

Атипичические тератоидно-рабдоидные опухоли: молекулярно-генетические особенности, перспективы лечения. Обзор литературы

А.Ю. Смирнова¹, А.Ю. Гончаров¹, Ю.В. Диникина^{1,2}, А.В. Ким¹, В.А. Хачатрян¹, М.Б. Белогурова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Маргарита Борисовна Белогурова deton.hospital31@inbox.ru

Атипичические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) — злокачественные эмбриональные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), встречающиеся преимущественно у детей раннего возраста. В 20–30 % случаев имеют место первично метастатические опухоли. АТРО является моногенным заболеванием, характеризующимся биаллельной мутацией гена *SMARCB1*, реже *SMARCA4*. Выживаемость пациентов с АТРО остается низкой. Применение мультимодальных методов лечения с включением хирургического этапа, стандартных режимов химиотерапии с интратекальным введением цитостатиков, высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками и лучевой терапии имеет значительный потенциал для улучшения результатов. Недавние эпигенетические и транскрипционные исследования, проведенные двумя независимыми исследовательскими группами, позволяют выделить 3 подгруппы АТРО, имеющие различные молекулярные характеристики с соответствующей терапевтической чувствительностью. Дальнейшее изучение молекулярных вариантов, включение биологически направленных препаратов может являться многообещающей стратегией для оптимизации лечения в будущих исследованиях.

Ключевые слова: АТРО, молекулярная генетика, генетические группы, перспективы лечения

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Гончаров А.Ю., Диникина Ю.В., Ким А.В., Хачатрян В.А., Белогурова М.Б. Атипичические тератоидно-рабдоидные опухоли: молекулярно-генетические особенности, перспективы лечения. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):41–50.

Atypical teratoid-rhabdoid tumors: molecular genetics features, perspectives of treatment. Review of literature

A.Yu. Smirnova¹, A.Yu. Goncharov¹, Yu.V. Dinikina^{1,2}, A.V. Kim¹, W.A. Khachatryan¹, M.B. Belogurova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) are the most common malignant embryonal tumors of central nervous system in young children. Metastatic stage reveals in 20–30 % cases at the diagnosis. ATRT is a primarily monogenic disease characterized by the biallelic mutation of the *SMARCB1*, more rarely *SMARCA4* genes. The survival rate of ATRT's patients is poor. Multimodal treatment approaches including surgery, conventional dose chemotherapy with intrathecal therapy, high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue and radiotherapy have shown significant potential for improving outcomes. Recent epigenetic and transcriptional studies conducted by two independent research groups have identified three subgroups of ATRT. It has different molecular characteristics with appropriate therapeutic sensitivity. Further study of molecular types, inclusion of biologically targeted agents may be a promising strategy for optimizing treatment in future studies.

Key words: ATRT, molecular genetic, genetic groups, perspectives of treatment

For citation: Smirnova A.Yu., Goncharov A.Yu., Dinikina Yu.V., Kim A.V., Khachatryan W.A., Belogurova M.B. Atypical teratoid-rhabdoid tumors: molecular genetics features, perspectives of treatment. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):41–50.

Информация об авторах

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

А.Ю. Гончаров: клинический ординатор по специальности «нейрохирургия» НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: mr.goncharov1994@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7902-5520>

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

А.В. Ким: к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии для детей № 7 НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: kimoza@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6667-3716>

В.А. Хачатрян: д.м.н., профессор, член РАМТН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения нейрохирургии детского возраста НИО нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: wakhns@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

A. Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

A. Yu. Goncharov: Clinical Resident in the specialty "Neurosurgery" at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: mr.goncharov1994@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7902-5520>

Yu. V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Associate Professor Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

A. V. Kim: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Neurosurgery No. 7 at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: kimoza@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6667-3716>

W. A. Khachatryan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Researcher of the Department of Pediatric Neurosurgery at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: wakhns@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

M. B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова, А.Ю. Гончаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, научная редакция данных

А.В. Ким: научная редакция данных

В.А. Хачатрян, М.Б. Белогурова: анализ научного материала, научная редакция статьи

Authors' contributions

A. Yu. Smirnova, A. Yu. Goncharov: reviewing of publications on the article's topic, writing the text of the article

Yu. V. Dinikina: article design development, writing the text of the article, scientific data editing

A. V. Kim: scientific data editing

W. A. Khachatryan, M. B. Belogurova: analysis of scientific material, scientific editorial

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) – высокоагрессивные опухоли, характеризующиеся утратой функциональных взаимодействий локусов генов супрессии опухоли *SMARCB1*, или реже *SMARCA4*, кодирующих соответственно субъединицы hSNF5/BAF47/INI1 и BRG1 хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF [1–3]. Из-за схожести гистологической картины затруднена дифференциальная диагностика с другими эмбриональными опухолями головного мозга. Несмотря на то, что с 2000 г. АТРО была выделена как отдельная нозологическая единица в классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения, до недавнего времени был достигнут лишь ограниченный прогресс в области понимания биологического происхождения опухоли и лечения [2, 4, 5]. Недавние исследования по профилированию транскрипции и метилирования (высокоразрешающее полногеномное/полноэкзомное секвенирование, бисульфитное секвенирование, секвенирование РНК, метилирование матриц Illumina 450k) большого числа опухолей двумя независимыми группами показало, что АТРО включает молекулярные подклассы с характерными клинико-патологическими признаками [2, 6, 7].

Точная заболеваемость АТРО не определена, в том числе ввиду существенного количества первично ошибочно диагностированных случаев [1, 2, 6, 8]. Считается, что они составляют 1–2 % всех опухолей ЦНС у детей [1, 2, 9, 10], при этом 6,1 % – среди высоко злокачественных [2] и 40–50 % – всех

эмбриональных новообразований ЦНС первого года жизни [11]. Согласно данным регистра опухолей ЦНС США, частота заболеваемости снижается с возрастом: 8,1 на 1 млн в возрасте до 1 года; 2,2 – в 1–4 года; 0,6 – в 5–9 лет и приближается к нулю в 10–14 лет [11]. Описаны единичные случаи АТРО у взрослых. Медиана возраста на момент диагноза составляет 1,2–2,3 года [1, 2, 12–14]. Мальчики болеют несколько чаще, в соотношении 1,3–2:1 [1, 2, 9, 11, 15]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с АТРО низкая, медиана составляет 6–17 мес [7, 8, 11–13, 16–22]. Несмотря на неудовлетворительную выживаемость, в литературе описаны категории пациентов с АТРО с длительной ОВ, но биологическая основа этой клинической неоднородности неизвестна [10, 18, 23, 24]. В некоторых исследованиях [7, 25, 26] отдельных групп АТРО показано, что молекулярная гетерогенность может определять эффективность проводимой терапии.

Локализация АТРО может быть различной, однако наиболее частой является задняя черепная ямка, особенно полушария мозжечка [1, 2, 6, 16]. К редким локализациям относятся спинной мозг (1–7 % всех зарегистрированных случаев), пинеальная область и ствол головного мозга [1, 10, 16].

У 20–35 % пациентов случаи развития АТРО ассоциированы с синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям, характеризующимся наличием герминальной мутации *SMARCB1* (BAF47)/*SMARCA4* (BRG1). В случаях наличия генетической предрасположенности повышается риск развития множественных интра- и экстракраниальных рабдоидных опухолей, диагностируемых в раннем возрасте [1, 2, 27–30].

Классическая морфология АТРО разнообразна, характеризуется наличием экспрессии маркеров нейрональной, эпителиальной и мезенхимальной линий дифференцировки [2]. Морфологические характеристики АТРО схожи с таковыми при медуллобластоме и других эмбриональных опухолях ЦНС. Диагностическими критериями для АТРО являются утрата *SMARCB1/INI1* или *SMARCA4* и отрицательное иммуноокрашивание для соответствующих генов *BAF47* и *BRG1* [1, 28, 31].

Молекулярные аспекты атипических тератоидно-рабдоидных опухолей

Генетический скрининг, проведенный L.B. Rorke et al. в 1996 г., позволил идентифицировать моносомию 22 или очаговую делецию/транслокацию chr22q11.2, что привело к открытию гена *SMARCB1* (также известного, как *hSNF5/INI1/BAF47*) в качестве основного супрессора опухолей и этиологического гена в рабдоидных опухолях, включая АТРО [1, 2, 20]. В последнее время многочисленные геномные исследования высокого разрешения (WGS – полногеномное секвенирование, WGBS – бисульфитное секвенирование) показали, что геном АТРО в значительной степени лишен других повторяющихся кодирующих мутаций [1, 6, 7, 32], и подчеркнули решающую этиологическую роль *SMARCB1/SNF5* в возникновении опухоли. Эти наблюдения лежат в основе предположения, что АТРО является заболеванием, в основном обусловленным эпигенетическими механизмами, возникающими в результате потери *SNF5* [1].

Многочисленные исследования транскрипции и метилирования показывают, что АТРО является молекулярно-гетерогенным заболеванием [1]. В 2011 г. D.K. Birks et al. впервые идентифицировали подгруппу АТРО с высокой экспрессией генов костного морфологического пути (BMP: *BMP4*, *SOST*, *BAMB1*, *MSX2*), коррелирующую с худшим прогнозом [1, 2, 26]. Эти исследования были подтверждены более обширным когортным анализом экспрессии генов, который показал, что АТРО включают по меньшей мере 2 молекулярные подгруппы с четко выраженной анатомической и клинико-патологической взаимозависимостью [1]. В частности, J. Torchia et al. сообщили о первично супратенториальной опухолевой группе, характеризующейся нейрогенной дифференцировкой и высокой экспрессией протеина *ASCL1*, связанной с благоприятным прогнозом, и второй, преимущественно инфратенториальной группе с сигнальным обогащением пути BMP, характеризующейся агрессивным, устойчивым к терапии течением, которые соответственно были названы группа 1 и 2 [1, 25]. В дальнейшем было определено, что группа 1 АТРО включает в себя 1 кластер метилирования, в то время как в группе 2 можно выделить 2 подтипа (группы 2А и 2В) [6].

В 2 наиболее крупных когортных исследованиях показано, что АТРО могут быть разделены на 3 эпигенетических подтипа [1, 6, 7]. Хотя всесторонний

анализ, сравнивающий эти 2 исследования, еще не завершен [2], опубликованные данные позволяют предположить, что группа SHN АТРО, представленная P.D. Johann et al. [1, 7], соответствует группе 1, которая обогащена пронеуронной дифференцировкой гена с выраженной экспрессией NOTCH, а также с передачей сигналов SHN (группа 1/АТРО-SHN). Паттерны обогащения генов в группах 2А и 2В АТРО, обозначенных J. Torchia et al., соответствуют группе АТРО-TYR, характеризующейся избыточной экспрессией меланосомных маркеров, таких как *MITE*, *TYR* или *DCT* и АТРО-MYC, которой свойственна выраженная сверхэкспрессия онкогена *MYC* [1, 6, 7]. P.D. Johann et al. выявили присутствие специфических для линии передачи супер-энхансеров с характерными для группы сигнальными функциями [1, 7], в то время как J. Torchia et al. показали сходную корреляцию статуса метилирования и уровней экспрессии у различных генов-клонов специфическим для подгруппы образом [1, 6].

Согласно данным J. Torchia et al., опухоли группы 1 локализуются преимущественно супратенториально и встречаются у детей более старшего возраста (средний возраст – 24 месяца). Для группы 2А характерным является инфратенториальная (мозжечок, ствол головного мозга) локализация и более ранний возраст на момент дебюта заболевания (средний возраст – 12 месяцев). АТРО группы 2В охватывают более разнородные локализации и включают в себя инфра-, супратенториальные и все опухоли позвоночника, также отмечено более широкое возрастное распределение, при этом большую часть составляют дети в возрасте старше 3 лет [6]. Существенной взаимосвязи группы с полом или частотой метастазирования опухоли не выявлено [2, 6, 7].

В обоих вышеприведенных исследованиях отмечена связь генотипов *SMARCB1* с молекулярной группой АТРО: для группы 1/SHN-АТРО характерна более высокая частота фокальных изменений *SMARCB1*, включая точечные мутации и делеции, тогда как в группе 2В/*MYC*-АТРО преобладали амплифицированные крупные делеции, охватывающие весь *SMARCB1* и окружающие гены. Эти данные указывают на то, что потеря *SMARCB1* при АТРО может иметь различные функциональные последствия. Предполагается также, что в основе молекулярной и клинической гетерогенности может лежать сочетание происхождения опухолевой клетки и различной степени дисфункции *SWI/SNF* в результате гетерогенных генетических событий, нацеленных на *SMARCB1*. С учетом вышеописанных наблюдений J. Torchia et al. установили, что клеточные линии АТРО проявляют специфическую для подгруппы чувствительность к различным терапевтическим агентам, направленным на процессы передачи сигналов и эпигенетические пути [1, 2].

Исследования на животных показали, что потеря *SMARCB1* индуцирует образование рабдоидных опухолей. В этом контексте молекулярный спектр АТРО

у человека воспроизводится путем условной временной потери *SMARCB1* в моделях на животных [1, 33]. Хотя механизм, с помощью которого потеря *SMARCB1* приводит к образованию опухоли, до конца неясен, экспериментальные исследования указывают на активацию *EZH2* (гистон-метилтрансфераза репрессивного комплекса PRC2) с последующей дерегуляцией нисходящих сигнальных путей [6], вторично по отношению к потере *SMARCB1*, в качестве критического онкогенного события [1]. Важно отметить, что двойные нокауты *SMARCB1* и *EZH2* индуцировали *in vitro* старение в клеточных линиях злокачественных рабдоидных опухолей и предотвращали образование опухолей у мышей, указывая на то, что *EZH2* является многообещающей терапевтической мишенью [2, 34].

Клинические проявления

Клиническое течение у детей с АТРО, как и при других опухолях ЦНС, зависит от размера новообразования, его локализации, типа роста, конституциональных особенностей и возраста ребенка. Указывается, что наиболее часто данная патология встречается у детей младшего возраста. При этом наиболее распространенные признаки, по данным ряда авторов, представлены макроцефалией, задержкой развития, эмоционально-вегетативными проявлениями, нейрогенной кривошеей [35]. У детей старшей возрастной группы наиболее часто встречаются общемозговая симптоматика, гидроцефальный синдром, мозжечковая атаксия. Большинство исследователей отмечают тенденцию к локализации опухоли в области мостомозжечкового угла с компрессией ствола головного мозга и корешков черепных нервов. Клинически это проявляется поражением черепных нервов, бульбарным синдромом, пирамидными расстройствами.

Нейровизуализация

Считается, что характеристика АТРО по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографий практически не отличается от других эмбриональных опухолей, в частности от медуллобластомы. Дифференциальную диагностику также следует проводить с эпендимомой, тератомой, опухолями сосудистого сплетения. Для медуллобластомы характерен рост по средней линии и менее выраженный кистозный компонент [36].

КТ головного мозга у больных с АТРО демонстрирует гиперденсивный очаг, связанный с высокой клеточностью опухоли. Часто отмечается кальцификация. При введении контраста наблюдается интенсивное, но неоднородное накопление [37].

МРТ – метод выбора у пациентов с АТРО [37, 38]. Опухоль дает гетерогенную изоинтенсивность на МРТ в режимах T1 и T2. МР-исследование с контрастированием показывает переменное усиление сигнала, относительно слабо выраженный перитуморозный отек, не сопоставимый с размерами опухоли. При первичной диагностике АТРО в 20–30 % определяется диссеминация.

Ввиду высокой частоты диссеминации АТРО по ликворным путям, МРТ спинного мозга должна выполняться всем пациентам. Более того, ряд авторов советуют всегда предполагать АТРО при обнаружении у детей до 3 лет крупной опухоли с локализацией вне средней линии. Так, В. Jin и X. Feng отмечают особенность роста АТРО из мостомозжечкового угла и высокий риск кровоизлияния в опухоль по сравнению с медуллобластомой [37, 38].

Подходы к лечению и прогностические факторы

В настоящее время нет единых стандартов лечения АТРО, и прогноз является неудовлетворительным [1]. Согласно данным Европейского регистра рабдоидных опухолей (EU-RHAB), 6-летняя ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляют 46 % ($\pm 0,1$) и 45 % ($\pm 0,09$) соответственно [39]. Сходные результаты продемонстрированы исследовательской группой Института онкологии Dana-Farber [11].

На сегодняшний день мультимодальный подход с использованием хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения позволяет достичь некоторого улучшения результатов, тем не менее прогностическая роль каждого метода до конца не определена [1, 17]. В большей части проведенных ретроспективных исследований прогностически значимыми параметрами являются возраст [9, 15, 25, 39–41], локализация опухоли [12–14, 17], стадия [9, 16, 19, 42], иммунопозитивность к клаудину 6 [1, 2, 12], экспрессия *ASCL1* и *BMP* [25, 26]. В связи с этим следует отметить, что у детей в возрасте младше 3 лет чаще регистрируются случаи метастатического поражения в дебюте заболевания, имеет место прогностически неблагоприятное влияние синдромов генетической предрасположенности, ограничено использование лучевой терапии (ЛТ) [1, 2, 9, 10, 12, 17]. Фактором более благоприятного прогноза является тотальная резекция (ТР) образования [1, 2, 9, 10, 43]. Интересно, что в исследовании, проведенном С. Dufour et al., роль хирургического лечения была значимой в одновариантном, но не многовариантном анализе, еще раз подчеркивая взаимозависимость множества клинических и лечебных переменных в прогнозировании исхода заболевания [1, 2, 12].

В исследовании, проведенном J. Torchia et al., экспрессия *ASCL1*, регулятора передачи сигналов NOTCH, коррелирует с лучшей 5-летней ОВ (35 %, 95 % доверительный интервал и 20 % для *ASCL1*-положительных и *ASCL1*-отрицательных опухолей соответственно; $p = 0,033$) у 70 пациентов, получавших мультимодальное лечение, но не выявлено значимых различий в БСВ ($p = 0,281$) [25].

При сравнении результатов лечения АТРО различных исследовательских групп БСВ у пациентов младшего возраста значимо отличается и составляет 50 % и 16 % соответственно [1, 15, 40, 44], что, вероятно, обусловлено малой выборкой пациентов, а также различиями в стратегии лечения.

Хирургическое лечение

Ввиду редкости патологии, общепринятые рекомендации по хирургическому лечению АТРО на данный момент отсутствуют.

Тем не менее большинство авторов считает, что хирургическое лечение должно выполняться первым этапом в целях максимальной циторедукции, гистологической верификации с последующими иммуногистохимическим и генетическим анализами. К сожалению, выполнить полное удаление образования возможно далеко не всегда ввиду большого объема опухолевого узла, инвазивного роста, поражения анатомически и функционально значимых зон ЦНС. Данные факторы обуславливают индивидуальный подход в планировании и проведении оперативного лечения у каждого пациента, направленный на минимизацию вероятных послеоперационных дефицитов.

Так, L.V. Rorke et al. представили серию из 9 оперированных пациентов с АТРО головного мозга, которым не проводилась химиотерапия (ХТ) и ЛТ. Все дети умерли в течение месяца после резекции опухоли [20]. U.N. Athale et al. представили результаты анализа хирургического лечения АТРО, при этом 11 пациентам, перенесшим ТР опухоли, в дальнейшем никакой терапии не проводилось. Выживаемость 3 больных варьировала в диапазоне 6–9 мес и 8 детей умерли вскоре после операции [16].

Место, значение и особенности тактики хирургии в комплексном лечении зависят от возраста, локализации и размеров опухолевого узла, что особенно важно при лечении детей младшего возраста. В ранних сообщениях, посвященных хирургии АТРО указывалось, что ТР выполнима только в 1/3 случаев. В исследовании, проведенном T.M. Tekautz et al. (St. Jude), был проанализирован 31 случай хирургического лечения, из них – 21 (68 %) пациент с ТР и 10 (32 %) перенесли субтотальное удаление. Анализ взаимосвязи между объемом резекции и выживаемостью не проводился [10].

J.M. Hilden et al. опубликовали в 2004 г. результаты лечения 42 детей с АТРО, причем только в 2 случаях объем операции был представлен биопсией новообразования. Двадцать детей с ТР опухоли имели безрецидивный период, составляющий в среднем 14 мес (от 1,5 до 72 мес) и среднюю выживаемость 20 мес. У 22 пациентов, которым выполнялось субтотальное удаление, безрецидивный период составлял 9 мес, выживаемость – 15,2 мес. В своем анализе авторы указывают на ведущую роль хирургии как фактора, влияющего на выживаемость больных, и рекомендуют агрессивное хирургическое лечение [9].

В 2009 г. S.N. Chi et al. представили данные по комплексному лечению 20 детей с АТРО. В 10 случаях выполнялась ТР опухоли. Степень резекции влияла на выживаемость и безрецидивный период: 2-летняя выживаемость была достигнута у всех детей с тотальным удалением опухоли [17].

В 2012 г. L. Lafay-Cousin et al. представили результаты лечения 50 детей с АТРО на базе 10 медицинских

центров. В 15 (30 %) наблюдениях были выполнены ТР опухоли, в 10 (36 %) – субтотальные и 17 (34 %) пациентов перенесли частичную резекцию и биопсию. Пациенты с ТР опухоли имели более продолжительную выживаемость по сравнению с теми, которым выполнялось неполное ее удаление [18].

Тем не менее некоторые исследования не показали прогностически значимого влияния радикальности операции [1, 2, 9, 16, 19].

Показания для проведения ликворшунтирующих операций до удаления опухоли включают декомпенсированную гидроцефалию с выраженным гидроцефально-гипертензионным синдромом и отсутствие возможности выполнить удаление опухоли. При прочих равных условиях предпочтение следует отдавать удалению опухоли и устранению окклюзии ликворопроводящих путей [45].

Химиотерапия

Использование стандартных доз ХТ в исследованиях первого поколения показало неудовлетворительные результаты лечения большинства пациентов с АТРО. Интенсифицированные схемы ХТ, такие как CCG9921 и POG9923, привели к очень плохим результатам с БСВ менее 10 %. Протокол III межгруппового исследования рабдомиосаркомы (IRS-III), позднее модифицированный группой Dana-Farber с включением доксорубина и дактиномицина в режим «модифицированного IRS-III», показал большую перспективу и привел к частоте ответа 58 % до проведения ЛТ [1, 2]. Роль схем, основанных на использовании метотрексата и антрациклинов, является дискуссионной: одни данные подчеркивают их важность [1, 2, 17, 46], а другие не отмечают различий в выживаемости [1, 2, 9, 47]. Предпочтительными являются схемы, основанные на включении препаратов платины и алкилирующих агентов [1, 2, 18], хотя с учетом гетерогенной и многокомпонентной терапии, проводимой пациентам с АТРО, точная роль этих препаратов в терапевтических результатах неизвестна [1].

Лучшие результаты лечения пациентов с АТРО представлены исследовательской группой Медицинского университета Вены (I. Slavc et al.). Терапия проводилась согласно интенсивной мультимодальной схеме (MUV-ATRT), состоящей из трех 9-недельных курсов полихимиотерапии с включением антрациклинов, алкилирующих агентов, препаратов платины, высокодозного метотрексата с интравентрикулярным введением химиопрепаратов (цитозар, этопозид) с последующей высокодозной ХТ (ВДХТ) и локальной ЛТ. Девять пациентов с M0–M3-стадиями получали лечение по данному протоколу. Пятилетняя ОВ в данной группе составила 100 %, БСВ – $88,9 \pm 10,5$ % [24, 48].

Роль высокодозной химиотерапии и лучевой терапии
ВДХТ с последующей поддержкой аутологичными стволовыми клетками впервые использовалась

в основном как метод, позволяющий избежать облучения у детей младшего возраста, и показала благоприятные результаты [1, 43, 47, 49]. В работах нескольких авторов продемонстрировано улучшение результатов лечения с использованием ВДХТ. В исследовании Head Start II [1, 50] в качестве консолидирующей терапии проводились 1–3 цикла ВДХТ с карбоплатином, тиотепой и этопозидом после индукционной фазы с включением высокодозного метотрексата (HD-MTX). Следует отметить, что пациенты, получавшие более раннюю схему HS I (без HD-MTX), имели худшие результаты, чем режим ВДХТ HS II (6/6 пациентов умерли от прогрессирования в противоположность 3/7 больным, живущим без признаков заболевания соответственно), никто из выживших в течение длительного времени не получал ЛТ [1].

Два исследования на основе реестра также сообщили о влиянии ВДХТ: J.M. Hilden et al. показали, что 46 % пациентов, получавших ВДХТ, живы без признаков заболевания [1, 9]; 50 % из них были радикально прооперированы и только 33 % – облучены. В исследовании, проведенном канадским реестром, ВДХТ коррелировала с преимуществом выживаемости: 2-летняя ОВ составила $47,9 \pm 12,1$ % по сравнению с $27,3 \pm 9,5$ % для тех, кто получал только стандартную ХТ [1, 18]. Тем не менее авторы отмечают, что из выживших пациентов, которые получили ВДХТ ($n = 9$), 55 % (5/9) также были радикально прооперированы и 67 % (6/9) имели локальную стадию на момент постановки диагноза [1]. Предварительные отчеты о ACNS0333, протоколе проспективного исследования АТРО на основе ВДХТ, проводимом Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG), также указывают на значительное улучшение выживаемости по сравнению с предшествующими исследованиями CCG9921 и POG9923. Аналогичные исследования для детей более старшего возраста, проведенные группой госпиталя St. Jude, в которых использовались 4 тандемных высокодозных режима и краниоспинальное облучение для детей старше 3 лет, также показали более высокую выживаемость по сравнению с историческими данными [1, 10].

У пациентов младшего возраста с АТРО ЛТ не проводилась или часто была отсрочена и использовались редуцированные дозы в целях снижения нейрокognитивной токсичности. В ряде протоколов применялась риск-адаптированная ЛТ [1, 17]. В исследовании, проведенном канадским реестром, 54 % (6/11) пациентов получали ВДХТ без ЛТ и живы в течение длительного времени (медиана наблюдения – 38,1 мес) [1, 18]. Данные ряда немецких исследований также не выявили никаких явных доказательств в поддержку ЛТ, повышающих ОВ [1, 25]. Интересно, что K. von Hoff et al. описали отсутствие различий в выживаемости у пациентов, которые получили локальное облучение ($n = 10$), по сравнению с теми, кто получил краниоспинальное облучение ($n = 19$, $p = 0,578$) или ЛТ как терапию спасения ($p = 0,314$) [13].

О преимуществах ЛТ сообщалось в ряде исследований, включая метаанализ, проведенный U.N. Athale et al., в котором показана тенденция к увеличению средней продолжительности жизни у пациентов, получивших ЛТ (18,4 мес против 8,5 мес) ($p = 0,097$) [1, 16]. D.L. Buscariollo et al. также продемонстрировали преимущество в выживаемости у пациентов с АТРО, которые получили ЛТ [1, 19]. Важно отметить, что степень хирургического вмешательства и стадия заболевания, возможно, оказали значительное влияние на различные результаты в этих ретроспективных исследованиях [1].

Интрастекальная химиотерапия

В ряде исследований изучалась интрастекальная (ИТ) ХТ в качестве альтернативы облучению для лечения пациентов младшего возраста с АТРО [1, 16]. Как правило, интрастекальные метотрексат, цитарабин и гидрокортизон отдельно или в комбинации были включены в некоторые схемы лечения, такие как немецкий протокол НИТ SKK (интрастекальный метотрексат) и протокол АТРО Института рака Dana-Farber. Хотя некоторые исследования, включая метаанализ [16], показали, что ИТХТ коррелирует с преимуществами в выживаемости, также имеются данные о противоречивых результатах [1, 10, 18, 21]. ИТХТ использовалась как в монорежиме, так и в комбинации со стандартной или ВДХТ, или с локальной ЛТ, что затрудняет оценку преимуществ [1].

Будущие направления

За последние десятилетия были достигнуты невероятные успехи в понимании биологии АТРО и появились многообещающие улучшения в лечении заболевания. Тем не менее общие результаты терапии для пациентов с АТРО остаются неудовлетворительными, и современные агрессивные схемы лечения достигают максимально переносимой токсичности. Таким образом, дальнейшее улучшение выживаемости возможно благодаря сочетанию новых биологических препаратов с традиционными методами лечения [1, 2].

Учитывая, что рабдоидные опухоли являются почти исключительно эпигенетически обусловленным заболеванием, большой интерес в лечении АТРО представляет воздействие на эпигенетические регуляторные механизмы [2]. Был достигнут значительный прогресс в понимании влияния утраты *SMARCB1* на функцию SWI/SNF и эффекты передачи нисходящих сигналов, а также на биологический спектр и гетерогенность, которые лежат в основе клинических фенотипов в АТРО. Следующей задачей является интеграция биологически обоснованных стратегий при выборе лекарственных препаратов и пациентов в целях повышения эффективности при одновременном снижении токсичности терапии [1].

Исследования комплекса SWI/SNF показали, что потеря SNF5 приводит к сверхэкспрессии EZH2 и aberrантной активации нисходящих сигнальных

и клеточных программ [1, 34]. В дополнение к ингибиторам EZH2 в качестве многообещающих лекарственных препаратов появилось несколько других компонентов эпигенетического механизма, связанного с функцией SWI/SNF, включая ингибиторы G9a – лизин-метилтрансферазы – и BET/Bromodomain белков [1, 6, 42]. Другие перспективные фармакологические мишени, участвующие в нисходящих сигнальных путях от SWI/SNF [7, 51], включают циклин D1 [52], Аврора А-киназу [53], инсулиноподобный фактор роста [54] и PDGF (фактор роста тромбоцитов) [6], для которых доступны существующие или разрабатываемые препараты [1]. Ингибиторы Аврора-киназы показали впечатляющий эффект в монотерапии случаев рецидивов АТРО, в то время как новые ингибиторы циклина D1 – перспективные результаты в качестве антипролиферативных агентов в лечении первичных опухолей [1, 2, 55, 56].

Из-за высокой гетерогенной природы АТРО ингибиторы мультитирозинкиназы (мульти-ТКИ) являются привлекательными для потенциального снижения механизмов устойчивости. В исследовании, проведенном В. Koos et al., сообщалось, что иматиниб, мульти-ТКИ первого поколения, ингибирует рост клеток через c-Abl в рабдоидных линиях G401 и A204 [2, 57]. Аналогичным образом, исследования *in vitro* клеточных линий АТРО идентифицировали двойной сосудистый эндотелиальный фактор роста/ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (VEGF/MEK) с двойной специфичностью сорафениб и сунитиниб в качестве перспективных агентов при тестировании отдельно или в комбинации с иринотеканом, ингибитором топоизомеразы I [2, 58, 59]. В исследовании, проведенном J. Torchia et al., показано, что мульти-ТКИ второго поколения, нилотиниб и дазатиниб, снижали клеточную пролиферацию при наномолярных концентрациях, особенно в группе 2 АТРО, путем ингибирования бета-рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), который дифференциально эпигенетически регулируется в разных подгруппах [2, 6]. Идентификация ТКИ с хорошо охарактеризованными профилями безопасности, опыт предыдущего использования в детской онкологии, а также продемонстрированная проникаемость гематоэнцефалического барьера позволяют предположить, что они являются привлекательными кандидатами для лечения АТРО [2].

С определением молекулярных подтипов АТРО можно ожидать, что новые терапевтические агенты

с чувствительностью подгруппы могут быть включены в клинические испытания следующего поколения с оценкой прогностического влияния подгрупп и клинических факторов риска для проведения стратификации. Для окончательной реализации биологически ориентированной и риск-стратифицированной терапии АТРО решающее значение будет иметь разработка надежных методов определения подтипа и прогностического влияния биологии подтипа опухоли на будущие терапевтические когорты [1].

Выводы

АТРО – высокоагрессивные злокачественные опухоли ЦНС, в основе патогенеза которых лежат мутации в генах *SMARCB1/A4*, с преимущественной распространенностью у детей раннего возраста, что также ассоциируется с худшим прогнозом (вследствие более высокой частоты метастазирования на момент постановки диагноза, негативного влияния генетических синдромов предрасположенности к опухолям, ограниченного использования ЛТ).

Несмотря на достигнутый за последние десятилетия прогресс в биологическом понимании опухоли, результаты терапии остаются неудовлетворительными, а токсичность достигает максимально переносимой.

Единых стандартов лечения не существует в связи с редкостью патологии. Основным терапевтическим принципом является использование мультимодального подхода с включением хирургического этапа, стандартной и ВДХТ, ЛТ и ИТХТ. Роль каждого метода в отдельности точно не определена. Однако можно выделить основные факторы благоприятного прогноза: радикальная операция, локальная стадия, возраст старше 3 лет. Лучшие результаты лечения показаны группой Венского медицинского университета (MUV-ATRT), но эти данные требуют подтверждения в мультицентровых исследованиях с большей выборкой пациентов.

Генетические исследования АТРО позволяют выделить 3 молекулярных подтипа с активацией различных эпигенетических механизмов, определяющих различную чувствительность к терапевтическим агентам. Дальнейшее изучение молекулярных подтипов АТРО, определение их прогностической роли, потенциальных группоспецифических терапевтических мишеней является многообещающей стратегией для проведения риск-стратифицирующей терапии, улучшения выживаемости и снижения суммарной токсичности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fonseca A., Al-Karmi S., Vasiljevic A., Dodghsun A., Sin Chan P., Lafay Cousin L., Hansford J., Huang A. Rare embryonal brain tumors. In: Brain tumors in children. Springer, 2018. Pp. 302–309.
- Richardson E.A., Ho B., Huang A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: from tumors to therapies. J Korean Neurosurg Soc 2018;61(3):302–11. doi: 10.3340/jkns.2018.0061.
- Roberts C.W.M. SWI/SNF (BAF) complex mutations in cancer. In: Proceedings of the AACR Special Conference on Advances in Pediatric Cancer Research: From Mechanisms and Models to Treatment and Survivorship; 2015 Nov 9–12; Fort Lauderdale, FL. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2015;76(5 Suppl):abstr. 1A12.
- Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumors of the nervous system. J Clin Neurosci 2001;8:1–3. doi: 10.1054/jocn.2000.0829.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016;131:803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Torchia J., Golbourn B., Feng S., Ho K.C., Sin-Chan P., Vasiljevic A., Norman J.D., Guilhamon P., Garzia L., Agamez N.R., Lu M., Chan T.S., Picard D., de Antonellis P., Khuong-Quang D.A., Planello A.C., Zeller C., Barsyte-Lovejoy D., Lafay-Cousin L., Letourneau L., Bourgey M., Yu M., Gendoo D.M.A., Dzamba M., Barszczyk M., Medina T., Riemenschneider A.N., Morrissy A.S., Ra Y.S., Ramaswamy V., Remke M., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Mehta V., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Faria C.C., Roque L., Fouladi M., Hoffman L.M., Moore A.S., Wang Y., Choi S.A., Hansford J.R., Catchpoole D., Birks D.K., Foreman N.K., Strother D., Klekner A., Bognár L., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Hwang E.I., Gajjar A., Chiou S.H., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fuets D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinemann K., Fleming A.J., Johnston D.L., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Afzal S., Ramsay D.A., Sirachainan N., Hongeng S., Larbcharoen N., Grundy R.G., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Druker H., Bartels U., Grant R., Malkin D., McGlade C.J., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Majewski J., Montpetit A., Bourque G., Bader G.D., Reddy A.T., Gillespie G.Y., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Tabori U., Lupien M., Brudno M., Schüller U., Pietsch T., Judkins A.R., Hawkins C.E., Bouffet E., Kim S.K., Dirks P.B., Taylor M.D., Erdreich-Epstein A., Arrowsmith C.H., De Carvalho D.D., Rutka J.T., Jabado N., Huang A. Integrated (epi)-genomic analyses identify subgroup-specific therapeutic targets in CNS rhabdoid tumors. Cancer Cell 2016;30:891–908. doi: 10.1016/j.ccell.2016.11.003.
- Johann P.D., Erkek S., Zapatka M., Kerl K., Buchhalter I., Hovestadt V., Jones D.T.W., Sturm D., Hermann C., Segura W.M., Korshunov A., Rhyzova M., Gröbner S., Brabetz S., Chavez L., Bens S., Gröschel S., Kratochwil F., Wittmann A., Sieber L., Geörg C., Wolf S., Beck K., Oyen F., Capper D., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., von Deimling A., Milde T., Witt O., Kulozik A.E., Ebinger M., Shalaby T., Grotzer M., Sumerauer D., Zamecnik J., Mora J., Jabado N., Taylor M.D., Huang A., Aronica E., Bertoni A., Radlwimmer B., Pietsch T., Schüller U., Schneppenheim R., Northcott P.A., Korbel J.O., Siebert R., Frühwald M.C., Lichter P., Eils R., Gajjar A., Hasselblatt M., Pfister S.M., Kool M. Atypical teratoid/rhabdoid tumors are comprised of three epigenetic subgroups with distinct enhancer landscapes. Cancer Cell 2016;29:379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
- Burger P.C., Yu I.T., Tihan T., Friedman H.S., Strother D.R., Kepner J.L., Duffner P.K., Kun L.E., Perlman E.J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. Am J Surg Pathol 1998;22:1083–92. doi: https://doi.org/10.1097/00000478-199809000-00007.
- Hilden J.M., Meerbaum S., Burger P., Finlay J., Janss A., Scheithauer B.W., Walter A.W., Rorke L.B., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. J Clin Oncol 2004;22:2877–84. doi: 10.1200/JCO.2004.07.073.
- Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., Krasin M., Dalton J., Hale G., Kun L.E., Wallace D., Gilbertson R.J., Gajjar A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
- Fruhwald M.C., Biegel J.A., Bourdeaut F., Roberts C.W., Chi S.N. Atypical teratoid/rhabdoid tumors – current concepts, advances in biology, and potential future therapies. Neuro Oncol 2016;18:764–78. doi: 10.1093/neuonc/nov264.
- Dufour C., Beaugrand A., Le Deley M.C., Bourdeaut F., André N., Leblond P., Bertozzi A.I., Frappaz D., Rialland X., Fouyssac F., Edan C., Grill J., Quidot M., Varlet P. Clinicopathologic prognostic factors in childhood atypical teratoid and rhabdoid tumor of the central nervous system: a multicenter study. Cancer 2012;118:3812–21. doi: 10.1002/cncr.26684.
- von Hoff K., Hinkes B., Dannenmann-Stern E., von Bueren A.O., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Emsler A., Zwiener I., Schlegel P.G., Kuehl J., Kortmann R.D., Pietsch T., Rutkowski S. Frequency, risk-factors and survival of children with atypical teratoid rhabdoid tumors (AT/RT) of the CNS diagnosed between 1988 and 2004, and registered to the German HIT database. Pediatr Blood Cancer 2011;57:978–85. doi: 10.1002/pbc.23236.
- Pai Panandiker A.S., Merchant T.E., Beltran C., Wu S., Sharma S., Boop F.A., Jenkins J.J., Helton K.J., Wright K.D., Broniscer A., Kun L.E., Gajjar A. Sequencing of local therapy affects the pattern of treatment failure and survival in children with atypical teratoid rhabdoid tumors of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1756–63. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.059.
- Park E.S., Sung K.W., Baek H.J., Park K.D., Park H.J., Won S.C., Lim D.H., Kim H.S. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. J Korean Med Sci 2012;27:135–40. doi: http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.2.135.
- Athale U.H., Duckworth J., Odame I., Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:651–63. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b258a9.
- Chi S.N., Zimmerman M.A., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., Rorke-Adams L.B., Fisher M.J., Janss A., Mazewski C., Goldman S., Manley P.E., Bowers D.C., Bendel A., Rubin J., Turner C.D., Marcus K.J., Goumnerova L., Ullrich N.J., Kieran M.W. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. J Clin Oncol 2009;27:385–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
- Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., Jabado N., Scheinemann K., Eisenstat D., Fryer C., Fleming A., Mpofu C., Larouche V., Strother D., Bouffet E., Huang A. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian paediatric brain tumour consortium experience. Eur J Cancer 2012;48:353–9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.005.
- Buscariollo D.L., Park H.S., Roberts K.B., Yu J.B. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. Cancer 2012;118:4212–9. doi: 10.1002/cncr.27373.
- Rorke L.B., Packer R.J., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. J Neurosurg 1996;85:56–65. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.1.0056.
- Schrey D., Carceller Lechon F., Malietzis G., Moreno L., Dufour C., Chi S., Lafay-Cousin L., von Hoff K., Athanasios T., Marshall L.V., Zacharoulis S. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. J Neurooncol 2016;126:81–90. doi: 10.1007/s11060-015-1904-0.
- Woehrer A., Slavc I., Waldhoer T., Heinzl H., Zielonke N., Czech T., Benesch M., Hainfellner J.A., Haberler C., Austrian Brain Tumor Registry. Incidence of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: a population-based study by the Austrian Brain Tumor Registry, 1996–2006. Cancer 2010;116:5725–32. doi: 10.1002/cncr.25540.

23. Ginn K.F., Gajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions. *Front Oncol* 2012;2:114. doi: 10.3389/fonc.2012.00114.
24. Slave I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A.A., Dieckmann K., Woehrer A., Peters C., Widhalm G., Dorfer C., and Czech T. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. *The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. Cancer Med* 2014;3(1):91–100. doi: 10.1002/cam4.161.
25. Torchia J., Picard D., Lafay-Cousin L., Hawkins C.E., Kim S.K., Letourneau L., Ra Y.S., Ho K.C., Chan T.S., Sin-Chan P., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Zielenska M., Faria C.C., Roque L., Baskin B., Birks D., Foreman N., Strother D., Klekner A., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Bognár L., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fults D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinman K., Johnston D., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Ramsay D.A., Fleming A.J., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Sirachainan N., Larbcharoensub N., Hongeng S., Barakzai M.A., Montpetit A., Stephens D., Grundy R.G., Schüller U., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Taylor M.D., Rutka J.T., Dirks P., Bader G.D., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Pietsch T., Judkins A.R., Jabado N., Bouffet E., Huang A. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumors in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol* 2015;16:569–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70114-2.
26. Birks D.K., Donson A.M., Patel P.R., Dunham C., Muscat A., Algar E.M., Ashley D.M., Kleinschmidt-Demasters B.K., Vibhakar R., Handler M.H., Foreman N.K. High expression of BMP pathway genes distinguishes a subset of atypical teratoid/rhabdoid tumors associated with shorter survival. *Neuro Oncol* 2011;13:1296–307. doi: 10.1093/neuonc/nor140.
27. Biegel J.A., Zhou J.Y., Rorke L.B., Stenstrom C., Wainwright L.M., Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999;59:74–9. PMID: 9892189.
28. Bourdeaut F., Lequin D., Brugieres L., Reynaud S., Dufour C., Doz F., André N., Stephan J.L., Pélér Y., Oberlin O., Orbach D., Bergeron C., Riolland X., Fréneaux P., Ranchere D., Figarella-Branger D., Audry G., Puget S., Evans D.G., Pinas J.C., Capra V., Mosseri V., Coupier I., Gauthier-Villars M., Pierron G., Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17:31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
29. 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;56:7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.
30. Hasselblatt M., Gesk S., Oyen F., Rossi S., Viscardi E., Giangaspero F., Giannini C., Judkins A.R., Frühwald M.C., Obser T., Schneppenheim R., Siebert R., Paulus W. Nonsense mutation and inactivation of *SMARCA4* (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained *SMARCB1* (INI1) expression. *Am J Surg Pathol* 2011;35:933–5. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182196a39.
31. Haberler C., Laggner U., Slave I., Czech T., Ambros I.M., Ambros P.F., Budka H., Hainfellner J.A. Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant pediatric CNS tumors: lack of INI1 in atypical teratoid/rhabdoid tumors and in a fraction of primitive neuroectodermal tumors without rhabdoid phenotype. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1462–8. doi: 10.1097/01.pas.0000213329.71745.ef.
32. Hasselblatt M., Isken S., Linge A., Eikmeier K., Jeibmann A., Oyen F., Nagel I., Richter J., Bartelheim K., Kordes U., Schneppenheim R., Frühwald M., Siebert R., Paulus W. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than *SMARCB1* aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:185–90. doi: 10.1002/gcc.22018.
33. Han Z.Y., Richer W., Fréneaux P., Chauvin C., Lucchesi C., Guillemot D., Grison C., Lequin D., Pierron G., Masliah-Planchon J., Nicolas A., Ranchère-Vince D., Varlet P., Puget S., Janoueix-Lerosey I., Ayrault O., Surdez D., Delattre O., Bourdeaut F. The occurrence of intracranial rhabdoid tumors in mice depends on temporal control of *Smarb1* inactivation. *Nat Commun* 2016;7:10421. doi: 10.1038/ncomms10421.
34. Wilson B.G., Wang X., Shen X., McKenna E.S., Lemieux M.E., Cho Y.-J., Koellhoffer E.C., Pomeroy S.L., Orkin S.H., Roberts C.W.M. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010;18:316–28. doi: 10.1016/j.ccr.2010.09.006.
35. Ким А.В., Самочерных К.А., Солтан П.С., Дон О.А., Захарчук Е.В., Хачатрян В.А. Особенности опухолей головного мозга и их хирургического лечения у детей первых двух лет жизни. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2011;170(4):68–72. [Kim A.V., Samochnykh K.A., Soltan P.S., Don O.A., Zakharchuk E.V., Khachatryan W.A. Specific features of brain tumors and their surgical treatment of first 2 years of life infants. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery* 2011;170(4):68–72. (In Russ.)].
36. Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Кумирова Э.В., Желудкова О.Г., Румянцев А.Г., Ким А.В., Самочерных К.А., Тадевосян А.Р., Дон О.А., Солтан П.С., Пальцев А.А. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Часть 2. Комплексное лечение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2014;2(40):68–80. [Khachatryan W.A., Ulitin A.Yu., Kumirova E.V., Zheludkova O.G., Rummyantsev A.G., Kim A.V., Samochnykh K.A., Tadevosyan A.R., Don O.A., Soltan P.S., Paltcev A.A. Medulloblastoma in children (review of literature). Part 2. Combined treatment. *Neurokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology* 2014;2(40):68–80. (In Russ.)].
37. Jin B., Feng X.Y. MRI features of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children. *Pediatr Radiol* 2013;43:1001–8. doi: 10.1007/s00247-013-2646-9.
38. Tomita T., Frassanito P. Tumors of the superior medullary velum in infancy and childhood: report of 6 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2013;11:52–9. doi: https://doi.org/10.3171/2012.9.PEDS12236.
39. Bartelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., Graf N., Dürken M., Gerss J., Hasselblatt M., Kortmann R.D., von Luettichau I.T., Nagel I., Nygaard R., Oyen F., Quiroga E., Schlegel P.G., Schmid I., Schneppenheim R., Siebert R., Solano-Paez P., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Frühwald M.C. Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med* 2016;5(8):1765–75. doi: 10.1002/cam4.741.
40. Cohen B.H., Geyer J.R., Miller D.C., Curran J.G., Zhou T., Holmes E., Ingles S.A., Dunkel I.J., Hilden J., Packer R.J., Pollack I.F., Gajjar A., Finlay J.L.; Children's Oncology Group. Pilot study of intensive chemotherapy with peripheral hematopoietic cell support for children less than 3 years of age with malignant brain tumors, the CCG-99703 phase I/II study. A report from the children's oncology group. *Pediatr Neurol* 2015;53:31–46. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.019.
41. Ho D.M., Hsu C.Y., Wong T.T., Ting L.T., Chiang H. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2000;99:482–8. doi: 10.1007/s004010051149.
42. Tang Y., Gholamin S., Schubert S., Willardson M.I., Lee A., Bhandopadhyay P., Bergthold G., Masoud S., Nguyen B., Vue N., Balansay B., Yu F., Oh S., Woo P., Chen S., Ponnuswami A., Monje M., Atwood S.X., Whitson R.J., Mitra S., Cheshier S.H., Qi J., Beroukhim R., Tang J.Y., Wechsler-Reya R., Oro A.E., Link B.A., Bradner J.E., Cho Y.J. Epigenetic targeting of Hedgehog pathway transcriptional output through BET bromodomain inhibition. *Nat Med* 2014;20:732–40. doi:10.1038/nm.3613.
43. Gardner S.L., Asgharzadeh S., Green A., Horn B., McCowage G., Finlay J. 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;51:235–40. doi: 10.1002/pbc.21578.
44. Zaky W., Dhall G., Ji L., Haley K., Allen J., Atlas M., Bertolone S., Cornelius A., Gardner S., Patel R., Pradhan K., Shen V., Thompson S., Torkildson J., Sposto R., Finlay J.L. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:95–101. doi: 10.1002/pbc.24648.

45. Гогорян С.Ф., Берснев В.П., Ким А.В., Самочерных К.А., Малхасян Ж.Г. Злокачественные опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2008;4:39–43. [Gogoryan S.F., Bersnev V.P., Kim A.V., Samochernykh K.A., Malkhasyan Zh.G. Malignant brain tumors combined with hydrocephalus. Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2008;4:39–43. (In Russ.)].
46. Zimmerman M.A., Goumnerova L.C., Proctor M., Scott R.M., Marcus K., Pomeroy S.L., Turner C.D., Chi S.N., Chordas C., Kieran M.W. Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. J Neurooncol 2005;72(1):77–84. doi: 10.1007/s11060-004-3115-y.
47. Finkelstein-Shechter T., Gassas A., Mabbott D., Huang A., Bartels U., Tabori U., Janzen L., Hawkins C., Taylor M., Bouffet E. Atypical teratoid or rhabdoid tumors: improved outcome with high-dose chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:e182–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181dc1a2.
48. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состоящие проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;4(5):60–73. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-60-73. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children: the state of the problem today. Literature review. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;4(5):60–73. (In Russ.)].
49. Nicolaides T., Tihan T., Horn B., Biegel J., Prados M., Banerjee A. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. J Neurooncol 2010;98:117–23. doi: 10.1007/s11060-009-0071-6.
50. Fangusaro J.R., Jubran R.F., Allen J., Gardner S., Dunkel I.J., Rosenblum M., Atlas M.P., Gonzalez-Gomez I., Miller D., Finlay J.L. Brainstem primitive neuroectodermal tumors (bstPNET): results of treatment with intensive induction chemotherapy followed by consolidative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue. Pediatr Blood Cancer 2008;50:715–7. doi: 10.1002/pbc.21032.
51. Kadoch C., Hargreaves D.C., Hodges C., Elias L., Ho L., Ranish J., Crabtree G.R. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. Nat Genet 2013;45:592–601. doi: 10.1038/ng.2628.
52. Tsikitis M., Zhang Z., Edelman W., Zagzag D., Kalpana G.V. Genetic ablation of Cyclin D1 abrogates genesis of rhabdoid tumors resulting from In11 loss. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:12129–34. doi: 10.1073/pnas.0505300102.
53. 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;71:3225–35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2167.
54. Ogino S., Kubo S., Abdul-Karim F.W., Cohen M.L. Comparative immunohistochemical study of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor receptor type I in pediatric brain tumors. Pediatr Dev Pathol 2001;4:23–31. doi: 10.1007/s100240010112.
55. Knipstein J.A., Birks D.K., Donson A.M., Alimova I., Foreman N.K., Vibhakar R. Histone deacetylase inhibition decreases proliferation and potentiates the effect of ionizing radiation in atypical teratoid/rhabdoid tumor cells. Neuro Oncol 2012;14(2):175–83. doi: 10.1093/neuonc/nor208.
56. Maris J.M., Morton C.L., Gorlick R., Kolb E.A., Lock R., Carol H., Keir S.T., Reynolds C.P., Kang M.H., Wu J., Smith M.A., Houghton P.J. Initial testing of the aurora kinase inhibitor MLN8237 by the Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP). Pediatr Blood Cancer 2010;55:26–34. doi: 10.1002/pbc.22430.
57. Koos B., Jeibmann A., Lünenbürger H., Mertsch S., Nuppenon N.N., Roselli A., Leuschner I., Paulus W., Frühwald M.C., Hasselblatt M. The tyrosine kinase c-Abl promotes proliferation and is expressed in atypical teratoid and malignant rhabdoid tumors. Cancer 2010;116:5075–81. doi: 10.1002/cncr.25420.
58. Bikowska B., Grajkowska W., Jozwiak J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: short clinical description and insight into possible mechanism of the disease. Eur J Neurol 2011;18:813–8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03277.x.
59. Jayanthan A., Bernoux D., Bose P., Riabowol K., Narendran A. Multi-tyrosine kinase inhibitors in preclinical studies for pediatric CNS AT/RT: evidence for synergy with topoisomerase-I inhibition. Cancer Cell Int 2011;11:44. doi: https://doi.org/10.1186/1475-2867-11-44.

Статья поступила в редакцию: 06.12.2019. Принята в печать: 16.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 06.12.2019. Accepted for publication: 16.01.2020.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

- <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.