

## Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы

**М.В. Телешова**

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

*Контактные данные:* Маргарита Викторовна Телешова [teleshova\\_m@mail.ru](mailto:teleshova_m@mail.ru)

*Актуальным вопросом детской онкологии является поиск новых методов терапии пациентов со злокачественными рабдоидными опухолями (ЗРО) — одним из видов редких злокачественных новообразований детского возраста. Недостаточная осведомленность, сложности в диагностике приводят к тому, что диагноз подтверждается на распространенных стадиях процесса и является в большинстве случаев фатальным. В обзоре литературы представлены современные представления о возникновении ЗРО, подходы к диагностике и терапии пациентов.*

**Ключевые слова:** дети, злокачественная рабдоидная опухоль, терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66

### Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review

**M. V. Teleshova**

*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia*

*An urgent issue of pediatric oncology is the search for new methods of therapy for patients with malignant rhabdoid tumors (MRT), a type of rare malignant neoplasms of childhood. Insufficient knowledge, difficulties in diagnosis lead to the fact that the diagnosis is confirmed in the most common stages of the process and is in most cases fatal. The review of the literature presents modern ideas about the origin of MRT, approaches to diagnosis and therapy of patients.*

**Key words:** children, malignant rhabdoid tumor, therapy

#### Введение

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) относятся к редким высокоагрессивным новообразованиям преимущественно детского возраста, способным развиваться в любых органах и тканях. Частота встречаемости варьирует от 0,19 до 1,4 случая на 1 000 000 детей в год у пациентов до 15 лет с медианой возраста на момент постановки диагноза от 16 до 24 мес [1–4]. Соотношение мальчики:девочки 0,86–1,2:1 [2, 4]. В основе ЗРО, за исключением единичных случаев, лежит инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1*. Сложности диагностики заключаются в отсутствии специфических лабораторных и рентгенологических характеристик, что требует гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) подтверждения диагноза. Цитогенетические и молекулярно-биологические методы необходимы для исключения синдрома предрасположенности к ЗРО (RTPS 1-го и 2-го типов) и в ряде случаев для подтверждения диагноза.

Заболевание без лечения является фатальным и требует проведения системной полихимиотерапии (ПХТ). Несмотря на агрессивные подходы к терапии

прогноз у таких пациентов остается крайне серьезным, выживаемость варьирует от 17 до 33 %. Неблагоприятными факторами являются ранний возраст и наличие отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза [5–8].

Локальный контроль в объеме полного удаления опухоли и лучевой терапии (ЛТ) у части пациентов способствует достижению длительной бессобытийной выживаемости (БСВ) [5, 6, 9], тогда как роль высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается дискуссионной [4]. Необходимо исследование новых методов лечения ЗРО [10] и анализ их результатов для улучшения выживаемости пациентов с данной нозологией.

Обзор литературы, включающий оценку клинических характеристик ЗРО мягких тканей, методы диагностики и лечения и историческую справку, представлен ниже.

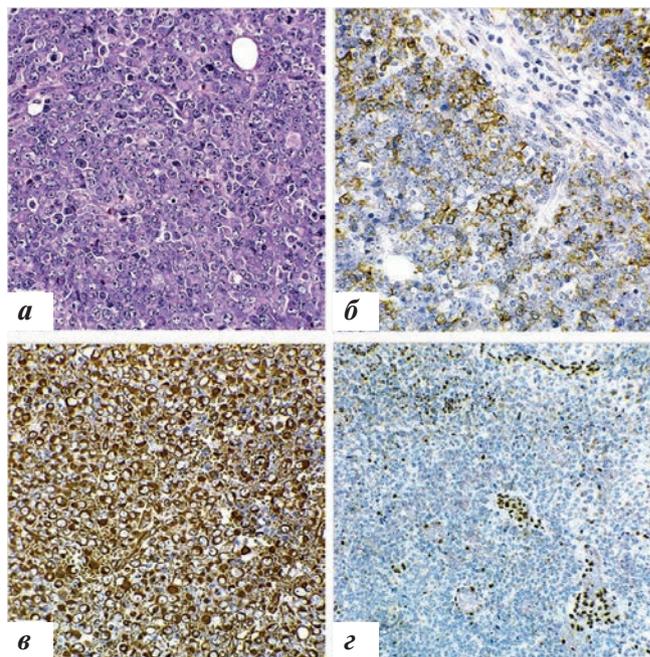
#### Диагностика злокачественных рабдоидных опухолей

Впервые информация о ЗРО появилась в статье, посвященной анализу результатов лечения пациентов

с нефробластомой в рамках первого Национального исследования опухоли Вильямса (NWTS). В 1978 г. J.V. Beckwith и N.F. Palmer описали гистологический «рабдомиосаркоматозный» вариант нефробластомы, выявленный у 24 из 427 пациентов, включенных в исследование. В когорте пациентов с данным гистологическим вариантом опухоли 1-ю стадию процесса (опухоль ограничена почкой, полностью хирургически удалена) не имел ни один больной, возраст на момент постановки диагноза был существенно младше по сравнению с пациентами, имеющими другие гистологические варианты нефробластомы, и 58 % (14/24) пациентов в этой группе погибли от прогрессирования заболевания [11]. В 1981 г. после статьи J.E. Haas et al., где описывались морфологические характеристики ЗРО, ей был присвоен термин «рабдоидный», т. е. «подобный», учитывая фенотипическое сходство клеток с рабдомиобластами, однако отсутствие их типичной ультраструктуры. Тогда же ЗРО стала рассматриваться как самостоятельное заболевание [12]. Это в дальнейшем подтвердил J.V. Beckwith, проанализировав клинические случаи и гистологические варианты нефробластом, выделяя ЗРО как отдельное заболевание почек [13].

После первоначального выявления ЗРО в почках стали появляться данные о разнообразной органной, экстраренальной принадлежности данного вида новообразований. В частности, ЗРО могут локализоваться в центральной нервной системе (ЦНС), печени, других внутренних органах, мягких тканях различной локализации, практически повсеместно [14–17]. Учитывая выявление ЗРО различных локализаций, исторически сохранилось разделение ЗРО на атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль (АТРО) при поражении ЦНС, ЗРО почки и экстраренальную, экстракраниальную ЗРО мягких тканей.

Макроскопически ткань опухоли независимо от локализации хорошо васкуляризирована и имеет большое количество некрозов и кровоизлияний, что связано с ее высокой пролиферативной активностью. Типичная рабдоидная клетка имеет округлую или овальную форму, эксцентрично расположенное ядро с отчетливо различимым ядрышком. В цитоплазме обнаруживается большое количество эозинофильных гранул, которые могут образовывать глыбки, гиалиновые включения, являющиеся отличительной чертой ЗРО. Для ультраструктуры рабдоидной клетки характерно наличие большого количества промежуточных филаментов [12, 18, 19]. Клетки обычно располагаются отдельно и помимо популяции рабдоидных клеток с классическим фенотипом в опухоли могут встречаться эпителиальные, нейроэктодермальные, мезенхимальные и другие виды клеток, поэтому гистологическая картина в каждом конкретном случае может варьировать в зависимости от количества представленных типов полей (рис. а) [18, 20].



а – классические рабдоидные клетки округлой формы с эксцентрично расположенным ядром, большим количеством эозинофильных гранул в цитоплазме; б – ИГХ, клетки ЗРО диффузно позитивны к виментину; в – клетки ЗРО фокально позитивны к ЕМА; г – тотальная утрата гена INI1 с наличием внутреннего позитивного контроля в эндотелии сосудов

а – classical rhabdoid cells of a rounded shape with an eccentrically located nucleus, a large number of eosinophilic granules in the cytoplasm; б – immunohistochemistry, MRT cells are diffusely positive to vimentin; в – MRT cells are focal positive to EMA; г – total loss of the INI1 gene with the presence of internal positive control in the vascular endothelium

В ИГХ-картине ЗРО обращает на себя внимание экспрессия маркеров различных тканевых компонентов (мезенхимального, нейроэктодермального и эпителиального) ввиду гистологической неоднородности опухоли. Ткань опухоли обычно тотально позитивна к виментину (маркер мезенхимального происхождения ткани), а также отдельные кластеры позитивны к ЕМА (epithelial membrane antigen, маркер эпителиальной ткани) и цитокератину (pancytokeratin (ПСК), маркер ороговевающего эпителия). Окрашивание десмином (маркер мышечных клеток) и SMA (smooth muscle actin, маркер гладкомышечной ткани), а также другими маркерами более вариабельно (рис. б, в) [18–21]. Природа рабдоидных клеток до сих пор не установлена. В литературе существуют мнения об их гистиоцитарном, нейроэктодермальном, нейроэктодермальном, эпителиальном происхождении [15, 22, 23].

Несмотря на экстремальную агрессивность течения данного вида опухоли, выявлено, что в основе ее развития лежит небольшое число событий. В начале 1990-х годов была выявлена связь между развитием ЗРО и изменениями в 22-й хромосоме [24, 25]. J.A. Biegel et al. в своем исследовании показали, что у пациентов со ЗРО в ряде случаев обнаруживается моносомия по 22-й

хромосоме [26]. В дальнейшем была выявлена «горячая точка», потеря региона 22q11 [27, 28]. Работы в данном направлении продолжали вестись, и в 1998 г. группа ученых, возглавляемых I. Versteeg, опубликовала данные по изучению генетического профиля ЗРО и показала, что в основе развития опухоли лежит биаллельная инактивация гена *SMARCB1* (также известного как *SNF5*, *BAF47* и *INI1*). Данная работа показала, что ген *SMARCB1* может быть рассмотрен как ген-супрессор опухолевого роста, так как комбинация делеции одной копии гена с наличием мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или формированию стоп-кодона другой копии, вызывает развитие ЗРО (что полностью укладывается в двухударную теорию онкогенеза) [29–31]. Данный ген кодирует одну из центральных субъединиц комплекса SWI/SNF, который является высококонсервативным многокомпонентным комплексом, способным ремоделировать хроматин путем реорганизации и репозиции нуклеосом в аденозинтрифосфат-зависимой форме, делая его доступным для процессов рекомбинации и репарации ДНК. Комплекс взаимодействует с транскрипционными факторами на промоторах и энхансерах, тем самым влияя на экспрессию генов, процессы дифференцировки и созревания клеток [32, 33]. Несмотря на то, что прямая роль инактивации данного гена на работу хроматин-ремоделирующего комплекса и его непосредственное участие в онкогенезе при ЗРО до конца не изучена, выявлено, что по разным источникам от 75 до почти 100 % пациентов со ЗРО независимо от локализации имеют биаллельные изменения данного гена [34, 35].

Механизмы, приводящие к развитию ЗРО в остальном проценте случаев, оставались неизвестны, пока в 2006 г. группа ученых во главе с M. Fruhwald не предположила наличие еще одного локуса, изменения в котором могут приводить к формированию ЗРО, что подтвердилось уже в 2010 г., когда на примере одной семьи была выявлена инактивирующая мутация гена *SMARCA4*, кодирующего другую структурную субъединицу комплекса SWI/SNF [36, 37].

Выявление герминальных мутаций генов *SMARCB1* и *SMARCA4* у пациентов со ЗРО послужило основанием к выделению синдромов предрасположенности к развитию данного вида опухолей: 1-й тип (RTPS1, OMIM 609322) обусловлен наличием герминальных мутаций в гене *SMARCB1* [38]; 2-й тип, значительно более редкий (RTPS2, OMIM 613325), характеризуется мутациями в гене *SMARCA4* [37, 39]. Доля RTPS1 среди рабдоидных опухолей всех локализаций составляет до 30 %, при этом с высокой вероятностью *de novo* мутаций, однако не исключен и гонадный мозаицизм [40]. Около 70 % герминальных мутаций при RTPS1 представлено нонсенс-мутациями, мутациями сайтов сплайсинга и делециями/инсерциями в экзонах 2–7, остальные 30 % – делеции/дубликации экзонов, делеции всего гена [41, 42]. Больные с RTPS1 (наличием

герминальных мутаций гена *SMARCB1*) относительно пациентов со ЗРО, обусловленных только соматическими мутациями, характеризуются более ранней манифестацией заболевания, возможным первично-множественным поражением органов и тканей и худшим прогнозом для жизни [40, 43]. Помимо этого у пациентов со ЗРО почек существует риск развития 2-й ЗРО головного мозга (АТРО) [40, 44].

Стоит упомянуть, что мутации данного гена могут выявляться у пациентов с другими новообразованиями, такими как, например, шванноматоз, эпителиоидная саркома, медуллярная карцинома почки и крибриформная нейроэпителиальная опухоль [45–48]. Наиболее полно модель канцерогенеза в этих случаях изучена для шванноматоза и представлена, в отличие от ЗРО, 4-ударной моделью – герминальная мутация гена *SMARCB1* (1), делеция 22q или участка, включающего 2-й локус *SMARCB1* и ген *NF2* (2 и 3), и мутация 2-го локуса *NF2* (4) [45].

Открытие в 2004 г. моноклонального антитела к гену *SMARCB1* позволило существенно продвинуться в диагностике ЗРО, учитывая тотальную утрату ядерной экспрессии данного гена клетками новообразований при наличии внутреннего позитивного контроля [47] (рис. 2). Однако был выявлен целый ряд опухолей, имеющих фокальную утрату ядерной экспрессии *SMARCB1*. Они были вынесены в группу так называемых composite rhabdoid tumor (CRT), включающих в себя практически любой тип опухоли, в которой идентифицирован основной компонент (саркома, глиома, меланома и т. д.), однако присутствуют клетки с рабдоидным фенотипом [49–51]. Это послужило основанием для предположения, что рабдоидный фенотип – это конечная точка клональной эволюции опухолевых клеток различного гистологического происхождения [50, 51]. Однако генотип данной группы опухолей не коррелирует с фенотипом и мутации/делеции гена *SMARCB1* выявляются в редких случаях, хотя следует отметить агрессивность клинического проявления CRT [51, 52].

Таким образом, суммируя вышеперечисленное, необходимо еще раз подчеркнуть важность соотношения генотипа и фенотипа в диагностике ЗРО, а также отметить, что, несмотря на фокальную утрату экспрессии и клиническое агрессивное течение, CRT, возникающие у пациентов более старшего возраста, не являются истинными ЗРО.

#### Клиническая характеристика злокачественных рабдоидных опухолей

Локализация рабдоидных опухолей, как уже отмечалось выше, может быть любой и возраст на момент постановки диагноза, несмотря на пик заболеваемости до 2 лет, может варьировать [2, 3]. Однако следует учесть, что преимущественной локализацией ЗРО

Сводка клинических данных опубликованных исследований ЗРО мягких тканей

| № | Автор, год               | Число больных | Медиана возраста, мес | Общая выживаемость (ОВ) | Максимальная длительность наблюдения, мес |
|---|--------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|---|
| 1 | R. Kodet, 1991           | 26            | 9 (2,4–199)           | 5/26                    | 156                                       |
| 2 | J.C. Fanburg-Smith, 1998 | 18            | 156 (6–672)           | 4/11                    | 66  |
| 3 | F. Bourdeaut, 2008       | 26            | 28 (0–366)            | 3/26                    | 84  |

Summary of clinical data from published soft tissue MRT studies

| № | Author, year             | Number of patients | Median age, months | Overall survival | Maximum duration of observation, months |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---|
| 1 | R. Kodet, 1991           | 26                 | 9 (2.4–199)        | 5/26             | 156                                     |
| 2 | J.S. Fanburg-Smith, 1998 | 18                 | 156 (6–672)        | 4/11             | 66                                      |
| 3 | F. Bourdeaut, 2008       | 26                 | 28 (0–366)         | 3/26             | 84                                      |

мягких тканей у детей является скелетно-мышечная система, тогда как топика поражения у взрослых может затрагивать такие органы, как матка, пищевод, яичники. В литературе описано поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки, печени, сердца, тимуса, мягких тканей грудной клетки и туловища, мягких тканей головы и шеи, развитие ЗРО в брюшной полости и забрюшинном пространстве и т. д. [5, 53–73]. Учитывая редкость данной нозологии, в литературе описаны отдельные небольшие группы пациентов со ЗРО мягких тканей. Наиболее крупные из них представлены в таблице.

В одной из работ (F. Bourdeaut et al.) оценивались клинические характеристики пациентов, заболевших ЗРО экстракраниальной, экстракраниальной локализации в период с 1987 по 2005 г. В работе отражено разнообразие первичной локализации ЗРО, из 26 случаев наиболее часто было поражено забрюшинное пространство (4/26), средостение (3/26), брюшная полость (3/26), паравerteбральные ткани (3/26) и печень (2/26). Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 28 (0–366) мес. При этом у 6 (22 %) больных было диагностировано поражение лимфатических узлов (ЛУ), 10 (39 %) имели отдаленные метастазы и 1 (4 %) пациент имел мультифокальное поражение. Несмотря на комплексный подход в терапии, лишь 3 больных остались живы, длительность наблюдения составила 84 мес [2].

В работе J.C. Fanburg-Smith et al. описаны характеристики 18 пациентов, страдающих ЗРО мягких тканей. Наиболее часто процесс локализовался в мягких тканях туловища (55 %), остальные случаи были представлены мягкими тканями нижних конечностей, шеи и верхних конечностей. Медиана возраста составляла 13 (6 мес – 56 лет) лет. Несмотря на комплексный подход к терапии из 11 пациентов выжили только 4 с длительностью наблюдения 66 мес [21].

R. Kodet et al. проанализировали 26 случаев ЗРО мягких тканей. Наиболее частой локализацией являлись конечности (8/26), мягкие ткани туловища (7/26), мягкие ткани головы и шеи (3/26), забрюшинно и в малом тазу опухоль располагалась в 4 (4/26) наблюдениях, остальные случаи были представлены внутренними органами (4/26). Медиана возраста составила 9 (2,4–199) мес. Отдаленные метастазы были выявлены в 6 (6/26) случаях. Пять пациентов живы без признаков заболевания с длительностью наблюдения 156 мес [3].

Печень является еще одним органом-мишенью среди рабдоидных экстракраниальных опухолей у детей раннего возраста. По литературным данным, первое описание данной локализации относится к 1982 г. [15]. A.D. Trobaugh-Lotrario et al. на основании литературного обзора проанализировали 34 случая ЗРО печени с 1970 по 2010 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла около 8 мес (от 0 до 15 лет), причем из 34 больных 32 пациента не достигли 2-летнего возраста на момент постановки диагноза. Мальчики заболевали чаще девочек с соотношением по полу 1,4:1. В 71 % (21/34) случаев опухолевый процесс уже имел метастатический характер поражения, причем у 16/21 с поражением легких. Спонтанный разрыв капсулы опухоли выявлен в 5/34 (15 %) случаев. Из 34 больных на фоне проводимого лечения выжили только 4. В первые 12 мес от момента постановки диагноза погибли 28 (93 %) из 30 пациентов [74].

Представленные работы отражают широкое разнообразие органов, первичное поражение которых может быть выявлено при ЗРО, а также высокую частоту встречаемости распространенных стадий процесса на момент постановки диагноза и показывают вероятность развития ЗРО не только у детей первых

лет жизни, но и у пациентов подросткового возраста и даже молодых взрослых, что необходимо учитывать при постановке диагноза.

В литературе также описаны случаи внутриутробного развития опухоли, при этом ЗРО могут инициально презентировать как локальный или диссеминированный процесс [75]. Наиболее часто опухоли, развивающиеся внутриутробно, имеют диссеминированный характер, области метастазирования могут включать наличие множественных подкожных узлов, так называемый “blueberry muffin” синдром, что требует дифференциальной диагностики между нейробластомой и рабдомиосаркомой в неонатальном периоде. Метастазы могут выявляться в коже и подкожной жировой клетчатке, головном мозге, легких, печени, костном мозге и костях, возможно поражение ЛУ. В литературе описаны случаи выявления имплантационных метастазов в плаценту, а также развитие тяжелой анемии плода ввиду разрыва капсулы опухоли из-за ее бурного роста [76–78].

В крупной работе Н. Issacs была проанализирована литература за 40-летний период, оценено 72 случая ЗРО, развившихся пренатально или выявленных в период новорожденности. Диссеминированный процесс выявлен в 57 % (41/72) случаев, выживаемость таких пациентов составила 2,3 %. ОВ составила 9,7 %. Стоит отметить, что наиболее часто выявлялись ЗРО мягких тканей (33/72), а также определялось наличие сопутствующей опухоли ЦНС (не АТРО) у 8/27 пациентов со ЗРО почек [79].

Независимым фактором, влияющим на прогноз, как было показано в ряде работ, является возраст на момент постановки диагноза. Больные первых 6 месяцев жизни имеют худший прогноз по сравнению с детьми старше 2 лет (8,8 % против 41,1 %) [7]. В другой работе авторы показали преимущество у пациентов старше 18 лет и младше 2 лет по сравнению с группой больных от 2 до 18 лет [5]. Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза также прогностически значимо ухудшало выживаемость [5, 8]. Основной областью отдаленного метастазирования являются легкие, однако в литературе описаны случаи вторичного поражения печени, костей, ЛУ [20, 27, 28].

#### Результаты лечения злокачественных рабдоидных опухолей

Единого подхода в терапии рабдоидных опухолей нет и проанализировать преимущества отдельных режимов ПХТ невозможно из-за малого числа пациентов, что также наглядно отражено в представленных клинических случаях [53–70]. Показано, что на выживаемость влияет использование высоких доз алкилирующих агентов, в том числе антрациклиновых антибиотиков и актиномицина D [9, 80]. Также отмечено влияние альтернирующих курсов терапии

в комбинации с такими препаратами, как винкристин, циклофосфамид, доксорубин (VDC) и ифосфамид, карбоплатин, этопозид (ICE) на метастатическую форму заболевания [81, 82]. На протяжении длительного времени в лечении ЗРО почек и мягких тканей использовались различные протоколы терапии (SIOP и NWTs/IRS III, UKW2), основанные на комбинации данных терапевтических агентов. Однако единого протокола, включающего в себя непосредственно данную нозологию независимо от локализации процесса, не было и несмотря на соблюдение рекомендаций выживаемость на фоне данной интенсивной терапии варьировала в пределах 25–35 %.

На текущий момент рекомендации по терапии рабдоидных опухолей в рамках Европейского регистра рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB) включают в себя комбинации таких препаратов, как доксорубин, ифосфамид, карбоплатин, этопозид, винкристин, актиномицин D и циклофосфан. У части пациентов в рамках протокола рекомендовано использование высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК в качестве консолидации эффекта алкилирующих агентов.

Данные о высокодозной ХТ носят противоречивый характер. Большинство работ посвящено роли ауто-ТГСК в лечении пациентов с АТРО, учитывая превалирование в структуре ЗРО данной локализации. В одной из них на когорте из 19 детей были показаны 2-летняя ОВ  $50 \pm 12$  %, 2-летняя БСВ –  $29 \pm 11$  %. Однако стоит отметить, что 11 пациентов после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток погибли от прогрессирования процесса с медианой наблюдения 14 мес [4]. В другой работе, также посвященной пациентам с АТРО, показано отсутствие статистической разницы между группами больных, получавших стандартные курсы ХТ ( $n = 11$ ) и HDCT ( $n = 13$ ). Пятилетняя БСВ в этих группах составила 18,2 % и 15,4 % соответственно ( $p = 0,61$ ), разница была статистически недостоверна [83, 84]. Касательно применения высокодозной ХТ у пациентов со ЗРО других локализаций в литературе описаны отдельные клинические случаи, которые также показывают противоречивые результаты. Например, в работе С. R. Hong et al. ауто-ТГСК проведена 4 больным (ЗРО почки – 1; ЗРО мягких тканей – 3), из них 3 пациента живы без признаков заболевания, длительность наблюдения составила от 1,4 до 4,8 года [69]. Таким образом, оценка влияния ауто-ТГСК на долгосрочную ОВ и БСВ требует большего числа и длительности наблюдений.

Опциями локального контроля являются хирургическое вмешательство и ЛТ. Безусловно, проведение хирургического вмешательства, а также его радикальность положительно влияют на прогноз заболевания [8, 85]. В работе R. Horzadovsky et al. показано, что

частичное или полное удаление опухоли на примере 69 больных повышает выживаемость в когорте пациентов со ЗРО относительно пациентов, не получавших хирургического лечения, что также было отмечено в ряде других крупных работ [9]. В одной из них С. Madigan et al. показана длительная БСВ у 5 (5/14) больных, 4 из которых прошли полное удаление опухоли, тогда как пациенты, имеющие отдаленные метастазы и/или невозможность удаления первичного очага, погибли [85]. Встречаются публикации, метод локального контроля в которых включает использование гамма-ножа в случае невозможности радикального хирургического лечения [86]. Таким образом, хирургические опции терапии с максимально возможной радикальностью должны быть, безусловно, использованы в лечении пациентов со ЗРО. Однако не стоит забывать, что у части больных достижение полного ответа на терапию возможно и без тотального удаления опухоли с использованием высокоинтенсивной ХТ и опций ЛТ в рамках локального контроля [87].

Безусловно, опции локального контроля, тем более в ситуации с невозможностью тотального удаления образования, ввиду распространенных стадий процесса и наличия отдаленного метастазирования, должны включать в себя ЛТ. Авторы работы, включающей в себя большую пропорцию пациентов со ЗРО почек и мягких тканей (229 больных: 45 % – ЗРО мягких тканей, 20 % – ЗРО почки), отметили положительное влияние ЛТ на выживаемость детей в возрасте от 2 до 18 лет [5]. Также описаны отдельные клинические случаи, представленные в этой работе, демонстрирующие положительное влияние ЛТ на прогноз заболевания, при этом суммарная очаговая доза (СОД) колеблется в интервале от 36 до 50,4 Гр в зависимости от локализации ЗРО мягких тканей [14, 27, 28]. С другой стороны, Н. Reinhard et al. проанализировали 70 случаев ЗРО, из которых 28 пациентам была проведена локальная ЛТ (45 % ЗРО почек и 36 % ЗРО мягких тканей от каждой группы). Медиана СОД составляла 35 Гр. Было показано отсутствие преимущества от проведения ЛТ ( $p = 0,50$ ). Однако на анализ влиял возраст – в исследование были включены пациенты до года, которым не проводилась ЛТ [8]. Также сам ранний возраст являлся прогностически неблагоприятным фактором [2].

К сожалению, пик заболеваемости ЗРО приходится на пациентов раннего возраста, с высокой частотой встречаемости на первом году жизни. Возможности проведения ЛТ в ряде случаев остаются ограниченными ввиду возраста и локализации процесса. В некоторых случаях возможно развитие тяжелых побочных эффектов, например нейроэндокринных нарушений, снижение когнитивных функций при проведении ЛТ на область головного мозга у пациентов с АТРО [88].

Несмотря на это, в 2014 г. А. Seeringer et al. опубликовали статью, где были проанализированы результаты терапии в рамках EU-RHAB. В анализ вошли 64 пациента в возрасте до года, из которых 20 получили ЛТ (ЗРО мягких тканей – 2, АТРО – 17, синхронные ЗРО, АТРО – 1). СОД у пациентов со ЗРО мягких тканей составили 45 и 36 Гр, у пациентов с АТРО – 20–54 Гр. Среди детей первого года жизни с АТРО 8/17 (47 %) живы в течение 3 лет по сравнению с 3/30 (10 %) больными, не получавшими ЛТ. При этом стоит отметить, что осложнения в виде лейкоэнцефалопатии развились только у 4 пациентов с АТРО (4/17; 23,5 %), получивших интратекальное введение метотрексата и ЛТ [89]. Однако, безусловно, оценка длительности выживаемости и развития отдаленных неблагоприятных эффектов от терапии требует дальнейшего наблюдения за пациентами. Вышеуказанные данные говорят о необходимости включения ЛТ в методы воздействия на опухоль. Однако оценка объема ЛТ, временных рамок ее проведения относительно системной ПХТ и хирургического вмешательства требуют дальнейших ретроспективных исследований. К сожалению, как уже отмечалось выше, несмотря на комбинацию системной ПХТ и методов локального контроля, прогноз при данном заболевании остается крайне неблагоприятным. Стало понятно, что дальнейшие попытки комбинаций уже существующих опций терапии улучшения в картину выживаемости ЗРО не принесут, и работа должна вестись в направлении таргетной терапии [10].

Отличительной чертой ЗРО, как уже отмечалось выше, является биаллельная инактивация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1/INI1/hSNF5*. Единичные публикации о мутациях в других генах, кодирующих субъединицы хроматин-ремоделирующего комплекса, присутствуют в литературе, однако фактически это почти все события, которые могут быть найдены в генетическом материале. Злокачественные новообразования (ЗНО) считаются генетически обусловленными заболеваниями, развитию которых способствует большое количество мутаций. Геном ЗРО стабилен, за исключением вышеописанных изменений, что демонстрирует безусловную важность хроматин-ремоделирующего комплекса, чья поломка ведет к нарушению регулирования хроматина и возможному появлению эпигенетических механизмов, формирующих ЗРО [90]. К этому стоит добавить, что данный комплекс участвует в дифференцировке многих тканей в организме и мутации других его субъединиц могут быть найдены во многих формах взрослого рака, например яичников и почки, при этом каждая субъединица имеет четкую ассоциацию с определенными онкологическими заболеваниями [91, 92].

Одной из мишеней для таргетной терапии является циклин D1, протеин, контролирующий фазу G1

клеточного цикла, обеспечивающий переход клетки в фазу синтеза (S-фазу). В клетках ЗРО обнаружена гиперэкспрессия данного белка, вызванная инактивацией *SMARCB1*, что приводит к ускорению прохождения клеточного цикла и деления клеток, тогда как повторное включение гена *SMARCB1* приводит к задержанию клетки в G1-фазе и снижению транскрипции данного белка [93, 94]. На текущий момент препараты, направленные на подавление гиперэкспрессии циклина D1, ингибиторы циклин-зависимых киназ, находятся в I фазе клинических исследований, как при ряде опухолей взрослого типа (Rb-положительные солидные опухоли, в частности меланома, липосаркома), неходжкинских лимфомах, так и при ЗРО [95–97].

Другой причиной развития ЗРО может являться гиперактивация пути sonic hedgehog (SHH), имеющего критическую роль в регуляции клеточной дифференцировки в процессе развития [97–99]. *SMARCB1* на белковом уровне взаимодействует с белками сигнального пути и потеря данного гена приводит к гиперэкспрессии *GLII*, одного из звеньев SHH-пути, что описано в ряде новообразований, помимо ЗРО, например при глиоме и медуллобластоме [100, 101]. Повторное включение гена *SMARCB1* приводит к снижению уровня экспрессии *GLII* в образцах тканей, что указывает на участие данного пути в формировании ЗРО. SHH-ингибиторы (такие, как висмодегид) находятся в I–II фазах клинических исследований при медуллобластоме, триоксид мышьяка вошел в клиническую практику как средство борьбы с острым промиелоцитарным лейкозом [102–104].

Исследование влияния EZH2-ингибиторов (Enhancer of Zester Homolog 2) на ЗРО также изучается. Белки группы Polycomb (Polycomb-group proteins, PcG) представляют собой семейство эпигенетических регуляторов, которые могут ремоделировать хроматин, модифицируя гистоны и таким образом влиять на процессы клеточной дифференцировки [105]. Экспрессия EZH2-субъединицы комплекса Polycomb-2 ярко выражена в различных опухолях, например при раке груди ее снижение ведет к подавлению роста опухоли, что также было показано на примерах других ЗНО [106–108]. Исследования в этом направлении могут быть полезны в оценке воздействия данной группы агентов на ЗРО различной локализации.

Поиск препаратов, направленных на эпигенетические механизмы туморогенеза, в частности в области модификации гистонов, включает в себя HDAC-ингибиторы, позволяющие запускать процессы аутофагии в клеточных линиях рабдоидных опухолей [109]. Аутофагия – внутриклеточный процесс гибели, при котором компоненты цитоплазмы секвестрируются в аутофагосомах и впоследствии, после слияния с лизосомами, уничтожаются [110]. Описана индукция

аутофагии химиотерапевтическими агентами, такими, как темозоломид, mTOR-ингибитор рапамицин, доказавшими свою эффективность в терапии злокачественных глиом [111, 112]. HDAC-ингибиторы, находящиеся на этапе клинических испытаний, такие как вориностат и депсипептид, в комбинациях с другими химиотерапевтическими агентами доказали свою эффективность у пациентов с острым миелобластным лейкозом и злокачественными глиомами [113, 114]. Вориностат в сочетании с бортезомибом, селективным ингибитором убиквитин-протеасомного пути (необходимого для уничтожения ненужных внутриклеточных белков) находится в I фазе клинического исследования у детей с рефрактерным течением ЗНО, в том числе и у пациентов со ЗРО [115]. В одной из работ комбинация HDAC-ингибитора вориноста-та (SAHA) с фенретинидом (ингибитор циклин D1), тамоксифеном и доксорубицином показала сильный синергический эффект на подавление роста опухолевых клеток ЗРО, и представляет собой потенциальную комбинацию таргетной терапии и конвенциональной ХТ для лечения пациентов со ЗРО [116].

Ингибиторы тирозинкиназ, в частности иматиниб, доказали свою эффективность в лечении пациентов со ЗНО различной этиологии. Тирозинкиназы являются одним из важнейших звеньев передачи сигналов в клетке. Auroga kinaza A является важнейшим регулятором процессов митоза и мейоза фазы G2-M и экспрессируется в ЗРО различных локализаций. При этом показано снижение ее экспрессии в случае реактивации гена *SMARCB1*, что позволяет рассматривать данную молекулу как мишень для таргетной терапии [117, 118]. Выявлено, что использование ингибитора Auroga A тирозинкиназы повышает радиочувствительность ЗРО, что может являться перспективным в использовании данного ингибитора в составе комбинированной или комплексной терапии [119]. Препараты данной группы находятся в I–II фазах клинических испытаний у взрослых и детей с различными нозологическими формами заболеваний, включая ЗРО [120–122].

### Выводы

Выделение ЗРО в отдельную группу ЗНО повысило онкологическую настороженность в отношении данного вида опухолей. Однако ввиду их редкости морфологические и ИГХ-особенности продолжают быть вызовом для специалистов патологической анатомии. Все вышперечисленное, а также агрессивное течение заболевания приводят к тому, что опухоль диагностируется на распространенных стадиях процесса и опции локального контроля, в ряде случаев доказавшие свою эффективность, становятся неприменимы к этим пациентам.

Современные молекулярно-генетические методы диагностики должны быть использованы для под-

тверждения диагноза и обнаружения у части больных синдромов предрасположенности к развитию ЗРО. Выявление герминальных мутаций у этих пациентов имеет важное прогностическое значение, учитывая риск развития метакронных опухолей, и необходимо для медико-генетического консультирования членов семьи.

Исследования должны вестись в сторону таргетной терапии с использованием современных методов диагностики для выявления дополнительных мишеней, воздействие на которые позволит улучшить прогноз у пациентов со ЗРО. Появился ряд работ, посвященных выделению молекулярных подгрупп среди ЗРО (например, молекулярные подгруппы у пациентов с АТРО – АТРТ-TYR, АТРТ-SHN и АТРТ-МУС) на основании профиля экспрессии генов, показывающих отличия в локализации, в возрасте и выживаемо-

сти в зависимости от подгруппы. Эти исследования являются высокоперспективными для поиска терапевтических агентов и более индивидуального подхода к терапии в будущем [123, 124].

На сегодняшний день ЗРО остается заболеванием с серьезным прогнозом для жизни и несмотря на достижения современной медицины выживаемость продолжает варьировать в пределах 15–30 %. Однако в настоящее время проводится большое количество исследований, неизбежно положительно повлияющих на лечение данной группы заболеваний, имеющих один из самых драматических прогнозов в детской онкологии.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M. et al. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):77–81. doi: 10.1002/pbc.24141.
2. Bourdeaut F., Fréneaux P., Thuille B. et al. Extra-renal non-cerebral rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):363–8. doi: 10.1002/pbc.21632.
3. Kodet R., Newton W.A., Sachs N. et al. Rhabdoid tumors of soft tissues: a clinicopathologic study of 26 cases enrolled on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol* 1991;22(7):67–84. PMID: 1712749.
4. Benesch M., Bartelheim K., Fleischhack G. et al. High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Bone Marrow Transplant* 2014;49(3):370–5. doi: 10.1038/bmt.2013.208.
5. Sultan I., Qaddoumi I., Rodriguez-Galindo C. et al. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):35–40. doi: 10.1002/pbc.22285.
6. Van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Rehorst H. et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: A report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):733–7. doi: 10.1002/pbc.22922.
7. Tomlinson G.E., Breslow N.E., Dome J. et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7641–5. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.8110.
8. Reinhard H., Reinert J., Beier R. et al. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep* 2008;19(3):819–23. PMID: 18288421.
9. Horazdovsky R., Manivel J.C., Cheng E.Y. Surgery and actinomycin improve survival in malignant rhabdoid tumor. *Sarcoma* 2013;2013:315170. doi: 10.1155/2013/315170.
10. Kerl K., Holsten T., Frühwald M.C. Rhabdoid tumors: clinical approaches and molecular targets for innovative therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(7):587–604. doi: 10.3109/08880018.2013.791737.
11. Beckwith J.B., Palmer N.F. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978;41(5):1937–48. PMID: 206343.
12. Haas J.E., Palmer N.F., Weinberg A.G., Beckwith J.B. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981;12(7):646–57. PMID: 7275104.
13. Beckwith J.B. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983;14(6):481–92. PMID: 6303938.
14. Briner J., Bannwart F., Kleihues P. et al. Malignant small cell tumor of the brain with intermediate filaments - a case of a primary cerebral rhabdoid tumor (abstract). *Pediatr Pathol* 1985;3:117–8.
15. Gonzalez-Crussi F., Goldschmidt R.A., Hsueh W., Trujillo Y.P. Infantile sarcoma with intracytoplasmic filamentous inclusions: distinctive tumor of possible histiocytic origin. *Cancer* 1982;49(11):2365–75. PMID: 7200394.
16. Kent A.L., Mahoney D.H., Gresik M.V., Steuber C.P., Fernbach D.J. Malignant rhabdoid tumor of the extremity. *Cancer* 1987;60(5):1056–9. PMID: 3607724.
17. Small EJ, Gordon GJ, Dahms BB. Malignant rhabdoid tumor of the heart in an infant. *Cancer* 1985;55(12):2850–3. PMID: 3995491.
18. Tsokos M., Kouraklis G., Chandra R.S., Bhagavan B.S., Triche T.J. Malignant rhabdoid tumor of the kidney and soft tissues. Evidence for a diverse morphological and immunocytochemical phenotype. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(2):115–20. PMID: 2916902.
19. Biggs P.J., Garen P.D., Powers J.M., Garvin A.J. Malignant rhabdoid tumor of the central nervous system. *Hum Pathol* 1987;18(4):332–7. PMID: 3030922.
20. Weeks D.A., Beckwith J.B., Mierau G.W., Luckey D.W. Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1989;13(6):439–58. PMID: 2543225.
21. Fanburg-Smith J.C., Hengge M., Hengge U.R., Smith J.S., Miettinen M. Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases. *Ann Diagn Pathol* 1998;2(6):351–62. PMID: 9930572.
22. Ota S., Crabbe D.C., Tran T.N., Triche T.J., Shimada H. Malignant rhabdoid tumor. A study with two established cell lines. *Cancer* 1993;71(9):2862–72. PMID: 8385567.
23. Parham D.M., Peiper S.C., Robicheaux G., Ribeiro R.C., Douglass E.C. Malignant rhabdoid tumor of the liver: evidence for epithelial differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112(1):61–4. PMID: 2447852.

24. Douglass E.C., Valentine M., Rowe S.T. et al. Malignant rhabdoid tumor: a highly malignant childhood tumor with minimal karyotypic changes. *Genes Chromosomes Cancer* 1990;2(3):210–6. PMID: 1964081.
25. Karnes P.S., Tran T.N., Cui M.Y. et al. Establishment of a rhabdoid tumor cell line with a specific chromosomal abnormality, 46,XY,t(11;22)(p15.5;q11.23). *Cancer Genet Cytogenet* 1991;56(1):31–8. PMID: 1747867.
26. Biegel J.A., Rorke L.B., Packer R.J., Emanuel B.S. Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain. *J Neurosurg* 1990;73(5):710–4. doi: 10.3171/jns.1990.73.5.0710.
27. Shashi V., Lovell M.A., von Kap-herr C., Waldron P., Golden W.L. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: involvement of chromosome 22. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10(1):49–54. PMID: 7519873.
28. Schofield D.E., Beckwith J.B., Sklar J. Loss of heterozygosity at chromosome regions 22q11–12 and 1p15.5 in renal rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;15(1):10–7. doi: 10.1002/(SICI)1098-2264(199601)15:1<10::AID-GCC2>3.0.CO;2-7.
29. Rousseau-Merck M.F., Versteeg I., Legrand I. et al. hSNF5/INI1 inactivation is mainly associated with homozygous deletions and mitotic recombinations in rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999;59(13):3152–6. PMID: 10397258.
30. Bruch L.A., Hill D.A., Cai D.X. et al. A role for fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 22q dosage in distinguishing atypical teratoid/rhabdoid tumors from medulloblastoma/central primitive neuroectodermal tumors. *Hum Pathol* 2001;32(2):156–62. doi: 10.1053/hupa.2001.21572.
31. Versteeg I., Sévenet N., Lange J. et al. Truncating mutation of hSNF5/INI1 in aggressive pediatric cancer. *Nature* 1998;394(6689):203–6. doi: 10.1038/28212.
32. Peterson C.L. Multiple SWItches to turn on chromatin? *Curr Opin Genet Dev* 1996;6(2):171–5. PMID: 8722173.
33. Biegel J.A., Kalpana G., Knudsen E.S. et al. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res* 2002;62(1):323–8. PMID: 11782395.
34. Biegel J.A., Tan L., Zhang F. et al. Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3461–7. PMID: 12429635.
35. Jackson E.M., Sievert A.J., Gai X. et al. Genomic analysis using high-density single nucleotide polymorphism-based oligonucleotide arrays and multiplex ligation-dependent probe amplification provides a comprehensive analysis of INI1/SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):1923–30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2091.
36. Frühwald M.C., Hasselblatt M., Wirth S. et al. Non-linkage of familial rhabdoid tumors to SMARCB1 implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):273–8. doi: 10.1002/pcb.20526.
37. Schneppenheim R., Frühwald M.C., Gesk S. et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
38. Eaton K.W., Tooke L.S., Wainwright L.M., Judkins A.R., Biegel J.A. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):7–15. doi: 10.1002/pcb.22831.
39. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J. et al. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' - from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol* 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
40. Bourdeaut F., Lequin D., Brugières L. et al. Frequent SNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
41. Teplick A., Kowalski M., Biegel J.A., Nichols K.E. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
42. Gigante L., Paganini I., Frontali M. et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by SMARCB1 constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer* 2016;15(1):123–6. doi: 10.1007/s10689-015-9836-6.
43. Bruggers C.S., Bleyl S.B., Pysner T. et al. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1026–31. doi: 10.1002/pcb.22757.
44. Bonnini J.M., Rubinstein L.J., Palmer N.F., Beckwith J.B. The association of embryonal tumors originating in the kidney and in the brain. A report of seven cases. *Cancer* 1984;54(10):2137–46. PMID: 6091860.
45. Hulsebos T.J., Plomp A.S., Wolterman R.A. et al. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 2007;80(4):805–10. doi: 10.1086/513207.
46. Hasselblatt M., Oyen F., Gesk S. et al. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a non rhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(12):1249–55. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181c06a51.
47. Hoot A.C., Russo P., Judkins A.R., Perlman E.J., Biegel J.A. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol* 2004;28(11):1485–91. PMID: 15489652.
48. Cheng J.X., Tretiakova M., Gong C. et al. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol* 2008;21(6):647–52. doi: 10.1038/modpathol.2008.44.
49. Ogino S., Ro JY, Redline RW. Malignant rhabdoid tumor: a phenotype? An entity? A controversy revisited. *Adv Anat Pathol* 2000;7(3):181–90. PMID: 10809224.
50. Wick MR, Ritter JH, Dehner LP. Malignant rhabdoid tumors: a clinicopathologic review and conceptual discussion. *Semin Diagn Pathol* 1995;12(3):233–48. PMID: 8545590.
51. Fuller C.E. All things rhabdoid and SMARCB1: An enigmatic exploration with Dr. Louis P. Dehner. *Semin Diagn Pathol* 2016;33(6):427–40. doi: 10.1053/j.sem-dp.2016.08.003.
52. Buccoliero A.M., Castiglione F., Rossi Degl'Innocenti D. et al. Pediatric rhabdoid meningioma: a morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular case study. *Neuropathology* 2011;31(1):59–65. doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01113.x.
53. Ginat D.T., Cipriani N.A., Purakal A. et al. Disseminated Malignant Rhabdoid Tumor of the Head and Neck. *Head Neck Pathol* 2017;11(2):224–7. doi: 10.1007/s12105-016-0754-1.
54. Chung C.T., Liu Y.L., Cheng C.J. et al. Extrarenal rhabdoid tumor presented with an immobile arm in a one-year-old boy. *Brain Dev* 2017;39(8):717–21. doi: 10.1016/j.braindev.2017.04.001.
55. Stolten M., Betrand K., Lotterman C., Warrier R. Neonate With Paraplegia. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(2):199–201. doi: 10.1177/0009922815595063.
56. Yasui N., Yoshida A., Kobayashi E., Nakatani F., Kawamoto H. Successful Treatment of Extra-Renal Noncerebral Rhabdoid Tumors with VIDE. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(2):352–4. doi: 10.1002/pcb.25777.
57. Nguyen H., Stelling A., Kuramoto A., Patel C., Keller J. Malignant rhabdoid tumor of the liver: Findings at US, CT, and MRI, with histopathologic correlation. *Radiol Case Rep* 2015;9(1):e00031. doi: 10.2484/rcr.v9i1.854.
58. Hernández-Marqués C., Lassaletta A., Cormenzana M., García-Esparza E., Madero-López L. All children with malignant rhabdoid tumors should be treated initially with intensive chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(3):193–8. doi: 10.3109/08880018.2014.914112.
59. Oita S., Terui K., Komatsu S. et al. Malignant rhabdoid tumor of the liver: a case report and literature review. *Pediatr Rep* 2015;7(1):5578. doi: 10.4081/pr.2015.5578.
60. Kerl K., Oyen F., Leuschner I. et al. Deletion of SMARCB1 loss in ascites cells in the diagnosis of an abdominal rhabdoid tu-

- mor. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):897–900. doi: 10.1002/psc.25412.
61. Gupta R.K., Batra V.V., Das M.C., Sharma A., Narang P. Malignant extra-renal rhabdoid tumor with unusual presentation: A report of two cases. *J Cancer Res Ther* 2015;11(4):963–6. doi: 10.4103/0973-1482.163668.
62. Sterling M.E., Long C.J., Bosse K.R., Bagatell R., Shukla A.R. A rapid progression of disease after surgical excision of a malignant rhabdoid tumor of the bladder. *Urology* 2015;85(3):664–6. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.011.
63. Asada N., Kato I., Daifu T. et al. Good response to chemotherapy spares irradiation for extrarenal rhabdoid tumor conferring better activities of daily living. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(1):e57–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000150.
64. Chakrapani A.L., White C.R., Korcheva V. et al. Congenital extrarenal malignant rhabdoid tumor in an infant with distal 22q11.2 deletion syndrome: the importance of SMARCB1. *Am J Dermatopathol* 2012;34(6):e77–80. doi: 10.1097/DAD.0b013e31825793c3.
65. Muly K., Honavar S.G. Primary, orbital, malignant extra-renal, non-cerebral rhabdoid tumour. *Orbit* 2014;33(4):292–4. doi: 10.3109/01676830.2014.900088.
66. Kachanov D., Teleshova M., Kim E. et al. Malignant rhabdoid tumor of the liver presented with initial tumor rupture. *Cancer Genet* 2014;207(9):412–4. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.006.
67. Bartelheim K., Sumerauer D., Behrends U. et al. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet* 2014;207(9):379–83. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005.
68. Tam H.K.Y., Li A., Lee P.S.F. et al. Infantile Intravesical Malignant Rhabdoid Tumour. *Hong Kong J Radiol* 2013;16:e21–5.
69. Hong C.R., Kang H.J., Ju H.Y. et al. Extra-cranial Malignant Rhabdoid Tumor in Children: A Single Institute Experience. *Cancer Res Treat* 2015;47(4):889–96. doi: 10.4143/crt.2013.176.
70. Uwineza A., Gill H., Buckley P. et al. Rhabdoid tumor: the Irish experience 1986–2013. *Cancer Genet* 2014;207(9):398–402. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.05.015.
71. Parham D.M., Weeks D.A., Beckwith J.B. The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electron microscopy. *Am J Surg Pathol* 1994;18(10):1010–29. PMID: 8092393.
72. Gururangan S., Bowman L.C., Parham D.M. et al. Primary extracranial rhabdoid tumors. Clinicopathologic features and response to ifosfamide. *Cancer* 1993;71(8):2653–9. PMID: 8453588.
73. Gündüz K., Shields J.A., Eagle R.C. et al. Malignant rhabdoid tumor of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):243–6. PMID: 9488282.
74. Trobaugh-Lotrario A.D., Finegold M.J., Feusner J.H. Rhabdoid Tumors of the Liver: Rare, Aggressive, and Poorly Responsive to Standard Cytotoxic Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(3):423–8. doi: 10.1002/psc.22857.
75. Kwon J.Y., Park K.I., Lee K.S., Yang W.I., Kim Y.H. Prenatal detection of congenital malignant extrarenal rhabdoid tumor primarily involving the right upper extremity that ruptured in utero. *Prenat Diagn* 2009;29(8):819–21. doi: 10.1002/pd.2286.
76. Yurdakul Z., Berrak S.G., Bilgen H. et al. Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor of the soft tissue. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(3):364–5. doi: 10.1002/psc.20960.
77. de Tar M., Sanford Biggerstaff J. Congenital renal rhabdoid tumor with placental metastases: immunohistochemistry, cytogenetic, and ultrastructural findings. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9(2):161–7. doi: 10.2350/08-05-0090.1.
78. Hsueh C., Kuo T.T. Congenital malignant rhabdoid tumor presenting as a cutaneous nodule: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(12):1099–102. PMID: 9870859.
79. Issacs H. Fetal and neonatal rhabdoid tumor. *J Pediatr Surg* 2010;45(3):619–26. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.12.011.
80. Kato M., Koh K., Oshima K. et al. Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Pediatr Int* 2013;55(2):245–8. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03663.x.
81. Wagner L., Hill D.A., Fuller C. et al. Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(5):385–8. PMID: 12142788.
82. Yamamoto M., Suzuki N., Hatakeyama N. et al. Treatment of stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK) with ICE and VDCy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(5):286–9. doi: 10.1097/01.mph.0000212901.84146.5a.
83. Dallorso S., Dini G., Ladenstein R. et al. Evolving role of myeloablative chemotherapy in the treatment of childhood brain tumours. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 Suppl 1:S31–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1704841.
84. Garrè M.L., Dallorso S., Massimino M. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumour of the central nervous system (CNS): Final results of the first Italian Cooperative Study for the very young children. *Haematol Rep* 2006;2:6.
85. Madigan C.E., Armenian S.H., Malogolowkin M.H., Mascarenhas L. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer* 2007;110(9):2061–6. doi: 10.1002/cncr.23020.
86. Watanabe H., Watanabe T., Kaneko M. et al. Treatment of unresectable malignant rhabdoid tumor of the orbit with tandem high-dose chemotherapy and gamma-knife radiosurgery. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):846–50. doi: 10.1002/psc.20699.
87. Gardner S.L., Asgharzadeh S., Green A. et al. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):235–40. doi: 10.1002/psc.21578.
88. Squire S.E., Chan M.D., Marcus K.J. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol* 2007;81(1):97–111. doi: 10.1007/s11060-006-9196-z.
89. Seeringer A., Bartelheim K., Kerl K. et al. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors - experience of the EU-RHAB registry. *Klin Padiatr* 2014;226(3):143–8. doi: 10.1055/s-0034-1368719.
90. Lee R.S., Stewart C., Carter S.L. et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest* 2012;122(8):2983–8. doi: 10.1172/JCI64400.
91. Jones S., Wang T.L., Shih Ie.M. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330(6001):228–31. doi: 10.1126/science.1196333.
92. Varela I., Tarpey P., Raine K. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011;469(7331):539–42. doi: 10.1038/nature09639.
93. Zhang Z.K., Davies K.P., Allen J. et al. Cell cycle arrest and repression of cyclin D1 transcription by INI1/hSNF5. *Mol Cell Biol* 2002;22(16):5975–88. PMID: PMC133966.
94. Fujisawa H., Misaki K., Takabatake Y., Hasegawa M., Yamashita J. Cyclin D1 is overexpressed in atypical teratoid/rhabdoid tumor with hSNF5/INI1 gene inactivation. *J Neurooncol* 2005;73(2):117–24. doi: 10.1007/s11060-004-4276-4.
95. Das B.C., Smith M.E., Kalpana G.V. Design, synthesis of novel peptidomimetic derivatives of 4-HPR for rhabdoid tumors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18(14):4177–80. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.05.097.
96. Moreno N., Kerl K. Preclinical Evaluation of Combined Targeted Approaches in Malignant Rhabdoid Tumors. *Anticancer Res* 2016;36(8):3883–7. PMID: 27466490.
97. Flaherty K.T., Lorusso P.M., Demichele A. et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):568–76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0509.
98. Jiang J., Hui C.C. Hedgehog signaling in development and cancer. *Dev Cell* 2008;15(6):801–12. doi: 10.1016/j.devcel.2008.11.010.

99. Jagani Z., Mora-Blanco E.L., Sansam C.G. et al. Loss of the tumor suppressor Snf5 leads to aberrant activation of the Hedgehog-Gli pathway. *Nat Med* 2010;16(12):1429–33. doi: 10.1038/nm.2251.
100. Kinzler K.W., Bigner S.H., Bigner D.D. et al. Identification of an amplified, highly expressed gene in a human glioma. *Science* 1987;236(4797):70–3. PMID: 3563490.
101. Northcott P.A., Nakahara Y., Wu X. et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma. *Nat Genet* 2009;41(4):465–72. doi: 10.1038/ng.336.
102. LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C. et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2502–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2745.
103. Rodon J., Tawbi H.A., Thomas A.L. et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1900–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1710.
104. Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Rostami S. et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2753–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2107.
105. Huang C., Xu M., Zhu B. Epigenetic inheritance mediated by histone lysine methylation: maintaining transcriptional states without the precise restoration of marks? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013;368(1609):20110332. doi: 10.1098/rstb.2011.0332.
106. Yoo K.H., Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. *Int J Biol Sci* 2012;8(1):59–65. PMID: PMC3226033.
107. Kikuchi J., Takashina T., Kinoshita I. et al. Epigenetic therapy with 3-deazaneplanocin A, an inhibitor of the histone methyltransferase EZH2, inhibits growth of non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer* 2012;78(2):138–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.08.003.
108. Knutson S.K., Warholc N.M., Wigle T.J. et al. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(19):7922–7. doi: 10.1073/pnas.1303800110.
109. Watanabe M., Adachi S., Matsubara H. et al. Induction of autophagy in malignant rhabdoid tumor cells by the histone deacetylase inhibitor FK228 through AIF translocation. *Int J Cancer* 2009;124(1):55–67. doi: 10.1002/ijc.23897.
110. Mizushima N., Ohsumi Y., Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct Funct* 2002;27(6):421–9. PMID: 12576635.
111. Kanzawa T., Germano I.M., Komata T. et al. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells. *Cell Death Differ* 2004;11(4):448–57. doi: 10.1038/sj.cdd.4401359.
112. Takeuchi H., Kondo Y., Fujiwara K. et al. Synergistic augmentation of rapamycin-induced autophagy in malignant glioma cells by phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B inhibitors. *Cancer Res* 2005;65(8):3336–46. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3640.
113. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B. et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2204–10. doi: 10.1200/JCO.2011.38.3265.
114. Lee E.Q., Pudukuvu V.K., Reid J.M. et al. Phase I study of vorinostat in combination with temozolomide in patients with high-grade gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 04–03. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6032–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1841.
115. Muscal J.A., Thompson P.A., Horton T.M. et al. A phase I trial of vorinostat and bortezomib in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study (ADVL0916). *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(3):390–5. doi: 10.1002/pbc.24271.
116. Kerl K., Ries D., Unland R. et al. The histone deacetylase inhibitor SAHA acts in synergism with fenretinide and doxorubicin to control growth of rhabdoid tumor cells. *BMC Cancer* 2013;13:286. doi: 10.1186/1471-2407-13-286.
117. Hannak E., Kirkham M., Hyman A.A., Oegema K. Aurora-A kinase is required for centrosome maturation in *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Biol* 2001;155(7):1109–16. doi: 10.1083/jcb.200108051.
118. Lee S., Cimica V., Ramachandra N., Zagzag D., Kalpana G.V. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival. *Cancer Res* 2011;71(9):3225–35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2167.
119. Venkataraman S., Alimova I., Tello T. et al. Targeting Aurora kinase A enhances radiation sensitivity of atypical teratoid rhabdoid tumor cells. *J Neurooncol* 2012;107(3):517–26. doi: 10.1007/s11060-011-0795-y.
120. Melichar B., Adenis A., Lockhart A.C. et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):395–405. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70051-3.
121. Barr P.M., Li H., Spier C. et al. Phase II Intergroup Trial of Alisertib in Relapsed and Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma and Transformed Mycosis Fungoides: SWOG 1108. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2399–404. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6327.
122. DuBois S.G., Marachelian A., Fox E. et al. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1368–75. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4889.
123. Johann P.D., Erkek S., Zapatka M. et al. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell* 2016;29(3):379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
124. Birks D.K., Donson A.M., Patel P.R. et al. High expression of BMP pathway genes distinguishes a subset of atypical teratoid/rhabdoid tumors associated with shorter survival. *Neuro Oncol* 2011;13(12):1296–307. doi: 10.1093/neuonc/nor140.