

SMARCA4-ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы

Н.А. Андреева¹, Э.И. Людовских¹, Д.М. Коновалов¹, М.В. Телешова¹, А.М. Митрофанова¹, М.А. Курникова¹, Л.А. Ясько¹, А.Е. Друй¹, М.Ю. Горошкова², Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского»; Россия, 654063, Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Димитрова, 33

Контактные данные: Наталья Александровна Андреева andreeva793@bk.ru

Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) — это редкое злокачественное новообразование детского возраста, отличающееся агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Частота встречаемости ЗРО вне центральной нервной системы (экстракраниальные ЗРО) составляет 0,02–0,03 на 100 000 детского населения. В большинстве случаев в основе развития ЗРО лежат инактивирующие мутации гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1*, приводящие к отсутствию экспрессии белка *SMARCB1* (*INI1/hSNF5/BAF47*) в опухоли. Среди ЗРО, экспрессирующих *SMARCB1* (*INI1*), описаны aberrации гена *SMARCA4*, что является крайне редким молекулярным событием. На данный момент в международной литературе описаны единичные наблюдения.

Представленная статья содержит описание клинического случая пациента с диагнозом ЗРО мягких тканей с альтерацией в гене *SMARCA4*. Характерными особенностями представленного случая являются врожденный характер опухоли, нетипичная локализация, крайне агрессивное течение заболевания. На примере описанного клинического случая представлены особенности диагностики *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО, а также место молекулярно-генетических методов исследования в уточнении диагноза. Кроме того, подчеркнуто, что выявление соматических изменений в генах *SMARCB1* и *SMARCA4* требует дополнительного исследования их герминального статуса для исключения/подтверждения синдромов предрасположенности к рабдоидным опухолям.

Ключевые слова: дети, злокачественная рабдоидная опухоль, *SMARCB1*, *SMARCA4*

Для цитирования: Андреева Н.А., Людовских Э.И., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Митрофанова А.М., Курникова М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е., Горошкова М.Ю., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. *SMARCA4*-ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):75–84.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Э.И. Людовских: врач-ординатор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: evcola@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0717-2019>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorph@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

М.А. Курникова: к.м.н., врач-генетик лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-код: 9721-6910

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

М.Ю. Горошкова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии, гематологии КДКБ, e-mail: mgor.14@yandex.ru

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

Н.А. Андреева, Э.И. Людовских: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Д.М. Коновалов, М.В. Телешова, А.М. Митрофанова, М.А. Курникова, Л.А. Ясько, А.Е. Друй, М.Ю. Горошкова, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, анализ полученных данных, дополнение текста рукописи, научное редактирование статьи, литературное редактирование

SMARCA4-associated malignant rhabdoid tumors: case report and literature review

N.A. Andreeva¹, E.I. Lyudovskikh¹, D.M. Konovalov¹, M.V. Teleshova¹, A.M. Mitrofanova¹, M.A. Kurnikova¹, L.A. Yasko¹, A.E. Druy¹, M.Yu. Goroshkova², T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovskiy; 33 Dimitrova St., Novokuznetsk, Kemerovo region, 654063, Russia

Malignant rhabdoid tumor (MRT) is a rare malignant neoplasm of childhood, characterized by an aggressive course and an extremely unfavorable prognosis. The frequency of MRT outside the central nervous system (extracranial MRT) is 0.02–0.03 per 100,000 children. In most cases, MRT is based on inactivating mutations of the tumor suppressor gene *SMARCB1*, which leads to the absence of expression of the *SMARCB1* (*INI1/hSNF5/BAF47*) protein in tumor cells. Aberrations of the *SMARCA4* gene, which is an extremely rare molecular event, have been described among the MRTs expressing *SMARCB1* (*INI1*). Few case reports have been described in the international literature.

This article contains a description of a clinical case of a patient diagnosed with soft tissue MRT with *SMARCA4* gene alteration. The distinctive features of the presented case are the congenital nature of the tumor, atypical localization, and extremely aggressive clinical course of the disease. On the example of the described clinical case, diagnostics of *SMARCA4*-associated MRT are presented, as well as the place of molecular methods in diagnosis verification. In addition, it is highlighted that the detection of somatic changes in the *SMARCB1* and *SMARCA4* genes requires additional investigation of their germinal status to exclude or confirm the rhabdoid tumor predisposition syndrome.

Key words: children, malignant rhabdoid tumor, *SMARCB1*, *SMARCA4*

For citation: Andreeva N.A., Lyudovskikh E.I., Konovalov D.M., Teleshova M.V., Mitrofanova A.M., Kurnikova M.A., Yasko L.A., Druy A.E., Goroshkova M.Yu., Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu. *SMARCA4*-associated malignant rhabdoid tumors: case report and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):75–84.

Information about the authors

N.A. Andreeva: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

E.I. Lyudovskikh: Resident of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evcola@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0717-2019>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dm_k_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

M.V. Teleshova: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

A.M. Mitrofanova: Pathologist Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail pathmorf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

M.A. Kurnikova: Cand. of Sci. (Med.), Geneticist Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: maria.kurnikova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liudmila.yasko@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>, SPIN-code: 9721-6910

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.drui@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

M.Yu. Goroshkova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology at Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovskiy, e-mail: mgor.14@yandex.ru

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

Authors' contribution

N.A. Andreeva, E.I. Lyudovskikh: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, preparation of the list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

D.M. Konovalov, M.V. Teleshova, A.M. Mitrofanova, M.A. Kurnikova, L.A. Yasko, A.E. Druy, M.Yu. Goroshkova, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, manuscript text supplement, scientific edition of the article, literary editing

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

Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) — это одно из наиболее клинически агрессивных злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста. В зависимости от локализации выделяют атипическую тератоидно-рабдоидную опухоль (АТРО) с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и экстракраниальные ЗРО, возникающие в почках (ЗРО почек), печени и других мягких тканях (ЗРО мягких тканей). Частота встречаемости ЗРО вне ЦНС составляет около 0,02–0,03 на 100 000 детского населения [1]. Наибо-

лее часто ЗРО встречаются у детей первых лет жизни. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 9,5–16,9 мес [2].

В большинстве случаев возникновение данной опухоли связано с биаллельной инактивацией гена *SMARCB1* [3]. В редких случаях опухоль может содержать альтернативную инактивацию гена *SMARCA4* без нарушений в гене *SMARCB1* [4]. В мировой практике описаны единичные случаи *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО, что затрудняет систематическую характеристику данной опухоли, а также сопровождается

трудностями при постановке диагноза [5]. Каждый описанный клинический случай ЗРО с инактивацией гена *SMARCA4* является уникальным, в связи с чем целью данной публикации явилось не только описание пациента со *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО мягких тканей грудной клетки, но и представление особенностей диагностики и лечения *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО у детей.

Описание клинического случая

У доношенного ребенка от вторых родов (первый ребенок — здоров) на 2-е сутки жизни при проведении планового ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, а также на последующей мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и органов брюшной полости (МСКТ ОГК и ОБП) было выявлено новообразование в проекции реберной дуги слева размерами $26 \times 28 \times 23$ мм (объем — $8,7 \text{ см}^3$), распространяющееся в брюшную полость, оттесняя левую почку, а также компримируя заднюю стенку селезенки (рис. 1).



Рис. 1. Инициальный снимок МСКТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием, отсроченная фаза. Синей стрелкой отмечено опухолевое образование по заднебоковой поверхности в мягких тканях на уровне 10-го и 12-го ребер слева размерами до $26 \times 28 \times 23$ мм, объем — $8,7 \text{ см}^3$

Fig. 1. Initial image of chest and abdomen CT scan with intravenous contrast, delayed phase. The blue arrow indicates a tumor formation in soft tissues on the posterolateral surface at the level of 10 and 12 ribs on the left with dimensions up to $26 \times 28 \times 23$ mm, volume — 8.7 cm^3

В специализированном центре по месту проживания пациента была проведена операция в объеме иссечения новообразования с последующим гистологическим исследованием и установлен предварительный диагноз — плеоморфная рабдомиосаркома. Гистологические препараты направлены в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения пересмотра и подтверждения диагноза (рис. 2–4). При первоначальном анализе микропрепаратов гистологическая картина могла соответствовать герминогенной опухоли — опухоли желточного мешка, однако нетипичная локализация поражения в совокупности с отсутствием экспрессии альфа-фетопротейна требовали проведения дополнительных исследований.

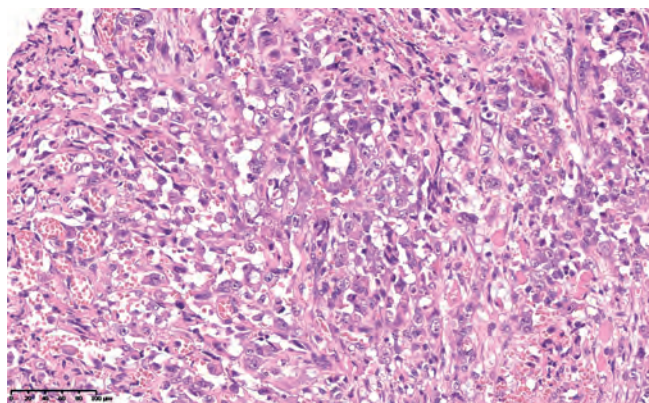


Рис. 2. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Fig. 2. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 600$

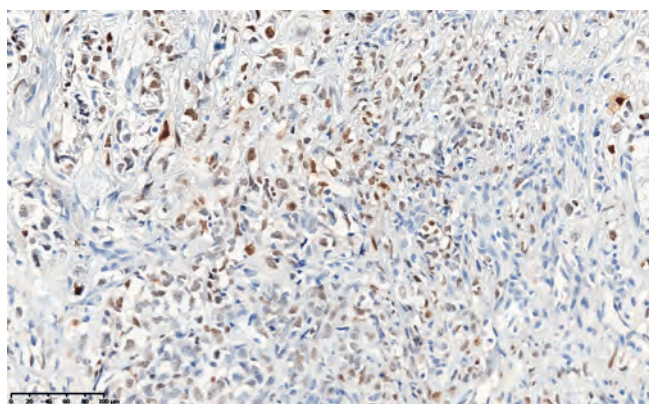


Рис. 3. Экспрессия Sall4, $\times 600$

Fig. 3. Expression of Sall4, $\times 600$



Рис. 4. Сохранная экспрессия INI1, $\times 200$

Fig. 4. Preserved expression of INI1, $\times 200$

В динамике состояние пациента прогрессивно ухудшалось. В связи с чем, учитывая быстрый локальный рост опухоли, а также возникновение опухолевого плеврита слева с коллабированием легочной паренхимы, появление метастатических очагов в печени, начато специфическое лечение, не дожидаясь результатов пересмотра гистологических препаратов, с использованием химиопрепаратов, обладающих активностью в отношении целого ряда ЗНО раннего детского возраста (курс карбоплатин/этопозид).

Для окончательной верификации гистологического диагноза данному пациенту было необходимо проведение дополнительного исследования, поскольку помимо выше-

упомянутого диагноза гистологическая картина соответствовала ЗРО, однако опухолевые клетки экспрессировали *SMARCB1* (*INI1*) (см. рис. 4), что исключало ЗРО с абберациями в гене *SMARCB1* и требовало оценки статуса гена *SMARCA4*, являющегося вторым описанным событием при данных ЗНО. Исходя из этого, было проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК, выделенной из ткани опухоли методом секвенирования нового поколения (*next generation sequencing*, *NGS*) с использованием таргетной панели, включающей все экзоны генов *SMARCA4* и *SMARCB1*.

По результатам высокопроизводительного секвенирования в гене *SMARCA4* (*NM_001128849.1*) в экзоне 19 была выявлена делеция 8 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона: *c.2728_2735del:p.G911Afs*31* (рис. 5). Частота вариативного аллеля (ЧВА), составившая 68 %, требовала проверки статуса выявленного варианта (герминальный или соматический), так как известно, что в случае ЗРО с абберациями в гене *SMARCA4* до 73 % находок могут носить герминальный характер, в связи с чем были проведены дополнительные исследования ДНК, выделенной из периферической крови, — анализ экзона 19 гена *SMARCA4* методом секвенирования по Сэнгеру и методом *NGS* с использованием таргетной панели. В первом случае вариант выявлен не был, во втором — при глубине покрытия $\times 200$ ЧВА составила всего 0,83 % (рис. 6), что не исключало наличия низкого уровня соматического мозаицизма.



Рис. 5. Вариант *c.2728_2735del:p.G911Afs*31*, обнаруженный в ткани опухоли, ЧВА — 68 %

Fig. 5. *c.2728_2735del:p.G911Afs*31* variant, found in tumor, AF — 68 %

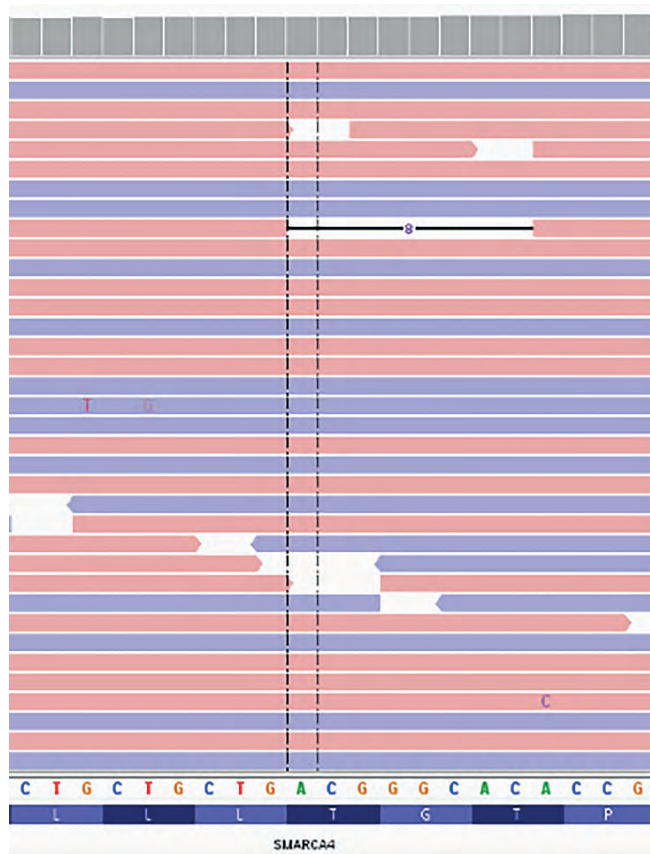


Рис. 6. Вариант *c.2728_2735del:p.G911Afs*31*, обнаруженный в периферической крови, ЧВА — 0,83 %

Fig. 6. *c.2728_2735del:p.G911Afs*31* variant, found in peripheral blood, AF — 0.83 %

Таким образом, учитывая распространенность опухолевого процесса, данные гистологического и молекулярно-генетического исследований, ребенку был установлен заключительный клинический диагноз: ЗРО мягких тканей грудной клетки слева с распространением в брюшную полость, клиническая группа по IRS (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*) IV, учитывая развитие опухоль-ассоциированного плеврита и метастазы в печени.

После постановки морфологического диагноза ребенок был переведен на более агрессивное лечение по протоколу Европейского регистра рабдоидных опухолей (*European Rhabdoid Registry — EU-RHAB*, ведущий исследователь — профессор М. Фрювальд, Германия) с транзиторным ответом на терапию, однако с последующим быстрым формированием химиорезистентности и прогрессией заболевания после 2 курсов лечения (рис. 7). На фоне интенсификации терапии с использованием схемы ифосфамид/карбоплатин/этопозид также была зафиксирована прогрессия заболевания после 2 курсов с появлением новых очагов в области ворот левой почки с инфильтрацией чревного ствола, метастатических очагов в правом легком (рис. 8). Выполнение радикальной операции на этом этапе не представлялось возможным, ввиду инвазивного роста и сложной анатомической локализации опухоли с вовлечением магистральных сосудов, поражения левого гемиторакса.

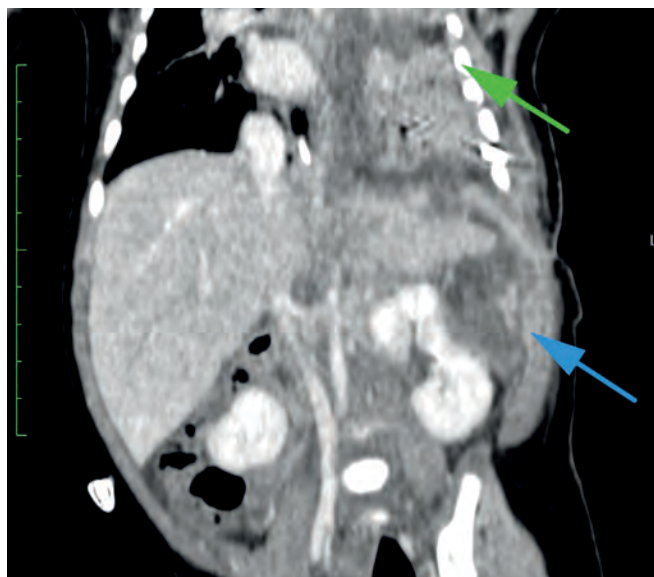


Рис. 7. МСКТ ОГК и ОБП с внутривенным контрастированием, венозная фаза. Исследование в момент 1-й прогрессии. Синей стрелкой показана опухоль мягких тканей размерами до $45 \times 29 \times 45$ мм, объем — $30,5 \text{ см}^3$. Зеленой стрелкой отмечен осумкованный плеврит, ателектаз левого легкого

Fig. 7. Chest and abdomen CT scan with intravenous contrast, venous phase. The examination at the time of the 1st progression. The blue arrow indicates a soft tissue tumor up to $45 \times 29 \times 45$ mm in size, volume — $30,5 \text{ cm}^3$. The green arrow marks the closed pleuritis, atelectasis of the left lung

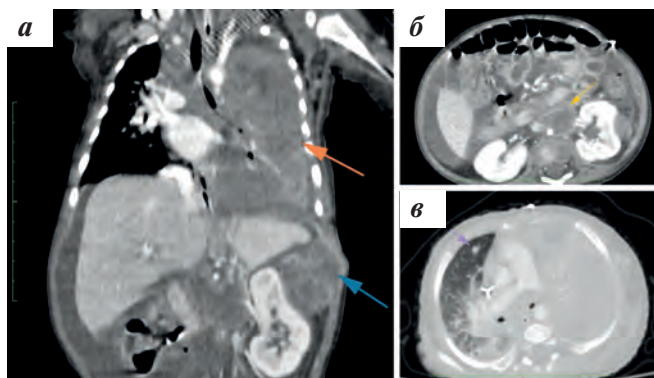


Рис. 8. МСКТ ОГК и ОБП с контрастированием, венозная фаза. Исследование после 2 курсов ICE: а — синей стрелкой обозначена опухоль мягких тканей, размерами до $44 \times 33 \times 43$ мм, объем — 32 см^3 , оранжевой стрелкой отмечен коллапс левого легкого; б — желтой стрелкой обозначен опухолевый компонент в области чревного ствола; в — сиреневой стрелкой обозначен «свежий» метастатический очаг в правом легком

Fig. 8. Chest and abdomen CT scan with intravenous contrast, venous phase. Examination after 2 courses of ICE: а — blue arrow indicates a soft tissue tumor, up to $44 \times 33 \times 43$ mm, volume — 32 cm^3 , orange arrow marks the collapse of the left lung; б — yellow arrow indicates the tumor component in the area of the abdominal trunk; в — lilac arrow indicates a “fresh” metastatic lesion in the right lung

В связи с агрессивной биологией опухоли и невозможностью проведения адекватного локального контроля куративные опции терапии были исчерпаны. Ввиду нарастающей дыхательной недостаточности ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения симптоматической терапии. Летальный исход наступил через 4 мес от момента постановки диагноза.

Обзор литературы и обсуждение

Эпидемиология и клиническая характеристика

Показатель заболеваемости *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО оценить не представляется возможным, поскольку в мировой литературе описаны только единичные случаи. Впервые данное молекулярное изменение при ЗРО описано группой немецких авторов в 2010 г. [4].

Самая многочисленная группа пациентов со *SMARCA4*-ассоциированными экстракраниальными ЗРО описана М. Andrianteranagna et al. в 2021 г. [5]. В данной статье проанализированы 11 пациентов: 5 девочек и 6 мальчиков. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 11 мес с диапазоном 3–53 мес ($n = 9$). Локализация опухоли была различна и включала: почки ($n = 4$), мягкие ткани шеи ($n = 2$), мягкие ткани плеча ($n = 1$), мочевого пузыря ($n = 1$), брюшину ($n = 1$), желудок ($n = 1$), сальник ($n = 1$). Особенностью описанного нами случая явился чрезвычайно ранний возраст клинического дебюта заболевания, поскольку объемное образование было выявлено в 2-дневном возрасте.

Клинические проявления *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО, так же как и при *SMARCB1*-инактивированных ЗРО, носят неспецифический характер и зависят от локализации и размеров опухоли. В большинстве случаев первые симптомы связаны с компрессионными эффектами (например, чаще всего в литературе описываются респираторный дистресс-синдром, увеличение живота в размерах, реже — паралич периферических нервов) [6, 7]. В приведенном клиническом примере во время манифестации заболевания клинических проявлений не наблюдалось, однако в послеоперационном периоде выявлено развитие гидроторакса с коллапсом легкого, что является нетипичным симптомом заболевания, и, вероятно, объясняется компрессией дыхательных путей метастатическими очагами.

Описанные в литературе случаи *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО на этапе диагностики манифестировали и как метастатическая (была выявлена у 4/9 пациентов), и как локализованная форма заболевания (у 5/9 больных) [5]. Основными областью отдаленного метастазирования являются легкие, в то же время в литературе можно встретить случаи вторичного поражения печени, костей и лимфатических узлов [7]. Интересным фактом в приведенном нами клиническом случае является то, что метастатическими областями в первую очередь явились плевра и печень. Однако визуализация легочных метастазов на фоне коллапса левого легкого была затруднена, в то время как в правом легком изначально метастатические очаги не выявлялись, однако в ходе бурной прогрессии опухоли в дальнейшем было обнаружено очаговое поражение и правого легкого.

Диагностика

Исходя из вышесказанного, ЗРО не обладает специфическими клинко-рентгенологическими характеристиками, которые позволяют заподозрить одну из самых агрессивных опухолей на начальном этапе, в связи с чем необходимо проведение гистологического, иммуногистохимического и, как показано на примере описанного нами пациента, молекулярно-генетического исследований.

При проведении морфологической диагностики ЗРО входит в дифференциально-диагностический ряд у детей первых 3 лет жизни вне зависимости от локализации. Также в этом списке стоят опухоль желточного мешка (гепатоидный вариант в большинстве случаев), рабдомиосаркома, герминома, гепатобластома.

Гистологические характеристики ЗРО (как *SMARCB1*-, так и *SMARCA4*-ассоциированной) не имеют принципиальных различий. Так, большинство опухолей сформировано крупными элементами с размытой обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными светлыми ядрами [8, 9]. Отличительной их особенностью является наличие крупного эозинофильного, центрально расположенного ядрышка. В пределах любой ЗРО всегда встречаются очаги некроза. Опухолевые элементы зачастую не формируют каких-либо специфических структур. Однако замечено, что одной из отличительных особенностей ЗРО печени являются очаги миксоматоза или поля «ослизнения».

Иммуногистохимические характеристики ЗРО-*SMARCB1* — коэкспрессия эпителиальных (очагово или субтотально кератины, эпителиальный мембранный антиген — ЕМА) и мезенхимальных (Vimentin) маркеров при облигатном тотальном отсутствии *SMARCB1* (INI1) вследствие биаллельной делеции всего гена и/или других инактивирующих мутаций в гене *SMARCB1*. Однако необходимо иметь в виду, что опухоль с мутацией в *SMARCA4*, имея морфологическую картину ЗРО, будет характеризоваться положительной репрезентативной реакцией со *SMARCB1* (INI1), как и представлено в описанном нами клиническом наблюдении [5]. Для опухолей с мутацией *SMARCA4* одной из характеристик является сохранная экспрессия INI1 и субтотальная или очаговая экспрессия Sall4 (пангерминативноклеточный маркер). Дифференциально-диагностическим критерием исключения из ряда поиска опухоли желточного мешка в таких случаях является тотальная экспрессия элементами опухоли желточного мешка Sall4 и panCK. Экспрессия альфа-фетопротеина не является 100 % диагностически значимой, так как очаговая экспрессия встречается в ЗРО или может отсутствовать в опухоли желточного мешка.

При проведении иммуногистохимического исследования диагноз *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО может быть подтвержден при использовании моноклональных антител к таким ключевым компонентам комплекса SWI/SNF, как *SMARCA4* (BRG1) и *SMARCA2* (BRM). В исследовании M. Andrianteranagna et al. при анализе 5 образцов ЗРО

было показано, что экспрессия BRG1 отсутствовала в 3 случаях, однако в 2 наблюдениях слабая резидуальная экспрессия сохранялась. Напротив, BRM не экспрессировался во всех 5 образцах [5].

Кроме этого, для верификации диагноза необходима молекулярно-генетическая оценка статуса гена *SMARCA4*, что в целом является редким событием для ЗРО, однако встречается в *SMARCB1*-положительных ЗРО. Таким образом, для диагностики *SMARCA4*-ассоциированной ЗРО на данный момент недостаточно применения морфологических и иммуногистохимических методов исследования. Ключевым моментом в верификации диагноза является обнаружение изменений в гене *SMARCA4* при помощи молекулярно-генетических методов (NGS).

Биаллельная инактивация *SMARCA4* описана не только при ЗРО, но и при других ЗНО, в частности в 1/3 случаев немелкоклеточного рака легких [10], в 100 % случаев мелкоклеточной карциномы яичников (МККЯ) гиперкальциемического типа [11]. Мутации и делеции гена могут встречаться при медуллобластоме [12, 13], мантийно-клеточной лимфоме [14], лимфоме Беркитта [15], гепатоцеллюлярной карциноме [16], эзофагеальной аденокарциноме [17], меланоме [18]. Кроме того, у взрослых пациентов описана *SMARCA4*-ассоциированная торакальная саркома (медиана возраста — 48 лет, разброс — 28–90 лет) [19]. Однако в детском возрасте наиболее часто инактивация *SMARCA4* описана при ЗРО [5].

Патогенез

В основе патогенеза ЗРО, за исключением единичных упомянутых выше случаев, лежит инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1* (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1). В редких случаях опухоль может содержать альтерации в гене *SMARCA4* вместо типичного *SMARCB1* [20].

Подгруппа генов *SMARCA* принадлежит к семейству SWI/SNF и играет роль в ремоделировании и репарации хроматина. Комплекс SWI/SNF состоит из одной—двух каталитических АТФаз (*SMARCA2*/BRM или *SMARCA4*/BRG1), группы консервативных коровых субъединиц (как правило, *SMARCB1*/SNF5, *SMARCC1*/BAF155, *SMARCC2*/BAF170) и вариантных субъединиц. Инактивирующие мутации в гене *SMARCA4* приводят к потере экспрессии каталитической субъединицы BRG1 [21].

В целом роль комплекса SWI/SNF в ремоделировании хроматина заключается в его способности запускать мобилизацию нуклеосом, в результате чего происходит замещение гистоновых октамеров. Таким образом, инактивирующие мутации в генах комплекса SWI/SNF приводят к снижению плотности нуклеосом в промоторах генов, последующему формированию транскрипционно-активных участков ДНК с атипичной локализацией и, следовательно, возникновению геномной нестабильности [22].

Показано, что по своим молекулярно-генетическим характеристикам, включая метилирование ДНК и профиль экспрессии генов, *SMARCA4*-ассоцииро-

ванная ЗРО характеризуется промежуточными признаками, располагаясь между *SMARCB1*-ассоциированной ЗРО и гиперкальциемическим типом МККЯ, ассоциированной с абберациями *SMARCA4*, обладая большим сходством с МККЯ на основе анализа метилирования ДНК [5].

Стоит также отметить, что ЗРО могут развиваться не только вследствие соматических мутаций, но и быть частью синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям (Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome, RTPS), который разделяют на 2 типа [23]. Первый тип (RTPS1) связан с герминальными мутациями в гене *SMARCB1*, 2-й (RTPS2), более редкий, — с герминальными мутациями в гене *SMARCA4*. Манифестация RTPS1/2 приходится на первые годы жизни. В некоторых случаях опухоли развиваются внутриутробно. Больные с RTPS1 и герминальными мутациями *SMARCB1* относительно пациентов со ЗРО, несущими только соматические мутации этого гена, характеризуются более ранней манифестацией заболевания (средний возраст — 6 и 18 мес соответственно) и меньшей общей выживаемостью (ОВ) (7 % и 29 % соответственно) [20, 24]. Сравнить течение заболевания при соматических и герминальных мутациях гена *SMARCA4* не представляется возможным в связи с отсутствием данных в мировой литературе. Однако необходимо помнить о возможном развитии других *SMARCA4*-ассоциированных опухолей в рамках RTPS2. В частности, описан семейный случай развития гиперкальциемического типа МККЯ и АТРО [25].

В статье М. Andrianteranagna et al. у всех пациентов, которым проводилось исследование изменений *SMARCA4* на конституциональном материале, подтвержден герминальный характер изменений (7/7). Также у 6/6 пациентов, кому проводился поиск второго генетического события, было подтверждено наличие такового в гене *SMARCA4* (во всех случаях — потеря гетерозиготности) [5].

В нашем случае генетическое событие в гене *SMARCA4* было обнаружено также и в герминальном материале, однако с небольшой частотой альтернативного аллеля. Полученный результат можно объяснить наличием соматического мозаицизма, но также есть вероятность попадания в пул выделяемой из периферической крови ДНК примеси циркулирующей опухолевой ДНК, принимая во внимание распространенность процесса и метастазирование опухоли.

Соматический мозаицизм определяется как наличие 2 разных геномов или более у человека, происходящих от одной зиготы. При герминальном (гонадном) мозаицизме мутации выборочно возникают на этапе постзиготического развития в половых клетках гонад. Человек с гонадным мозаицизмом может передать мутации потомству. В случае соматического мозаицизма мутации возникают так же, как постзиготические события, однако они присутствуют в соматических клетках и не передаются потомству. Феномен мозаицизма описан в контексте развития ЗРО у детей [7].

Лечение

Заболевание без лечения является фатальным и требует проведения системной полихимиотерапии (ПХТ) и адекватного локального контроля. Однако в большинстве случаев, несмотря на агрессивный подход к терапии, прогноз у пациентов со ЗРО мягких тканей оказывается крайне неблагоприятным, ОВ составляет от 38,4 до 45,8 % [6, 20].

На текущий момент существуют несколько клинических протоколов по лечению пациентов со ЗРО [6, 26]. В Российской Федерации накоплен опыт терапии пациентов со ЗРО в рамках рекомендаций EU-RHAB, которые включают применение альтернирующих курсов (доксорубицин, винкристин/актиномицин/циклофосфамид, ифосфамид/карбоплатин/этопозид) с 2-недельным интервалом [27]. В рамках локального контроля рассматривают хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Проведение хирургического вмешательства, в особенности выполнение радикальной резекции, положительно влияет на прогноз заболевания [7, 20]. Однако возможность быстрого формирования химиорезистентности на фоне интенсивной ПХТ, а также распространенность опухоли, как в приведенном нами случае, определяют сложности обеспечения локального контроля.

К сожалению, дозо-компрессионная химиотерапия, в частности по протоколу EU-RHAB, на данный момент является единственным доказано эффективным вариантом системной терапии для таких пациентов.

С 2016 г. начато исследование I фазы изучения влияния EZH2-ингибиторов (Enhancer of Zester Homolog 2) на ЗРО. Генетические изменения в *SMARCA4* могут приводить к EZH2-зависимому онкогенезу, делая, таким образом, эти опухоли чувствительными к ингибированию EZH2, относящемуся к семейству эпигенетических белков-регуляторов, влияющих на процессы клеточной дифференцировки [28]. Однако I фаза клинического исследования EZH2-ингибитора таземетостата у детей с рецидивными или рефрактерными INI1-негативными опухолями, включая ЗРО, показала ограниченную эффективность: у 4/47 пациентов достигнут полный/частичный ответ, среди которых был 1 пациент со ЗРО [28].

Для пациентов с прогрессией/рецидивом ЗРО описана противоопухолевая активность децитабина, известного своей эффективностью при ЗНО с гиперметилированным геномом, выражающаяся в пролонгировании времени до прогрессии заболевания и удлинении сроков ОВ [29].

В доклинических испытаниях активно изучается роль потенциальной таргетной терапии при ЗРО с применением ингибиторов ключевых сигнальных путей, вовлеченных в патогенез ЗРО, помимо EZH2 (DNMT (DNA methyltransferase), HDAC (Histone deacetylases), CDK4/6 (Cyclin-dependent kinases 4 and 6)/Cyclin D1/Rb (retinoblastoma tumor suppressor protein), AURKA (Aurora Kinase A), SHH/GLI1 (Sonic Hedgehog/ glioma-associated oncogene homolog), Wnt/ β -Catenin) [30].

В литературе имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению иммунотерапии у взрослых пациентов со *SMARCA4*-инактивированными опухолями, независимо от экспрессии PD-L1 [31–33]. Данные мультиомиксного анализа позволили выделить среди пациентов со ЗРО и АТРО подгруппы, демонстрирующие инфильтрацию цитотоксическими Т-лимфоцитами и экспрессирующие регуляторы контрольных иммунных точек [34]. Полученные данные могут обосновать применение иммунотерапии при ЗРО в будущем и в детской популяции. В настоящее время открыто клиническое исследование ингибиторов контрольных точек (ниволумаб и ипилимумаб) у пациентов педиатрического возраста с INI-негативными опухолями, включая ЗРО [35].

Прогноз и прогностические факторы

ОВ пациентов со ЗРО и абберациями гена *SMARCA4* в исследовании M. Andrianteranagna et al. была крайне низкой, медиана составила 32 мес (разброс – 9–77 мес, $n = 10$), 9 из 10 пациентов погибли [5], что сопоставимо с показателями выживаемости при *SMARCB1*-ассоциированных ЗРО [6]. Таким образом, несмотря на наличие ограниченных данных, можно отметить, что ЗРО, характеризующиеся изменениями гена *SMARCA4*, ведут себя не менее агрессивно.

Возраст на момент постановки диагноза является независимым фактором, влияющим на прогноз заболевания при ЗРО. Показано, что дети первых 6 месяцев жизни со ЗРО почек характеризуются худшим прогнозом по сравнению с детьми старше 2 лет (8,8 % против 41,1 %) [36]. Представленный нами клинический случай является уникальным даже среди описанных в литературе *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО, ввиду наличия врожденного характера заболевания, что можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор.

Помимо этого, наличие отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза также значительно ухудшает прогноз при ЗРО [7, 20, 37].

В ходе анализа наибольшей на данный момент группы пациентов с экстракраниальными ЗРО с абберациями в гене *SMARCB1* ($n = 100$) европейскими учеными выделен ряд прогностических факторов. К благоприятным факторам были отнесены лока-

лизированная и хирургически радикально удаленная опухоль, а также отсутствие герминальных событий. Данные пациенты могут быть отнесены в группу стандартного риска с 5-летней ОВ, достигающей $72,2 \pm 9,9$ %. Напротив, больные с наличием одного из неблагоприятных прогностических факторов или их сочетанием (метастатическое заболевание, невозможность проведения радикальной операции, наличие герминального события в гене *SMARCB1*) относятся в группу высокого риска с 5-летней ОВ $32,5 \pm 6,2$ % и требуют внедрения новых терапевтических подходов [20].

Выводы

Ввиду крайне редкой встречаемости ЗРО, в особенности с инактивацией гена *SMARCA4*, каждый описанный случай представляет особый интерес. Особенностью представленного нами пациента является врожденный характер опухоли на фоне возможного соматического мозаицизма, нетипичная локализация и крайне агрессивное течение заболевания.

Диагностика *SMARCA4*-ассоциированных ЗНО представляет трудности из-за редкости патологии, необходимости проведения дополнительных молекулярно-генетических методов исследования для подтверждения диагноза, что увеличивает длительность диагностического этапа.

Выявление изменений в генах *SMARCB1*, *SMARCA4* требует дополнительного исследования герминального статуса для исключения/подтверждения синдромов предрасположенности к рабдоидным опухолям.

На данный момент терапия пациентов со *SMARCA4*-ассоциированными ЗРО проводится в рамках протоколов, разработанных для ЗРО, в частности EU-RHAB. Однако, несмотря на интенсивное лечение с применением ПХТ, хирургических методов лечения, а также лучевой терапии, прогноз для таких больных остается крайне неблагоприятным. Широко обсуждаются дополнительные терапевтические опции для пациентов со ЗРО, в том числе и с инактивацией гена *SMARCA4*. К сожалению, на данный момент эффективные методы молекулярно-направленного лечения ЗРО не найдены.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Annual incidence of rhabdoid tumors among children < 15, 2000–2008. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program; Bethesda, MD: 2011. Volume SEER 17. 2. SEER*Stat version 7.0.
2. Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M., Meyers T.J., Wilhelm M., Ritz B. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):77–81. doi: 10.1002/pbc.24141.
3. Roberts C.W., Biegel J.A. The role of SMARCB1/INI1 in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther*. 2009;8(5):412–6. doi: 10.4161/cbt.8.5.8019.
4. Schneppenheim R., Frühwald M.C., Gesk S., Hasselblatt M., Jeibmann A., Kordes U., Kreuz M., Leuschner I., Martin Subero J.I., Obser T., Oyen F., Vater I., Siebert R. 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.
5. Andrianteranagna M., Cyrtia J., Masliah-Planchon J., Nemes K., Corsia A., Leruste A., Holdhof D., Kordes U., Orbach D., Corradini N., Entz-Werle N., Pierron G., Castex M.P., Bouchet A., Weingertner N., Ranchère D., Fréneaux P., Delattre O., Bush J., Leary A., Frühwald M.C., Schüller U., Servant N., Bourdeaut F. SMARCA4-deficient rhabdoid tumours show intermediate molecular features between SMARCB1-deficient rhabdoid tumours and small cell carcinomas of the ovary, hypercalcaemic type. *J Pathol*. 2021;255(1):1–15. doi: 10.1002/path.5705.
6. Brennan B., De Salvo G.L., Orbach D., De Paoli A., Kelsey A., Mudry P., Francotte N., van Noesel M., Bisogno G., Casanova M., Ferrari A. Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study – EpSSG NRSTS 2005. *Eur J Cancer*. 2016;60:69–82. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.027.
7. Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(4):56–66. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66. [Teleshova M.V. Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(4):56–66. (In Russ.)].
8. Schofield D. Extraenial rhabdoid tumor. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F., eds. *World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press; 2002. Pp. 219–220.
9. Fisher C. Extrarenal rhabdoid tumor. *Diagnostic pathology. Soft tissue tumors*. 1st ed., 2011. Pp. 54–57.
10. Medina P.P., Romero O.A., Kohno T., Montuenga L.M., Pio R., Yokota J., Sanchez-Céspedes M. Frequent BRG1/SMARCA4-inactivating mutations in human lung cancer cell lines. *Hum Mutat*. 2008;29(5):617–22. doi: 10.1002/humu.20730.
11. Jelinic P., Mueller J.J., Olvera N., Dao F., Scott S.N., Shah R., Gao J., Schultz N., Gonen M., Soslow R.A., Berger M.F., Levine D.A. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet*. 2014;46(5):424–6. doi: 10.1038/ng.2922.
12. Parsons D.W., Li M., Zhang X., Jones S., Leary R.J., Lin J.C., Boca S.M., Carter H., Samayoa J., Bettegowda C., Gallia G.L., Jallo G.I., Binder Z.A., Nikolsky Y., Hartigan J., Smith D.R., Gerhard D.S., Fuhs D.W., VandenBerg S., Berger M.S., Marie S.K., Shinjo S.M., Clara C., Phillips P.C., Minturn J.E., Biegel J.A., Judkins A.R., Resnick A.C., Storm P.B., Curran T., He Y., Rasheed B.A., Friedman H.S., Keir S.T., McLendon R., Northcott P.A., Taylor M.D., Burger P.C., Riggins G.J., Karchin R., Parmigiani G., Bigner D.D., Yan H., Papadopoulos N., Vogelstein B., Kinzler K.W., Velculescu V.E. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science*. 2011;331:435–9. doi: 10.1126/science.1198056.
13. Robinson G., Parker M., Kranenburg T.A., Lu C., Chen X., Ding L., Phoenix T.N., Hedlund E., Wei L., Zhu X., Chalhoub N., Baker S.J., Huether R., Kriwak R., Curley N., Thiruvengadam R., Wang J., Wu G., Rusch M., Hong X., Becksonfort J., Gupta P., Ma J., Easton J., Vadodaria B., Onar-Thomas A., Lin T., Li S., Pounds S., Paugh S., Zhao D., Kawachi D., Roussel M.F., Finkelstein D., Ellison D.W., Lau C.C., Bouffet E., Hassall T., Gururangan S., Cohn R., Fulton R.S., Fulton L.L., Dooling D.J., Ochoa K., Gajjar A., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R., Zhang J., Gilbertson R.J. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature*. 2012;488:43–8. doi: 10.1038/nature11213.
14. Zhang J., Jima D., Moffitt A.B., Liu Q., Czader M., Hsi E.D., Fedorow Y., Dunphy C.H., Richards K.L., Gill J.I., Sun Z., Love C., Scotland P., Lock E., Levy S., Hsu D.S., Dunson D., Dave S.S. The genomic landscape of mantle cell lymphoma is related to the epigenetically determined chromatin state of normal B cells. *Blood*. 2014;123:2988–96. doi: 10.1182/blood-2013-07-517177.
15. Love C., Sun Z., Jima D., Li G., Zhang J., Miles R., Richards K.L., Dunphy C.H., Choi W.W., Srivastava G., Luger P.L., Rizzieri D.A., Lagoo A.S., Bernal-Mizrachi L., Mann K.P., Flowers C.R., Naresh K.N., Evens A.M., Chadburn A., Gordon L.I., Czader M.B., Gill J.I., Hsi E.D., Greenough A., Moffitt A.B., McKinney M., Banerjee A., Grubor V., Levy S., Dunson D.B., Dave S.S. The genetic landscape of mutations in burkitt lymphoma. *Nat Genet*. 2012;44:1321–5. doi: 10.1038/ng.2468.
16. Endo M., Yasui K., Zen Y., Gen Y., Zen K., Tsuji K., Dohi O., Mitsuyoshi H., Tanaka S., Taniwaki M., Nakanuma Y., Arii S., Yoshikawa T. Alterations of the SWI/SNF chromatin remodelling subunit-BRG1 and BRM in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2013;33:105–17. doi: 10.1111/liv.12005.
17. Dulak A.M., Stojanov P., Peng S., Lawrence M.S., Fox C., Stewart C., Bandla S., Imamura Y., Schumacher S.E., Shefler E., McKenna A., Carter S.L., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Auclair D., Thompson K., Sougnez C., Onofrio R.C., Guiducci C., Beroukhi R., Zhou Z., Lin L., Lin J., Reddy R., Chang A., Landrenau R., Pennathur A., Ogino S., Luketich J.D., Golub T.R., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Godfrey T.E., Getz G., Bass A.J. Exome and whole-genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver events and mutational complexity. *Nat Genet*. 2013;45:478–86. doi: 10.1038/ng.2591.
18. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielinski M., Theurillat J.P., Nickerson E., Auclair D., Li L., Place C., Dicara D., Ramos A.H., Lawrence M.S., Cibulskis K., Sivachenko A., Voet D., Saksena G., Stransky N., Onofrio R.C., Winckler W., Ardlie K., Wagle N., Wargo J., Chong K., Morton D.L., Stenke-Hale K., Chen G., Noble M., Meyerson M., Ladbury J.E., Davies M.A., Gershenwald J.E., Wagner S.N., Hoon D.S., Schadendorf D., Lander E.S., Gabriel S.B., Getz G., Garraway L.A., Chin L. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150:251–63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
19. Perret R., Chalabreysse L., Watson S., Serre I., Garcia S., Forest F., Yvoret V., Pissaloux D., de Montpreville T.V., Masliah-Planchon J., Lantuejoul S., Brevet M., Blay J.Y., Coindre J.M., Tirode F., Le Loarer F. SMARCA4-deficient thoracic sarcomas: clinicopathologic study of 30 cases with an emphasis on their nosology and differential diagnoses. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(4):455–65. doi: 10.1097/PAS.0000000000001188.
20. Nemes K., Bens S., Kachanov D., Teleshova M., Hauser P., Simon T., Tippelt S., Woessmann W., Beck O., Flotho C., Grigull L., Driever P.H., Schlegel P.G., Khurana C., Hering K., Kolb R., Leipold A., Abbink F., Gil-Da-Costa M.J., Benesch M., Kerl K., Lowis S., Marques C.H., Graf N., Nysom K., Vokuhl C., Melchior P., Kröncke T., Schneppenheim R., Kordes U., Gerss J., Siebert R., Furtwängler R., Frühwald M.C. Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/RTK). *Eur J Cancer*. 2021;142:112–22. doi: 10.1016/j.ejca.2020.10.004.
21. Chetty R., Serra S. SMARCA family of genes. *J Clin Pathol*. 2020;73:257–60. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206451.
22. Biegel J.A., Busse T.M., Weissman B.E. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):350–66. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
23. Sredni S.T., Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.

24. Teplick A., Kowalski M., Biegel J.A., Nichols K.E. Educational paper: 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.
25. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J., Albrecht S., Hamel N., Cavallone L., May S.T., Nicholson J.C., Coleman N., Murray M.J., Tauber P.F., Huntsman D.G., Schönberger S., Yandell D., Hasselblatt M., Tischkowitz M.D., Majewski J., Foulkes W.D. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol*. 2013;231:35–43. doi: 10.1002/path.4225.
26. European Rhabdoid Registry [Электронный ресурс]. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e83294/download84621/EU-RHABProtokoll_2021_08_ger.pdf (Дата обращения: 07.04.2022).
27. Телешова М.В., Качанов Д.Ю., Меркулов Н.Н., Коновалов Д.М., Митрофанова А.М., Райкина Е.В., Манн С.Г., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е., Ясько Л.А., Грачев Н.С., Терещенко Г.В., Нечеснюк А.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Злокачественная рабдоидная опухоль почки у детей: результаты моноцентрового исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4):40–8. [Teleshova M.V., Kachanov D.Yu., Merkulov N.N., Konovalov D.M., Mitrofanova A.M., Raykina E.V., Mann S.G., Olshanskaya Yu.V., Druy A.E., Yasko L.A., Grachev N.S., Tereshchenko G.V., Nechesnyk A.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Malignant rhabdoid kidney tumor in children: results of a single-center study. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2019;98(4):40–8. (In Russ.)].
28. Chi S., Fouladi M., Shukla N., Hoffman L., Macy M., Doleman S., Blakemore S.J., Clawson A., Daigle S., Tang J., Roche M., Ho P.T.C. Phase 1 study of the EZH2 inhibitor, tazemetostat, in children with relapsed or refractory INI1-negative tumors including rhabdoid tumors, epithelioid sarcoma, chordoma, and synovial sarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2018. Abstr. A175:17:A175–A175.
29. Steinbügl M., Nemes K., Johann P., Kröncke T., Tüchert S., da Costa M.J.G., Ebinger M., Schüller U., Sehested A., Hauser P., Reinhard H., Sumerauer D., Hettmer S., Jakob M., Hasselblatt M., Siebert R., Witt O., Gerst J., Kerl K., Frühwald M.C. Clinical evidence for a biological effect of epigenetically active decitabine in relapsed or progressive rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(12):e29267. doi: 10.1002/pbc.29267.
30. Nemes K., Frühwald M.C. Emerging therapeutic targets for the treatment of malignant rhabdoid tumors. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22(4):365–79. doi: 10.1080/14728222.2018.1451839.
31. Henon C., Blay J.Y., Massard C., Mir O., Bahleda R., Dumont S., Postel-Vinay S., Adam J., Soria J.C., Le Cesne A. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1401–3. doi: 10.1093/annonc/mdz160.
32. Naito T., Umemura S., Nakamura H., Zenke Y., Udagawa H., Kirita K., Matsumoto S., Yoh K., Niho S., Motoi N., Aokage K., Tsuboi M., Ishii G., Goto K. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10(5):1285–8. doi: 10.1111/1759-7714.13070.
33. Takada K., Sugita S., Murase K., Kikuchi T., Oomori G., Ito R., Hayasaka N., Miyazaki K., Iyama S., Ikeda H., Kobune M., Emori M., Kato J., Hasegawa T. Exceptionally rapid response to pembrolizumab in a SMARCA4-deficient thoracic sarcoma overexpressing PD-L1: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10(12):2312–5. doi: 10.1111/1759-7714.13215.
34. Chun H.E., Johann P.D., Milne K., Zapata M., Buellesbach A., Ishaque N., Iskar M., Erkek S., Wei L., Tessier-Cloutier B., Lever J., Titmuss E., Topham J.T., Bowlby R., Chuah E., Mungall K.L., Ma Y., Mungall A.J., Moore R.A., Taylor M.D., Gerhard D.S., Jones S.J.M., Korshunov A., Gessler M., Kerl K., Hasselblatt M., Frühwald M.C., Perlman E.J., Nelson B.H., Pfister S.M., Marra M.A., Kool M. Identification and Analyses of Extra-Cranial and Cranial Rhabdoid Tumor Molecular Subgroups Reveal Tumors with Cytotoxic T Cell Infiltration. *Cell Rep*. 2019;29(8):2338–54.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.013.
35. Study of Nivolumab and Ipilimumab in Children and Young Adults With INI1-Negative Cancers. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04416568*.
36. Tomlinson G.E., Breslow N.E., Dome J., Guthrie K.A., Norkool P., Li S., Thomas P.R., Perlman E., Beckwith J.B., D'Angio G.J., Green D.M. 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.
37. Reinhard H., Reinert J., Beier R., Furtwängler R., Alkasser M., Rutkowski S., Frühwald M., Koscielniak E., Leuschner I., Kaatsch P., Graf N. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep*. 2008;19(3):819–23. PMID: 18288421.

Статья поступила в редакцию: 19.04.2022. Принята в печать: 25.04.2022.

Article was received by the editorial staff: 19.04.2022. Accepted for publication: 25.04.2022.