомы GIV преимущественно «классического» варианта строения. На следующем этапе (05.05.10—10.06.10) проведена лучевая терапия на головной и спинной мозг (СОД 34 Гр + локально на область задней черепной ямки разовая очаговая доза 2 Гр, СОД 54 Гр). Химиотерапия больному не проводилась ввиду наличия почечной недостаточности.

При контрольном комплексном обследовании в октябре 2010 г. данных, подтверждающих прогрессирование заболевания, не получено. Ухудшение состояния пациента произошло в январе 2011 г., когда появились грубые нижний парализ и нарушение функций тазовых органов. При МРТ головного и спинного мозга с контрастированием обнаружено метастатическое поражение продолговатого мозга, спинного мозга, мозговых оболочек. Пациент умер 27.02.11 от прогрессирования основного заболевания.

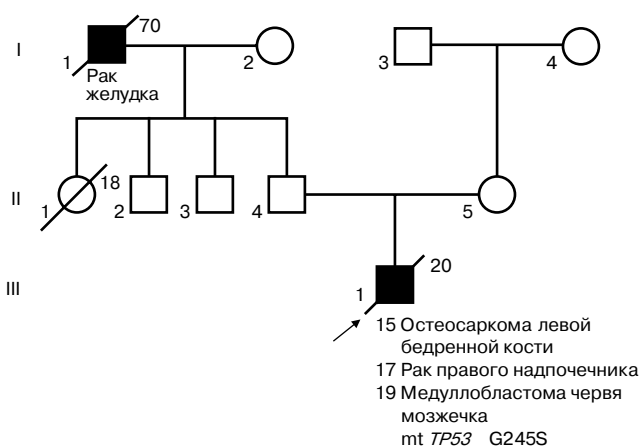


Рисунок 1. Родословная пациента Б. I—III — степени родства.

Семейный анамнез пациента (рис. 1), за исключением деда по отцовской линии, умершего от рака желудка в возрасте 70 лет, неотягощен. С учетом «классического» варианта развития ПМЗН, характерных для СЛФ, пациенту было проведено молекулярно-генетическое обследование в объеме определения первичной структуры кодирующей части гена *TP53* (3—11-й экзон) для исключения/подтверждения наследственной этиологии заболевания с использованием методов полимеразной цепной реакции, конформационно-чувствительного электрофореза и секвенирования.

При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, выявлены наследуемые герминальная миссенс-мутация G245S (p.Gly245Ser; c.733G/A) в 7-м экзоне гена *TP53* в гетерозиготном состоянии (рис. 2) и полиморфные варианты в 4-м экзоне — R72P и 3-м интроне — Int3dup16 в гетерозиготном состоянии. Выявленные структурные перестройки зарегистрированы в международной базе данных IARC [17].

Для молекулярно-генетического анализа опухоли были доступны только образцы операционного материала медуллобластомы. При исследовании ДНК, выделенной из срезов с парафиновых блоков опухоли с использованием метода прямого секвенирования, выявлен аллельный дисбаланс (потеря гетерозиготности) в 7-м локусе экзона гена *TP53* с потерей аллеля «дикого» типа, что приводит

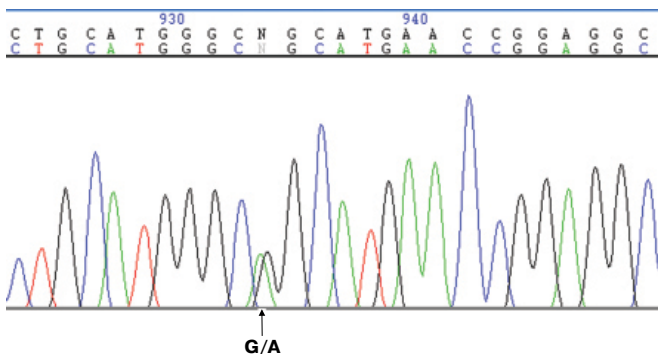


Рисунок 2. Сиквенс 7-го экзона гена *TP53*.

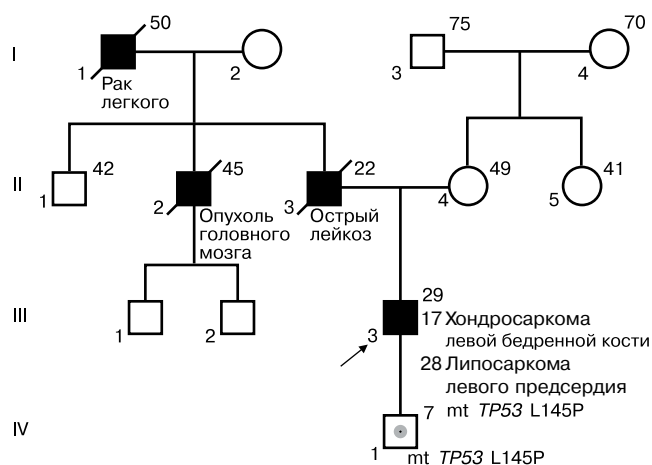


Рисунок 3. Родословная пациента С. I—IV — степени родства.

к полной инактивации функций гена *TP53*, подтверждая развитие опухоли по классическому механизму наследственного канцерогенеза [1].

Клинический диагноз после клиничко-генетического обследования: Синдром Ли—Фраумени, *TP53*-ассоциированные ПМЗН: 1) остеосаркома левой бедренной кости T2N0M0, состояние после комбинированного лечения в 2006—2007 гг.; 2) рак правого надпочечника T2N0M0, состояние после хирургического лечения в 2009 г.; 3) медуллобластома червя мозжечка, состояние после хирургического лечения и краниоспинальной лучевой терапии в 2010 г.

Пациент С., 29 лет, наблюдается в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» с марта 2010 г. Поводом для первичного обращения послужило злокачественное новообразование сердца — липосаркома левого предсердия, впервые диагностированная в возрасте 28 лет; цель — определение дальнейшей тактики лечения.

В декабре 2009 г. по месту жительства пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме удаления опухоли левого предсердия с тотальным замещением дефекта левопредсердным гомографтом и протезированием митрального клапана механическим протезом «Мединж-29». По данным планового морфологического и иммуногистохимического исследований, новообразование предсердия представлено плеоморфной низкодифференцированной липосаркомой.

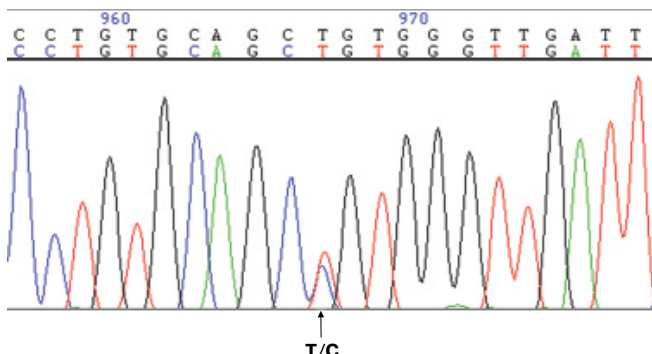


Рисунок 4. Сиквенс 5-го экзона гена *TP53*.

При сборе анамнестических данных выяснилось, что в возрасте 17 лет пациенту была выполнена субтотальная резекция левой бедренной кости с эндопротезированием левого тазобедренного сустава по поводу хондросаркомы. Семейный анамнез пациентаотягощен лимфопролиферативными заболеваниями, опухолью головного мозга и раком легкого (отец пациента умер в возрасте 22 лет от острого лейкоза, а дядя и дед со стороны отца — от опухоли головного мозга и рака легкого в возрасте 45 и 50 лет соответственно) (рис. 3).

С учетом молодого возраста пациента, онкологически отягощенного семейного анамнеза, первичной множественности злокачественных опухолей выполнено молекулярно-генетическое исследование в объеме определения первичной структуры кодирующей части гена *TP53* для исключения/подтверждения наследственной этиологии заболевания с использованием методов полимеразной цепной реакции, конформационно-чувствительного электрофореза и секвенирования.

При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, выявлена герминальная миссенс-мутация *L145P* (р. *Leu145Pro*; с.434Т/С) в гетерозиготном состоянии в 5-м экзоне гена *TP53* (рис. 4). Диагностированная мутация зарегистрирована в международном банке данных IARC [17].

Клинико-генетический диагноз: синдром Ли—Фраумени, *TP53*-ассоциированные ПМЗН: 1) хондросаркома левой бедренной кости. Состояние после эндопротезирования левого тазобедренного сустава в 1997 г.; 2) липосаркома левого предсердия *T2N0M0*. Состояние после комплексного лечения в 2009—2010 гг.

В июне 2010 г. у пациента появились жалобы на тошноту, рвоту, парестезии левой половины лица. После проведения дифференциально-диагностического поиска выявлено образование в головном мозге, в связи с чем пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме тотального удаления опухоли правой теменной доли головного мозга. При плановом гистологическом исследовании верифицирован метастатический характер образования — липосаркома левого предсердия.

В настоящее время больной наблюдается по месту жительства, после комплексного обследования в 2011 г. данных, подтверждающих рецидив болезни и метастатического поражения, нет.

В плане МГК семей с СЛФ, ассоциированным с герминальными мутациями в гене *TP53*, рекомендована ДНК-диагностика у родственников I—II степени родства. При проведении ДНК-тестирования у сына пациента 8 лет выявлена аналогичная миссенс-мутация в 5-м экзоне — *L145P*. Ребенок находится под наблюдением онкологов в НИИ ДОиГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН.

МГК ПАЦИЕНТОВ С СЛФ

Ведение пациентов с СЛФ представляет трудную проблему. Оценка риска развития злокачественных новообразований у каждого пациента с диагностированными мутациями в гене *TP53* должна базироваться на клиническом анамнезе с учетом специфики злокачественных новообразований, представленных в родословной. Широкий перечень мультидисциплинарных мероприятий включает оценку неврологического статуса, лабо-

раторные, инструментальные и эндоскопические (в том числе биопсийные) методы диагностики, а также МГК родственников I—II степени родства, а при необходимости и всех членов семьи [21].

Разработаны рекомендации американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology — ASCO) и National Comprehensive Cancer Network — NCCN) по генетическому тестированию и наблюдению пациентов — носителей мутаций в гене *TP53* [22; 23]:

- взрослые и дети с диагностированными мутациями в гене *TP53* должны находиться под динамическим наблюдением в условиях онкодиспансера. Лечащие врачи должны быть осведомлены о высоком риске развития редких, рано манифестирующих опухолей, в том числе первично-множественных злокачественных новообразований;
- взрослые женщины должны ежемесячно проводить самообследование молочных желез, наблюдаться у маммолога с 18-летнего возраста; маммографию и МРТ молочных желез рекомендовано выполнять с 20—25-летнего возраста или на 5—10 лет раньше возраста выявления рака молочной железы у родственника I—II степени родства;
- пациенты должны проявлять внимание к появлению болевых симптомов: головной боли, боли в костях, эпигастральной области, другой боли в животе и др.;
- у взрослых пациентов должно проводиться скрининговое обследование желудочно-кишечного тракта каждые два года (ультразвуковая компьютерная томография органов брюшной полости, анализ крови на опухолевые маркеры, эндоскопические исследования: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с выполнением биопсии) начиная с 25-летнего возраста;
- объем обследований в рамках динамического наблюдения зависит от спектра опухолей в семейном анамнезе.

Эффективность клинического наблюдения пациентов с СЛФ в настоящее время не оценена. Имеются данные о предварительном исследовании, в котором оценивали эффективность применения в качестве скринингового обследования носителей мутаций в гене *TP53* позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией органов грудной клетки и брюшной полости, а также компьютерной томографии участков тела с повышенным накоплением контраста при позитронно-эмиссионной томографии у больных с СЛФ [24].

Одним из методов первичной профилактики СЛФ в процессе МГК является ПНД, которая предполагает определение генотипа плода на ранних сроках беременности. ПНД выполняется при вероятностном 50% риске наследования герминальных мутаций потомством путем исследования ДНК, выделенной из фетальных клеток, которые получают при амниоцентезе, хорионбиопсии или плацентобиопсии в I—II триместрах беременности (на 8—16-й неделе гестации). Все процедуры являются инвазивными и сопряжены с риском прерывания беременности, который, однако, не превышает 2—3%. В ходе проведения клинико-генетического обследования семейной пары должны быть соблюдены следующие условия:

- наследуемая мутация должна быть определена;
- возможные исходы беременности обсуждены;
- готовность к ПНД подтверждена до зачатия;
- генетическое консультирование и ДНК-диагностика должны проводиться специалистами-генетиками, сертифицированными в области онкологии.

S. Avidad и соавт. описали случай выполнения ПНД в семье, в которой у одного из супругов был диагностирован СЛФ: *TP53*-ассоциированные метахронные ПМЗН у мужа — остеосаркома бедренной кости и лейомиосаркома. При первой беременности ПНД не проводилась, и у ребенка, унаследовавшего *TP53*-патологический генотип, в возрасте 1 года 8 мес диагностирована рабдомиосаркома, позднее, через 9 лет, — мультифокальная остеосаркома. При двух последующих беременностях супругами было принято решение о проведении ПНД, в результате которой у плода были выявлены герминальные мутации в гене *TP53* в обоих случаях. После проведения консилиума, включавшего клинического генетика, детского онколога и психолога, семейной парой в обоих случаях было принято решение о прерывании беременности [25].

Перспективным методом первичной профилактики СЛФ является предимплантационная генетическая диагностика, которая предполагает определение генотипа у эмбриона на одном из этапов экстракорпорального оплодотворения, позволяет избежать повторных аборт и снизить психоэмоциональный стресс беременной [26].

Потенциально новым направлением в лечении пациентов с *TP53*-ассоциированными опухолями в составе СЛФ являются генотерапевтические подходы. Препарат Адвексин (INGN 201, Ad5-p53,RPR/INGN 20) представлен экспериментальной генно-инженерной конструкцией (полученный репликационно аденовирусный вектор, несущий ген *TP53* «дикого» типа под контролем цитомегаловирусного промотора). N. Senzer и соавт. продемонстрировали обнадеживающие результаты применения Адвексина у пациентов с СЛФ. Несмотря на многообещающие перспективы, полученные данные нуждаются в дальнейшем подтверждении [27].

Таким образом, СЛФ является редким наследственным заболеванием. Клиническая и генетическая гетерогенность обосновывает необходимость мультидисциплинарного врачебного подхода к диагностике, лечению пациентов и профилактике СЛФ в онкологической практике.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки РФ №16.512.11.2094.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allgayer H., Render H., Fulda S. Hereditary Tumors: From genes to clinical consequences. Wiley-VCH, 2009. — 530 p.
2. Li F. P., Fraumeni J. F. Rhabdomyosarcoma in children: an epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1969. — Vol. 43. — P. 1364—137.
3. *TP53* germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes / Ruijs M. G., Verhoef S., Rookus M. A., Pruntel R., van der Hout A. H., Hogervorst F. B., Kluijft I., Sijmons R. H., Aalfs C. M., Wagner A., Ausems M. G., Hoogerbrugge N., Asperen C. J., Gomes Garcia E. B., Meijers-Heijboer H., J van Veer L. // *J. Med. Genet.* — 2010. — Vol. 47. — P. 421—428.
4. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53

gene among 21 Li-Fraumeni families / Birch J. M., Hartley A. L., Tricker K. J., Prosser J., Condie A., Kelsey A. M., Harris M., Jones P. H. M., Binchy A., Crowther D., Craft A. W., Eden O. B., Evans D. G. R., Thompson E., Mann J. R., Martin J., Mitchell E. L. D., Santibanez-Koref M. F. // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 1298—1304.

5. Li F. P., Fraumeni J. F. Jr. Prospective study of a family cancer syndrome // *JAMA.* — Vol. 1982, N 247. — P. 2692—2694.
6. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype / Olivier M., Goldgar D. E., Sodha N., Ohgaki H., Kleihues P., Hainaut P., Eeles R. A. // *Cancer Res.* — 2003 — Vol. 63. — P. 6643—6650.
7. Varley J. M. Germline *TP53* mutations and Li-Fraumeni syndrome // *Hum. Mutat.* — 2003. — Vol. 21. — P. 313—320.
8. Two families with the Li-Fraumeni cancer family syndrome / Pearson A. D. J., Craft A. W., Ratcliffe J. M., Birch J. M., Morris-Jones P., Roberts D. F. J. // *Med. Genet.* — 1982. — Vol. 19. — P. 362—365.
9. Malignant melanoma in families of children with osteosarcoma, chondrosarcoma and adrenal cortical carcinoma / Hartley A. L., Birch J. M., Marsden H. B., Harris M. // *J. Med. Genet.* — 1987. — Vol. 24. — P. 664—668.
10. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms / 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., Tainzky M. A., Friend S. H. // *Science.* — 1990. — Vol. 250. — P. 1233—1238.
11. p53, *CHK2* and *CHK1* genes in Finnish Families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of *CHK2* in inherited cancer predisposition / Vahteristo P., Tamminen A., Karvinen P., Eerola H., Eklund C., Aaltonen L. A., Blomqvist C., Aittomaki K., Nevanlinna H. // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 5718—5722.
12. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23 / Bachinski L. L., Olufemi S.-E., Zhou X., Wu C. C., Yip L., Shete S., Lozano G., Amos C. I., Strong L. C., Krahe R. // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 427—443.
13. Evans D. G., Wu C. L., Birch J. M. BRCA2: a cause of Li-Fraumeni-like syndrome // *J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 45. — P. 62—63.
14. Vogelstein B., Lane D., Levine A. J. Surfing the p53 network // *Nature.* — 2000. — Vol. 408. — P. 307—310.
15. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолевосупрессирующих и онкогенных активностей / Копнин Б. П., Копнин П. Б., Хромова Н. В., Агапова Л. С. // *Клин. онкогематол.* — 2008. — № 1. — С. 2—9.
16. The *C. elegans* homolog of the p53 tumor suppressor is required for DANN damage-induced apoptosis / Schumacher B., Hofmann K., Boulton S., Gartner A. // *Curr. Biol.* — 2001. — Vol. 11. — P. 1722—1727.
17. Somatic mutation databases as tools for molecular epidemiology and molecular pathology of cancer: proposed guidelines for improving data collection, distribution, and integration; IARC; EC FP6 / Olivier M., Petitjean A., Teague J., Forbes S., Dunnick J. K., den Dunnen J. T., Langerod A., Wilkinson J. M., Vihinen M., Cotton R. G., Hainaut P. // *Hum. Mutat.* — 2009. — Vol. 30, N 3. — P. 275—282.
18. Reassessment of the *TP53* missense mutations / Soussi T., Kato S., Levy P., Ishioka C. // *Hum. Mutat.* — 2005. — Vol. 25. — P. 6—17.
19. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome / Hisada M., Garber J. E., Fung C. Y., Fraumeni J. F. Jr, Li F. P. // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 606—611.
20. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk / Hwang S.-J., Lozano G., Amos C. I., Strong L. C. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 72. — P. 975—983.
21. Psychological functioning in persons considering genetic counseling and testing for Li-Fraumeni syndrome / Peterson S. K., Pentz R. D., Marani S. K., Ward P. A., Blanco A. M., LaRue D., Vogel K., Solomon T., Strong L. C. // *Psychooncology.* — 2008. — Vol. 17. — P. 783—789.
22. Upton B., Chu Q., Li B. Li-Fraumeni Syndrome: The genetics and treatment considerations for the sarcoma and associated neoplasms // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 18. — P. 145—156.
23. NCCN practice guidelines: genetics/familial high risk cancer [Электронный ресурс] // National Comprehensive Cancer Network. — URL: <http://www.nccn.org/professionals/default> (дата обращения 15.01.2008).
24. F18-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome / Masciari S., Van den Abbeele A., Diller L., Rastarhuyeva I., Yap J., Schneier K., Digianti L. // *JAMA.* — 2008. — Vol. 299. — P. 1315—1319.

25. Prenatal diagnosis in Li-Fraumeni syndrome / Avigad S., Peleg D., Barel D., Benyaminy H., Ben-Baruch N., Taub E., Shohat M., Goshen Y., Cohen IJ., Yaniv I., Zaizov R. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004. — Vol. 26, N 9. — P. 541—545.

26. Preimplantation diagnosis for p53 tumour suppressor gene mutations / Verlinsky Y., Rechitsky S., Verlinsky O., Xu K., Schattman G., Masciangelo C., Ginberg N., Strom C., Rosenwaks Z., Kuliev A. // *Reprod. Biomed. Online.* — 2001. — Vol. 2. — P. 102—105.

27. p53 therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome / Senzer N., Nemunaitis J., Nemunaitis M., Lamont J., Gore M., Gabra H., Eeles R., Sodha N., Lynch F. Jr., Zumstein L., Mehander K. B., Sobol R. E., Chada S. // *Mol. Cancer Ther.* — 2007. — Vol. 6, N 5. — P. 1478—1482.

Поступила 08.02.2012

*Lyudmila Nikolayevna Lyubchenko¹, Alexandra Vladimirovna Semyanikhina²,
Rodion Ganovich Fu³, Evgeny Vladimirovich Prozorenko⁴,
Andrey Nikolayevich Kuzmin⁵, Vladimir Alexandrovich Sokolovsky⁶,
Natalia Ivanovna Pospekhova⁷, Nadezhda Mikhailovna Ivanova⁸,
Mamed Javadovich Aliyev⁹*

LI-FRAUMENI SYNDROME: TP53-ASSOCIATED MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS

¹ MD, PhD, DSc, Head, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² Resident Doctor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya ul., Moscow, RF, 119991)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Neurooncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ Postgraduate Student, Neurooncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ Head, Neurosurgery Department No.1, Municipal Hospital No.3 (287, pr. Pobedy, Chelyabinsk, 454021)

⁶ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, General Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Medical Genetic Scientific Center MGSC RAMS (1, Moscvorechye, Moscow, RF, 115478);

⁸ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Surgery Department No.3 (Musculoskeletal Tumors), Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁹ MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Director, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Lyubchenko Lyudmila Nikolayevna, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: clingen@mail.ru

Li-Fraumeni syndrome belongs to a group of rear hereditary diseases and is characterized by high genetic and phenotypic heterogeneity. The paper reviews literature data concerning Li-Fraumeni syndrome, considers problems of clinical and genetic diagnosis of patients with Li-Fraumeni syndrome on the example of clinical cases with *TP53*-mutation associated multiple primary malignant tumors.

Key-words: Li-Fraumeni syndrome, *TP53* gene, multiple primary malignant tumors.