

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы

Ю.В. Диникина¹, М.Б. Белогурова²

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

Контактные данные: Юлия Валерьевна Диникина dinikinayulia@mail.ru

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) относятся к группе редких высоко агрессивных злокачественных опухолей у пациентов раннего возраста. Среди всех злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей они составляют 1–2 %, что ввиду малочисленности групп затрудняет разработку единых рекомендаций к противоопухолевой терапии. Достаточно изучен молекулярно-генетический профиль АТРО, во многом определяющий особенности заболевания. Несмотря на большое количество проводимых клинических исследований, результаты лечения АТРО ЦНС в мире на сегодняшний день остаются неудовлетворительными. Ранний возраст пациентов ограничивает использование лучевой терапии, что ведет к необходимости интенсификации режимов химиотерапии и выбора оптимальной стратегии в соотношении токсичность—польза. В статье описаны современные подходы к лечению АТРО ЦНС у детей, приведены результаты исследований с наибольшим числом включенных пациентов, с использованием мультимодальной стратегии терапии, обозначены современные направления таргетной терапии.

Ключевые слова: атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, дети, высокодозная химиотерапия, лучевая терапия, опухоли центральной нервной системы

Для цитирования: Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):60–73.

Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children: the state of the problem today. Literature review

Yu. V. Dinikina¹, M. B. Belogurova²

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 (AT/RT) are a group of rare highly aggressive malignant tumors in young patients. Among all the malignant tumors of the central nervous system (CNS) in children, they are 1–2 %, which, due to the small number of groups, makes it difficult to develop uniform recommendations for antitumor therapy. The molecular genetic profile of AT/RT, which largely determines the characteristics of the disease, has been studied sufficiently. Despite the large number of ongoing clinical studies, the results of treatment of AT/RT CNS in the world today remain unsatisfactory. The early age of patients limits the use of radiation therapy, which leads to the need to intensify chemotherapy regimens and to choose the optimal strategy in the toxicity – benefit ratio. The article describes modern approaches to the treatment of central nervous system disorders in children, presents the results of studies with the largest number of included patients, using the multimodal treatment strategy, identifies current trends in targeted therapy.

Key words: atypical teratoid/rhabdoid tumor, children, high-dose chemotherapy, radiation therapy, tumors of the central nervous system

For citation: 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. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):60–73.

Информация об авторах

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, лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

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

Information about the authors

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

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

Вклад авторов

Ю. В. Диникина: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы
М. Б. Белогурова: анализ научного материала, научная редакция статьи

Authors' contributions

Yu. V. Dinikina: developing the research design, analysis of research material, reviewing of publications of the article's theme, article writing and references
M. B. Belogurova: analysis of research material, scientific editing of the article

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

Атипичические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) являются высокоагрессивными онкологическими заболеваниями детского возраста, составляющими до 20 % всех злокачественных опухолей ЦНС у детей до 3 лет [1]. Несмотря на продолжающиеся клинические исследования, выживаемость таких пациентов остается на низком уровне и у большей части больных отмечается ранняя прогрессия или рецидив заболевания с отдаленным метастазированием в течение первого года после постановки диагноза [2–5]. На сегодняшний день широко изучены молекулярно-генетические особенности рабдоидных опухолей у детей, при этом наибольшая роль отведена инактивации гена *SMARCB1*, определяющей особенности морфологической диагностики опухоли [6–11], а также подходы к разработке новых методов таргетной терапии [12, 13]. Доступно большое количество результатов международных исследований по лечению АТРО ЦНС [1, 3–5, 14–17], тем не менее они не отражают единого подхода к лечению указанной нозологии. Крайне важным является выявление факторов благоприятного прогноза во избежание увеличения токсичности терапии с учетом раннего возраста пациентов.

Эпидемиология, клиническая картина, диагностика

АТРО являются высокоагрессивными опухолями, которые характеризуются плохим прогнозом и отсутствием единых рекомендаций к противоопухолевой терапии [16]. Первичной локализацией опухоли могут быть ЦНС, почка, голова и шея, паравerteбральные мышцы, печень, средостение, забрюшинное пространство, мочевого пузыря, малый таз, мошонка и др. Рабдоидные опухоли могут возникать синхронно в 2 или более местах, что характерно для пациентов, несущих герминативную мутацию *SMARCB1* [10].

Несмотря на относительную редкость патологии, насчитывающей менее 5 % всех опухолей ЦНС у детей, АТРО составляют до 20 % всех злокачественных опухолей ЦНС у детей в возрасте до 3 лет [1]. Согласно данным Центрального регистра опухолей ЦНС (США), АТРО составляют 40–50 % всех эмбриональных новообразований у детей первого года жизни [18].

Частота возникновения заболевания в зависимости от возраста составляет 8,1 на миллион в возрасте до 1 года; 2,2 – в возрасте 1–4 лет; 0,6 в возрасте 5–9 лет и стремится к 0 в возрасте 10–14 лет [10], при этом средний возраст манифестации болезни составляет около 18 месяцев.

Согласно Европейскому регистру рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB), из 116 случаев – 57 (49 %) локализовались в мозжечке или IV желудочке; 40 (34 %) – в гемисферах большого мозга, включая базальные ганглии; 5 (4 %) – в мезенцефальной и пинеальной областях; 2 (1,7 %) – в спинном мозге; 7 (6 %) – иная локализация [19]. Для АТРО характерно лептоменингеальное метастазирование, которое диагностируется в 20–30 % случаев [20].

Клиническая картина зависит от локализации опухоли и возраста на момент манифестации заболевания, как правило, она представлена гипертензионно-гидроцефальным синдромом с такими проявлениями, как тошнота/рвота (46 %), головные боли (36 %), судороги (27 %), утрата сознания (18 %), гидроцефалия (46 %), задержка психомоторного развития. Кроме того, могут иметь место локальные симптомы при поражении черепных нервов, спинного мозга (развитие параличей, параплегий), мозжечка (нарушения моторики (18 %)); ствола головного мозга (нарушения глотания, дыхания, речи) [21].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора при диагностике АТРО, при этом крайне важно проведение контрастного исследования головного и всех отделов спинного мозга в целях оценки распространения заболевания и планирования тактики хирургического лечения. По результатам проведенного исследования по ретроспективной оценке изображений компьютерной томографии и МРТ у пациентов с АТРО ЦНС, средний возраст детей с инфратенториальным или инфра-и супратенториальным расположением опухоли был значительно ниже среднего возраста больных с супратенториальным расположением опухоли. Большая часть супратенториальных рабдоидных опухолей поражает полушария мозга, зачастую с вовлечением лобной доли [22]. Накопление контраста на МРТ вариабельно – в большинстве случаев является гетерогенным

с различной степенью накопления [23], характерно расположение периферических кистозных компонентов, кальцификатов, внутриопухолевых кровоизлияний. Тем не менее радиологические характеристики АТРО не являются специфическими и основными методами постановки диагноза являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования [24, 25]. Лептоменингеальное распространение по данным МРТ в дебюте заболевания, по результатам зарубежных авторов, диагностируется в 21–34 % случаев [1, 4], при этом положительная цитология ликвора имеет место только в 56 % наблюдений. Результаты исследования S. Meyers et al. подтверждают большую диагностическую значимость данных МРТ при определении лептоменингеального метастазирования у пациентов с медуллобластомой по сравнению с результатами цитологии ликвора [26].

В обязательном порядке необходимо проведение цитологического исследования спинномозговой жидкости в дебюте заболевания в целях стадирования. Люмбальная пункция остается методом выбора при получении образца ликвора для цитологического исследования [27, 28]. Во избежание ложноположительных результатов исследования интервал перед проведением диагностики после оперативного лечения должен составлять не менее 10–14 дней [29].

Помимо вышеперечисленных методов диагностики пациентам с АТРО ЦНС следует выполнять ультразвуковое исследование брюшной полости, почек в целях исключения опухолевого поражения в случаях развития первично множественных опухолей у пациентов с наличием синдрома предрасположенности к злокачественным рабдоидным опухолям (rhabdoid tumor predisposition syndrome, RTPS) [30].

Гистологически АТРО характеризуются сочетанием нескольких компонентов с наличием экспрессии маркеров нейрональной, эпителиальной и мезенхимальной линии дифференцировки, что дает возможность предположить их развитие из плюрипотентной зародышевой клетки. Рабдоидные клетки почти всегда экспрессируют ЕМА (epithelial membrane antigen, эпителиальный мембранный антиген), виментин (маркер мезенхимального происхождения клеток), менее постоянно – гладкомышечный актин (SMA, smooth muscle actin; маркер гладкомышечной ткани); кроме того может быть выявлена экспрессия GFAF (glial fibrillary acidic protein, глиальный фибриллярный кислый протеин; маркер глиальных клеток), NPF (neurofilament protein; указывает на наличие нейрофиламентов и, соответственно, нейрональное происхождение клеток), кератин (pan cytokeratin antibody, PCK; маркер ороговевающего эпителия); отсутствует экспрессия десмина или любого из маркеров герминативных опухолей. Мелкоклеточные эмбриональные участки вариательно экспрессируют GFAF, NPF и/или десмин, а эпителиальная часть – кератин и не всегда виментин и/или ЕМА [8].

АТРО ЦНС обладают значительной пролиферативной активностью: доля пролиферирующих клеток

(Ki-67⁺) может достигать 80 % [9]. Наиболее частым диагнозом при проведении дифференциальной диагностики является медуллобластома, а одним из основных критериев – отсутствие экспрессии белка INI1 с анти-INI1-антителом в случае АТРО [2].

На сегодняшний день с использованием полногеномного секвенирования обнаружены мутации в генах, играющих важную роль в канцерогенезе и являющихся факторами риска развития как наследственных, так и спорадических онкологических заболеваний [31]. Наиболее изучены мутации в генах, кодирующих компоненты комплекса *SWI/SNF*, состоящего из каталитической АТФазы (*SMARCA2/4*), группы консервативных субъединиц (*SMARCB1*, *SMARCC1/2*) и вариантных субъединиц. Изменения в генах каждого из указанных компонентов были идентифицированы как мутации-драйверы в тех или иных опухолях человека. Мутации гена *SMARCB1* встречаются при гепатобластоме, менингиоме, шванноме, саркомах, а в случае рабдоидных опухолей инактивация гена происходит более чем в 90 % случаев; при этом описаны как герминативные, так и соматические мутации, задействованные в канцерогенезе [10]. Инактивация гена *SMARCB1* может развиваться путем нескольких механизмов: делеций, мутаций, потери гетерозиготности, и на сегодняшний день является наиболее важной рекуррентной и потенциально драйверной мутацией при рабдоидных опухолях [10].

АТРО ЦНС могут развиваться вследствие повреждения не только гена *SMARCB1*, но и *SMARCA4*, тем не менее большая часть опухолей характеризуется наличием инактивирующей мутации гена *SMARCB1* (hSNF5/INI1/BAF47), супрессора опухолевого роста, локализованного в локусе 22q11.23. При проведении экспериментальных исследований с использованием метода полногеномного секвенирования было продемонстрировано отсутствие других рекуррентных альтераций генома за исключением *SMARCB1* в случаях АТРО [11]. В 98 % наблюдений выявляется биаллельная инактивация этого гена.

Случаи развития опухоли могут быть как спорадическими, так и проявлением синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей, который разделяют на 2 типа: RTPS1 (*SMARCB1*) и RTPS2 (*SMARCA4*) [6, 7, 31, 32]. Как правило, манифестация RTPS1 приходится на первые годы жизни, хотя в некоторых случаях имеет место внутриутробное развитие опухоли. Если носитель мутации пережил 4-летний возраст без манифестации RTPS1, то у него не будет рабдоидных опухолей, но после 20 лет может развиваться шванноматоз [32, 33]. У ребенка с рабдоидной опухолью целесообразно проведение генетической диагностики на определение мутаций *SMARCB1*, а при наличии таковой – обследование родителей и сиблингов.

Продуктом гена *SMARCB1* является белок INI1, который в норме синтезируется всеми клетками организма, тогда как при иммуногистохимиче-

ском исследовании более чем в 80 % случаев АТРО обнаруживается отсутствие экспрессии белка INI1 с анти-INI1-антителом [8].

Пациенты с первично-множественными рабдоидными опухолями и из семей, где заболевание встречалось более чем у 1 sibлинга, имеют генетическую предрасположенность вследствие наличия герминативных альтераций или мутации в генах *SMARCA4* или *SMARCB1*. Герминативные мутации *SMARCB1* описаны у 25–35 % пациентов, которые обычно более младшего возраста и имеют более распространенную стадию на момент манифестации болезни [34, 35]. Большая часть герминативных мутаций появляется *de novo* и случаи передачи через поколения редки [36, 37]. Описаны случаи долгосрочной выживаемости пациентов с АТРО, несмотря на присутствие герминативной мутации [38].

В работах других авторов есть сообщения о наличии нескольких молекулярных подгрупп (АТ/RT-TYR, АТ/RT-SHH и АТ/RT-MYC) в когорте пациентов с АТРО ЦНС на основании профиля экспрессии генов, имеющих связь с полом, локализацией опухоли, которые могут иметь прогностическую и терапевтическую значимость [39–41].

Результаты лечения атипических тератоидно-рабдоидных опухолей центральной нервной системы

Прогностически значимыми факторами в соответствии с результатами приведенных исследований могут являться: возраст на момент постановки диагноза [1, 3, 4, 15, 17], объем операции [4, 5], возможность проведения ЛТ [16, 17, 20], использование высокодозной химиотерапии (ВДХТ) [5, 16] и режимов интенсивной химиотерапии (ХТ) с включением антрациклинов [14] и интравентрикулярной терапии [16], ответ на индукционную ХТ [10].

Первым этапом лечения АТРО ЦНС является хирургический, в ряде случаев направленный на удаление опухоли, а у части больных – на купирование нарастающей гидроцефалии путем вентрикулоперитонеального шунтирования. Объем удаления опухоли будет зависеть от ее локализации и размеров [24]. У данной когорты больных должна проводиться максимально расширенная резекция опухоли, что определяет дальнейший прогноз заболевания [5, 20, 42]. В ряде случаев операция выполняется в 2 или более этапов ввиду огромных размеров опухоли в целях избегания тяжелого послеоперационного неврологического дефицита. Тотальное удаление опухоли возможно примерно в 70 % случаев АТРО, при этом послеоперационная летальность составляет 1–3 % [43]. Операции “Second-look” в ряде случаев обоснованы и направлены на удаление остаточной опухоли после проведения адьювантной ХТ, способствующей уменьшению размеров, васкуляризации, отграничению остаточной опухоли, облегчающей процедуру повторного хирургического вмешательства [44].

В литературе описываются немногочисленные случаи успешного лечения АТРО. Опубликован-

ные данные свидетельствуют о 15 % 2-летней общей выживаемости (ОВ) у детей до 3 лет на момент постановки диагноза [12, 15, 17]. В обзоре литературы по результатам лечения и эпидемиологии АТРО ЦНС с 1973 по 2008 г., выполненном D.L. Buscariollo et al., ОВ составляет 10 мес, при этом важно отметить, что за этот период отсутствует значимый прогресс в результатах лечения данного вида опухоли [20]. По результатам исследовательской группы НИТ при оценке базы данных АТРО ЦНС за период с 1998 по 2004 г. в 77 % случаев имела место смерть от прогрессирования заболевания, 3-летняя ОВ составила 22 ± 6 % [3]. Неудовлетворительные результаты лечения продемонстрированы и в публикациях российских авторов [45, 46].

В табл. 1 приведены результаты лечения АТРО ЦНС у детей в различных клинических исследованиях – как международных, так и российских [1, 3–5, 14–17, 45–48]. Основные режимы ХТ в соответствии с протоколом лечения представлены в табл. 2 [4, 5, 14–17, 47–49, 51, 52].

Крайне важным в лечении опухолей ЦНС является решение вопроса о способах увеличения концентрации противоопухолевых препаратов в головном мозге и преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [50], основными из которых на сегодняшний день являются: применение препаратов с высокой способностью проникать через ГЭБ, интравентрикулярное введение цитостатиков, использование режимов ВДХТ.

Метаанализы, проведенные U. Athale [51], S. Chi [14], L. Lafay-Cousin [5] et al., демонстрируют увеличение выживаемости пациентов с радикальным удалением опухоли по сравнению с когортой больных с частичной резекцией: 2-летняя ОВ составила $60 \pm 12,6$ % vs $21,7 \pm 8,5$ % соответственно. Группа исследователей Children’s Cancer Group-9921 показала снижение риска летальных исходов от прогрессирования заболевания в 1,5 раза в случае проведения ЛТ, при этом 5-летняя БСВ все равно остается низкой (14 ± 7 %) [47]. Многофакторный анализ демонстрирует значимую прогностическую роль обоих факторов, таких как объем резекции опухоли и ЛТ [5, 20, 42, 52]. У детей младшего возраста имеется тенденция к ранней прогрессии и/или более частым ранним рецидивам, рефрактерным к противорецидивной терапии по сравнению с детьми в возрасте старше 3 лет [1, 15, 17]. Эффективность и удовлетворительная переносимость терапии высокодозным МТХ в режиме парных введений с интервалом в 1 нед показана S. Gardner et al. по результатам протокола Head Start II [53]. Неудовлетворительные результаты лечения с выраженной гематологической токсичностью у детей младшего возраста (средний возраст – 14 месяцев, $n = 19$) получены авторами протокола Head Start III (2003–2009), при этом в исследовании были зарегистрированы 5 летальных исходов вследствие токсичности [54]. Согласно результатам T. Tekautz et al. [1], у пациентов старше 3 лет на момент постановки диагноза, которым проводились КСО и ВДХТ с исполь-

Таблица 1. Результаты лечения АТРО ЦНС у детей (начало)

Table 1. The results of the treatment of AT/RT CNS in children (beginning)

Авторы, год, источник <i>Authors, year, a source</i>	Протокол <i>Protocol</i>	Число пациен- тов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	Возраст <i>Age</i>	Тотальное удаление опухоли <i>Total tumor removal</i>	Стадия М+, <i>n</i> <i>Stage M+</i>	ВДХТ, <i>n</i> <i>High-dose chemotherapy</i>	ЛТ <i>Radiation therapy</i>	Исход <i>Outcome</i>	Прогностически благоприятные факторы <i>Prognostically favorable factors</i>
J. Hilden et al., 2004 [4]	COG-99703; CCG-9921; IRS III; индивидуальная схема <i>Individual scheme</i>	42	≥ 3 лет <i>Older than 3 years</i> (n = 12) 2–3 года <i>2–3 years</i> (n = 10) < 2 лет <i>Under 2 years old</i> (n = 20)	20	9	13	Локально <i>Locally</i> (n = 9) Краниоспинальное облучение (ККО) <i>Craniospinal irradiation (CSR)</i> (n = 4)	≥ 3 лет, бес-событийная выживаемость (БСВ) – 16 мес <i>Older than 3 years, event-free survival (EFS) – 16 month</i> 2–3 года, БСВ – 10,5 мес <i>2–3 years, EFS – 10,5 month</i> < 2 лет, БСВ – 7,75 мес <i>Under 2 years old, EFS – 7,75 month</i>	Тотальное удаление опухоли и возраст > 3 лет <i>Total tumor removal and age over 3 years</i>
J. Geyer et al., 1993–1997, 2005 [47]	CCG-9921	28	0–18 месяцев <i>0–18 months</i> (n = 18) 18–36 месяцев <i>18–36 months</i> (n = 10)	17	10	0	Локально <i>Locally</i> (n = 1) КСР <i>CSR</i> (n = 1)	Однолетняя БСВ – 32 ± 9 % <i>1-year EFS</i> Пятилетняя БСВ – 14 ± 7 % <i>5-year EFS</i>	Малая выборка, нет данных <i>Small sample of patients, no data</i>
T. Tekautz et al., 1984–2003, 2005 [1]	Различные режимы <i>Different modes</i>	31	< 3 лет <i>Under 3 years old</i> (n = 22) ≥ 3 лет <i>Older than 3 years</i> (n = 9)	21	6	0	Локально, < 3 лет <i>Locally, under 3 years old</i> (n = 2) ККО + буст <i>CSR + boost</i> (n = 1) ККО + буст, ≥ 3 лет <i>CSR + boost, older than 3 years</i> (n = 7)	< 3 лет, 2-летняя БСВ – 11 ± 6 % <i>Under 3 years old, 2-year EFS</i> > 3 лет, 2-летняя БСВ – 78 ± 14 % <i>Older than 3 years, 2-year EFS</i>	Возраст > 3 лет <i>Age over 3 years</i>
О.Г. Желудкова и др., 2006 [46]	Различные режимы <i>Different modes</i>	9	1,3–14 лет <i>1.3–14 years old</i>	3	3	0	(n = 2)	ОВ (медиана – 9 мес) – 0,25 ± 0,15 % <i>OS (median – 9 months)</i>	Малая выборка, прогноз крайне неблагоприятный <i>Small sample of patients, the prognosis is extremely poor</i>
Э.В. Кумирова и др., 1995–2007 [45]	CWS-96, HITSKK-92 и другие <i>And other</i>	13	Дети раннего возраста <i>Young children</i>	3	5	0	Локально <i>Locally</i> (n = 3) ККО + буст <i>CSR + boost</i> (n = 2)	Прогрессирование болезни <i>Disease progression</i> (n = 12)	Малая выборка <i>Small sample of patients</i>

Таблица 1. Результаты лечения АТРО ЦНС у детей (продолжение)

Table 1. The results of the treatment of AT/RT CNS in children (continuation)

Авторы, год, источник <i>Authors, year, a source</i>	Протокол <i>Protocol</i>	Число пациентов, n <i>Number of patients, n</i>	Возраст <i>Age</i>	Тотальное удаление опухоли <i>Total tumor removal</i>	Стадия М+, n <i>Stage M+</i>	ВДХТ, n <i>High-dose chemotherapy</i>	ЛТ <i>Radiation therapy</i>	Исход <i>Outcome</i>	Прогностически благоприятные факторы <i>Prognostically favorable factors</i>
S. Chi et al., 2004–2006, 2009 [14]	Модифицированный IRS III + интравентрикулярно + ЛТ <i>Modified IRS III + intraventricular + radiation therapy</i>	20	2,4 месяца – 9,5 года <i>2.4 months – 9.5 years</i>	10	6	0	Локально <i>Locally (n = 11)</i> КСО + буст <i>CSR + boost (n = 4)</i>	Двухлетняя беспрогрессивная выживаемость – 53 ± 13 % <i>2-year progression-free survival</i>	Достижение полной ремиссии, использование антрациклинов <i>Achievement of complete remission, use of anthracyclines</i>
K. Von Hoff et al., 1988–2004, 2011 [3]	HIT, CWS-96, SIOP 93-01	56	1 месяц – 14 лет <i>1 month – 14 years</i>	18	26	0	В 1-й линии терапии <i>In the 1st line of therapy (n = 15)</i> При рецидиве <i>At relapse (n = 14)</i> Локально (44,5–59,4 Гр) <i>Locally (n = 10)</i> КСО + буст (23,4–36,8 Гр) <i>CSR + boost (n = 19)</i>	Трехлетняя БСВ – 13 ± 5 % <i>3-year EFS</i>	Возраст > 3 лет, достижение полной ремиссии, M0-стадия <i>Age over 3 years, achievement of complete remission, stage M0</i>
C. Dufour et al., 1998–2008, 2012 [15]	BB-SFOP; ATRT04; PNET-HR	58	≤ 2 лет <i>Under 2 years old (n = 38)</i> > 2 лет <i>Older than 2 years (n = 20)</i>	27	17	11	n = 16, из них 7 ≤ 2 лет <i>7 of them are under 2 years old</i>	Однолетняя БСВ – 17 % <i>1-year EFS</i> Средняя ОВ – 9 мес <i>Average OS – 9 month</i>	Неблагоприятный прогноз: возраст < 2 лет, M+-стадия; высокая экспрессия CLDN6 <i>Unfavorable prognosis: age under 2 years, stage M+; high expression of CLDN6</i>
L. Lafay-Cousin et al., 1995–2007, 2012 [5]	Модифицированный IRS III; ICE; антрациклин <i>Modified IRS III; anthracycline</i>	50	> 36 месяцев <i>Older than 36 month (n = 12)</i> 12–36 месяцев <i>12–36 month (n = 21)</i> < 12 месяцев <i>Under 12 months (n = 17)</i>	15	17	18	В 1-й линии терапии (n = 21), из них 9 – локально (54 Гр) <i>In the 1st line of therapy (n = 21), 9 of them locally (n = 21)</i> КСО + буст <i>CSR + boost (n = 11)</i> , при рецидиве <i>at relapse (n = 11)</i>	Двухлетняя ОВ – 36,4 ± 7,7 % <i>2-year OS</i> Средняя ОВ у детей < 1 года – 9,6 мес; > 3 лет – 19,1 мес <i>Average OS in children under 1 year old – 9.6 months; over 3 years old – 19.1 months</i>	Тотальное удаление опухоли, ВДХТ <i>Total tumor removal, high-dose chemotherapy</i>

Таблица 1. Результаты лечения АТРО ЦНС у детей (окончание)

Table 1. The results of the treatment of AT/RT CNS in children (end)

Авторы, год, источник <i>Authors, year, a source</i>	Протокол <i>Protocol</i>	Число пациентов, n <i>Number of patients, n</i>	Возраст <i>Age</i>	Тотальное удаление опухоли <i>Total tumor removal</i>	Стадия М+, n <i>Stage M+</i>	ВДХТ, n <i>High-dose chemotherapy</i>	ЛТ <i>Radiation therapy</i>	Исход <i>Outcome</i>	Прогностически благоприятные факторы <i>Prognostically favorable factors</i>
I. Slavc et al., 1992–2012, 2014 [16]	MUV (модифицированный IRS III + HDMTX) <i>Modified IRS III</i>	9	≤ 1 года <i>Under 1 year old</i> (n = 2) ≥ 1 года <i>Older than 1 year</i> (n = 7)	5	4	9	У всех локальная ЛТ, суммарная очаговая доза (СОД) – 54 Гр <i>All have local radiotherapy, total focal dose – 54 Gy</i>	Пятилетняя БСВ – 88,9 ± 10,5 % <i>5-year EFS</i>	Режимы интравентрикулярной терапии, ВДХТ, ЛТ <i>Intraventricular regimens, high-dose chemotherapy, radiotherapy</i>
B. Cohen et al., 1998–2004, 2015 [48]	CCG-99703: 3 курса индукция + консолидация (3 × ВДХТ) <i>3 courses induction + consolidation (3 × high-dose chemotherapy)</i>	8	≤ 36 месяцев <i>Under 36 months</i>	2	0	7	Локальная ЛТ <i>Local radiotherapy</i>	Однолетняя БСВ – 37,5 ± 17 % <i>1-year EFS</i> Пятилетняя БСВ – 37,5 ± 17 % <i>5-year EFS</i>	Три цикла индукционной ХТ + ВДХТ + ЛТ, малая выборка <i>Three cycles of induction chemotherapy + high-dose chemotherapy + radiotherapy, small sample of patients</i>
K. Bartelheim et al., 2005–2009, 2016 [17]	Rhabdoid 2007 (антрациклин + интравентрикулярно + ЛТ) = IRS III модифицированный (anthracycline + intraventricular + radiation therapy = modified IRS III)	31	≥ 3 лет <i>Older than 3 years</i> (n = 8) 1–3 года <i>1–3 years</i> (n = 11) < 1 года <i>Under 1 year old</i> (n = 12)	10	6	8	< 18 месяцев М0: локально (54 Гр) <i>Under 18 months M0: locally (54 Gy)</i> ≥ 18 месяцев М+: КСО (24 Гр + буст) <i>Over 18 months M+: CSR (24 Gy + boost)</i>	Шестилетняя БСВ – 45 ± 0,09 % <i>6-year EFS</i>	Возраст > 3 лет, достижение полной ремиссии, ЛТ <i>Age over 3 years, achieving complete remission, radiotherapy</i>

зованием алкилирующих химиопрепаратов, удавалось достигать 2-летней ОВ в 89 ± 11 % случаев.

Из табл. 1 и 2 видно, что одним из самых используемых протоколов исследователями различных групп является протокол IRS III (The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, Международная группа по изучению рабдомиосаркомы) в различных модификациях, что связано со схожестью течения АТРО с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, требующей более агрессивного лечения с использованием интратекальной терапии и облучения [12]. Комбинация интратекальной ХТ с локальной ЛТ у пациентов младше 3 лет может стать эффективной стратегией, тогда как у детей старшего возраста в случае доступности КСО не является методом выбора [12]. Оценка результатов лечения пациен-

тов младше 18 месяцев с АТРО ЦНС интенсивными режимами полихимиотерапии с включением интратекальных введений химиопрепаратов, выполненная U. Athale et al., указывает на достоверное увеличение ОВ без проведения ЛТ [51], что может оправдывать исключение КСО у детей раннего возраста [12]. Группа исследователей из Канады сделала вывод о преимуществах использования ВДХТ, что позволило увеличить показатель ОВ в 2 раза (47,9 ± 12,1 % vs 23,7 ± 9,5 %) [5]. Достижение полной ремиссии после индукционной ХТ может являться также одним из прогностически благоприятных факторов [10].

Наилучшие результаты в лечении АТРО ЦНС у пациентов с М0–М3-стадиями получены группой исследователей Медицинского университета Вены (Medical University of Vienna, протокол MUV), схема

Таблица 2. Основные режимы программной ХТ при АТРО ЦНС у детей

Table 2. The main modes of programmatic chemotherapy in children with AT/RT CNS

Режим ХТ/протокол <i>Modes of chemotherapy/protocol</i>	Химиотерапевтические препараты <i>Chemotherapeutic drugs</i>	ВДХТ <i>High-dose chemotherapy</i>
AT/RT 04 [15]	Циклофосфан/доксорубин/винкрестин <i>Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine</i> Ифосфамид/карбоплатин/этопозид + интратекальное введение (метотрексат (MTX) или триплет: MTX, гидрокортизон, цитозар) <i>Ifosfamide/carboplatin/etoposide + intrathecal administration (methotrexate (MTX) or triplet: MTX, hydrocortisone, cytosar)</i>	Карбоплатин/тиотеп <i>Carboplatin/thiotepa</i>
PNET-HR [15]	Карбоплатин/этопозид <i>Carboplatin/etoposide</i>	Мелфалан/цисплатин/тиотеп <i>Melphalan/cisplatin/thiotepa</i>
BB-SFOP [15]	Карбоплатин/прокарбазин; цисплатин/этопозид; винкрестин/циклофосфан <i>Carboplatin/procarbazine; cisplatin/etoposide; vincristine/cyclophosphamide</i>	
COG-99703 [48]	Цисплатин/винкрестин/циклофосфан/этопозид <i>Cisplatin/vincristine/cyclophosphamide/etoposide</i>	Карбоплатин/тиотеп <i>Carboplatin/thiotepa</i>
CCG-9921 [47]	Режим А: винкрестин/цисплатин/циклофосфан/этопозид <i>Mode A: vincristine/cisplatin/cyclophosphamide/etoposide</i> Режим В: винкрестин/карбоплатин/ифосфамид/этопозид <i>Mode B: vincristine/carboplatin/ifosfamide/etoposide</i> Поддерживающая ХТ: винкрестин/карбоплатин/циклофосфан/этопозид <i>Maintenance chemotherapy: vincristine/carboplatin/cyclophosphamide/etoposide</i>	
Head Start I [51]	Винкрестин/цисплатин/этопозид/циклофосфан <i>Vincristine/cisplatin/etoposide/cyclophosphamide</i>	Карбоплатин/этопозид/тиотеп <i>Carboplatin/etoposide/thiotepa</i>
Head Start III [52]	Винкрестин/цисплатин/этопозид/циклофосфан <i>Vincristine/cisplatin/etoposide/cyclophosphamide</i> Высокодозный MTX <i>High-dose MTX</i> Винкрестин/этопозид/циклофосфан/темозолomid <i>Vincristine/etoposide/cyclophosphamide/temozolomide</i>	Карбоплатин/этопозид/тиотеп <i>Carboplatin/etoposide/thiotepa</i>
MUV [16]	Винкрестин/циклофосфан; доксорубин; ифосфамид/этопозид/цисплатин; высокодозный MTX + интратекальное введение (депоцит, этопозид) <i>Vincristine/cyclophosphamide; doxorubicin; ifosfamide/etoposide/cisplatin; high-dose MTX + intrathecal administration (depocyt, etoposide)</i>	Карбоплатин/этопозид/тиотеп <i>Carboplatin/etoposide/thiotepa</i>
ICE [5]	Карбоплатин/ифосфамид/этопозид <i>Carboplatin/ifosfamide/etoposide</i>	
Модифицированный IRS III <i>Modified IRS III</i> [4, 14, 17]	Винкрестин/цисплатин/доксорубин/циклофосфан/дакарбазин/актиномицин D; винкрестин/цисплатин/доксорубин/этопозид + интратекальное введение (триплет: MTX, гидрокортизон, цитозар) <i>Vincristine/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/dacarbazine/actinomycin D; vincristine/cisplatin/doxorubicin/etoposide + intrathecal administration (triplet: MTX, hydrocortisone, cytosar)</i>	
ACNS 0333 [49]	Винкрестин/этопозид/циклофосфан/цисплатин <i>Vincristine/etoposide/cyclophosphamide/cisplatin</i> Высокодозный MTX <i>High-dose MTX</i>	Карбоплатин/тиотеп <i>Carboplatin/thiotepa</i>

лечения которого в послеоперационном периоде включала 3 блока 9-недельной ХТ с использованием антрациклинов, алкилирующих препаратов, высокодозного MTX с добавлением интратекальной ХТ (этопозид, цитозар) и последующим проведением ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Выполнение локальной ЛТ (СОД – 54 Гр) откладывалось до завершения ХТ. При этом 5-летняя ОВ у данной когорты больных составила 100 %, БСВ – $88,9 \pm 10,58$ %, что

при сравнении с пациентами группы контроля (ОВ – $56,3 \pm 11,3$ %; БСВ – $52,9 \pm 11,0$ %), получавшими различные режимы лечения, оказалось достоверно выше. Согласно данным авторов, переносимость ХТ была удовлетворительной, вынужденные интервалы в лечении и необходимость редукции доз препаратов ввиду токсичности были минимальны [16].

Метод ВДХТ с ауто-ТГСК может использоваться в качестве интенсификации терапии 1-й линии в целях отсрочки проведения ЛТ у детей младшего

Таблица 3. Используемые режимы кондиционирования при проведении ВДХТ у детей с АТРО ЦНС

Table 3. Used conditioning regimens for high-dose chemotherapy in children with AT/RT CNS

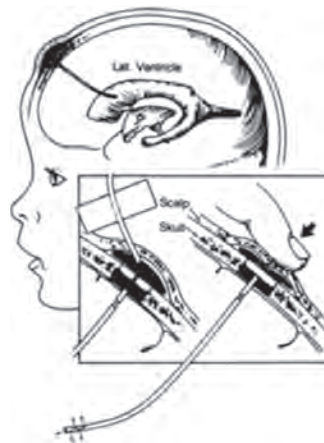
Карбоплатин ($\Sigma = 1500 \text{ мг/м}^2$) <i>Carboplatin ($\Sigma = 1500 \text{ mg/m}^2$)</i>	Тиотепа ($\Sigma = 900 \text{ мг/м}^2$) <i>Thiotepa</i> ($\Sigma = 900 \text{ mg/m}^2$)	Карбоплатин ($\Sigma = 1500 \text{ мг/м}^2$) <i>Carboplatin ($\Sigma = 1500 \text{ mg/m}^2$)</i>	Мелфалан ($\Sigma = 140 \text{ мг/м}^2$) <i>Melphalan</i> ($\Sigma = 140 \text{ mg/m}^2$)	Тиотепа ($\Sigma = 900 \text{ мг/м}^2$) <i>Thiotepa ($\Sigma = 900 \text{ mg/m}^2$)</i>
Этопозид ($\Sigma = 750 \text{ мг/м}^2$) <i>Etoposide ($\Sigma = 750 \text{ mg/m}^2$)</i>	Циклофосфан ($\Sigma = 4500 \text{ мг/м}^2$) <i>Cyclophosphamide</i> ($\Sigma = 4500 \text{ mg/m}^2$)	Этопозид ($\Sigma = 750 \text{ мг/м}^2$) <i>Etoposide ($\Sigma = 750 \text{ mg/m}^2$)</i>	Тиотепа ($\Sigma = 300 \text{ мг/м}^2$) <i>Thiotepa</i> ($\Sigma = 300 \text{ mg/m}^2$)	Этопозид ($\Sigma = 1500 \text{ мг/м}^2$) <i>Etoposide ($\Sigma = 1500 \text{ mg/m}^2$)</i>
		Тиотепа ($\Sigma = 900 \text{ мг/м}^2$) <i>Thiotepa ($\Sigma = 900 \text{ mg/m}^2$)</i>		

возраста. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли ВДХТ в лечении АТРО ввиду малочисленности исследуемых групп, различных режимов кондиционирования, а также выполнения ЛТ в ряде случаев. Наиболее часто используемыми схемами кондиционирования с суммарными дозами цитостатиков, по данным литературы [10, 12, 16, 50, 55], являются представленные в табл. 3.

Одним из самых высоких показателей проникновения через ГЭБ обладает препарат тиотепа, который, являясь алкилирующим соединением, при внутривенном введении способен достигать концентрации в спинномозговой жидкости, идентичной уровню в плазме (80–95 %) [50, 56, 57], в связи с чем входит в большинство режимов кондиционирования у детей с опухолями ЦНС. На основании опубликованных исследований по ВДХТ с ауто-ТГСК основной причиной посттрансплантационной летальности являются инфекционные осложнения, но в целом переносимость данного метода можно признать удовлетворительной [53, 58–60]. В сообщениях ряда авторов указывается, что после проведения ВДХТ была выполнена ЛТ (локальная, КСО), что затрудняет оценку вклада в достижение ответа непосредственно высокодозных режимов ХТ [16, 59, 60]. Необходимо продолжение многоцентровых клинических исследований для определения роли данного метода в лечении АТРО ЦНС у детей и определения баланса между токсичностью и ожидаемой пользой.

Использование интравентрикулярной ХТ является методом региональной терапии, направленным на преодоление ГЭБ, основная цель которого состоит в достижении максимальной экспозиции химиотерапевтических агентов в ЦНС и минимизации системной токсичности препаратов. Использование значимо меньших доз химиопрепаратов при интравентрикулярном введении позволяет достичь их высоких концентраций в спинномозговой жидкости, более того, период полураспада большинства противоопухолевых агентов значимо выше в спинномозговой жидкости по сравнению с плазмой [61]. Продленная экспозиция в цереброспинальной жидкости особенно значима для специфичных в отношении клеточного цикла химиопрепаратов, таких как МТХ и цитозар [62]. Недостатками интратекальной ХТ являются:

трудность выполнения манипуляции у детей раннего возраста без анестезиологического пособия, болевые ощущения, в 10 % люмбальных пункций – попадание препарата в эпи- или субдуральное пространство, неравномерное распределение препарата в ликворе в зависимости от положения пациента [62]. Вышеперечисленные факторы являются обоснованием для установки резервуара Оммаи в целях достижения оптимального пути интравентрикулярного введения химиопрепаратов (рисунок).



Схематическое изображение системы для интравентрикулярного введения химиопрепаратов: подкожный резервуар Оммаи с проведенным вентрикулярным катетером в передний рог бокового желудочка

Schematic representation of the system for intraventricular administration of chemotherapy drugs: Ommaya's subcutaneous reservoir with a ventricular catheter in the anterior horn of the lateral ventricle

Доза интравентрикулярно вводимых химиопрепаратов должна рассчитываться на возраст пациента ввиду того, что объем цереброспинальной жидкости у детей увеличивается значительно быстрее площади поверхности тела и достигает взрослого объема к 3-летнему возрасту. Препараты, используемые для интратекального введения при АТРО ЦНС у детей, и их возможная токсичность представлены в табл. 4. Частота осложнений после интратекальной терапии колеблется в диапазоне 14–60 % случаев [62].

ЛТ является важным компонентом лечения АТРО ЦНС и отсрочка в использовании данного метода у детей младше 3 лет всегда ассоциировалась с крайне неблагоприятным прогнозом [12]. Использование

Таблица 4. Лекарственные препараты для интратекального введения и их возможная токсичность при использовании у детей с АТРО ЦНС в режимах мультимодальной стратегии терапии

Table 4. Drugs for intrathecal administration and their possible toxicity when used in children with AT/RT CNS in multimodal treatment regimens

Международное непатентованное наименование препарата, средняя доза, источники <i>International non-proprietary name of the drug, the average dose, sources</i>	Токсичность <i>Toxicity</i>
MTX, 6–15 мг 6–15 mg [4, 14, 15, 17]	Острая (несколько дней от введения): симптомы химического арахноидита* Подострая (от нескольких дней до недель): редко – параплегия, миелопатия, энцефалопатия, нарушение зрения, слабость в конечностях, судороги, кома Поздняя (хроническая): лейкоэнцефалопатия <i>Acute (several days after administration): symptoms of chemical arachnoiditis*</i> <i>Subacute (from several days to weeks): rarely – paraplegia, myelopathy, encephalopathy, blurred vision, weakness in the limbs, convulsions, coma</i> <i>Late (chronic): leukoencephalopathy</i>
Цитарабин, 12–30 мг <i>Cytarabine, 12–30 mg</i> [4, 14, 15, 17]	Цитотоксичная концентрация препарата сохраняется около 24 ч <i>The cytotoxic concentration of the drug lasts about 24 hours</i> Симптомы химического арахноидита* <i>Symptoms of chemical arachnoiditis*</i> Редко – судороги, транзиторная параплегия, периферическая нейропатия, миелопатия, энцефалопатия <i>Rarely – convulsions, transient paraplegia, peripheral neuropathy, myelopathy, encephalopathy</i>
Липосомальный цитарабин (депоцит), 25–35 мг <i>Liposomal cytarabine (depocyte), 25–35 mg</i> [16, 61]	Особенность: период полувыведения в 40 раз превышает таковой у цитарабина; цитотоксичная концентрация препарата сохраняется до 9 дней; имеет место более равномерное распределение препарата по ликворным путям <i>Peculiarity: the half-life is 40 times higher than that of cytarabine; the cytotoxic concentration of the drug lasts up to 9 days; there is a more uniform distribution of the drug in the cerebrospinal fluid routes</i> Острая токсичность: лихорадка, головная боль, боли в спине, тошнота, энцефалопатия; данные об отсроченной токсичности отсутствуют <i>Acute toxicity: fever, headache, backache, nausea, encephalopathy; no delayed toxicity data available</i>
Тиотепа, 1–10 мг/м ² <i>Thiotepa, 1–10 mg/m²</i>	Концентрация в ликворе после системного и интратекального применения идентична; не улучшает показатель выживаемости <i>Concentration in the cerebrospinal fluid after systemic and intrathecal application is identical; does not improve survival rate</i>
Топотекан, 0,4 мг, возраст > 3 лет <i>Topotecan, 0.4 mg, older than 3 years</i>	Продолжены клинические исследования группой COG Острая токсичность – симптомы химического арахноидита* <i>Continued clinical studies by the COG group</i> <i>Acute toxicity – symptoms of chemical arachnoiditis*</i>
Бусульфан, 13 мг <i>Busulfan, 13 mg</i>	Симптомы химического арахноидита* <i>Symptoms of chemical arachnoiditis*</i>
Этопозид, 0,25–1 мг <i>Etoposide, 0.25–1 mg</i>	Транзиторные головные боли, судороги, тошнота, нейропсихологические симптомы <i>Transient headaches, cramps, nausea, neuropsychological symptoms</i>
Глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон); дозы варьируют <i>Glucocorticoids (dexamethasone, prednisone, hydrocortisone); doses vary</i>	Чаще используются в комбинации с цитостатиками, цели использования: повышение эффективности интратекальной терапии и снижение раздражительного эффекта цитостатиков на оболочки головного и спинного мозга <i>More commonly used in combination with cytostatics, use: improving the effectiveness of intrathecal therapy and reducing the irritative effect of cytostatics on the membranes of the brain and spinal cord</i>

Примечание. * – симптомы химического арахноидита: головные боли, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, плеоцитоз ликвора.
Note. * – symptoms of chemical arachnoiditis: headaches, stiff neck, nausea, fever, pleocytosis of cerebrospinal fluid.

КСО с бустом на ложе опухоли является статистически достоверным фактором прогноза для показателя ОВ [20, 24, 51]. В исследовании Y. Chen et al. показана достоверная зависимость между временным интервалом после хирургического лечения и началом ЛТ ($p = 0,031$), а также временем от операции до завершения облучения ($p = 0,031$) у детей в возрасте 3 лет и старше [42], что оправдывает рекомендации некоторых авторов к включению локальной ЛТ даже у детей младшего возраста [63, 64].

Использование ЛТ сопряжено с развитием острой и отсроченной токсичности, в особенности у детей

младшего возраста. Группой канадских исследователей проводилась нейропсихологическая оценка после завершения ЛТ по поводу опухолей задней черепной ямки у детей. Полученные результаты свидетельствуют о быстром снижении интеллектуальной функции в первые несколько лет, затем – более постепенном. При этом диагностированы значительные нарушения визуальной памяти, зрительно-моторной интеграции, беглости речи и исполнительных функций [65]. Среди других вариантов токсичности отмечены такие, как лейкоэнцефалопатия, постлучевой некроз у детей младшего возраста [5], в особенности после исполь-

зования интравентрикулярной терапии МТХ [66], задержка роста, нарушение слуха, гипотиреозидизм, катаракта, нарушение фертильной функции, вторичные опухоли и др. [67].

Возможности ЛТ в качестве терапии спасения у пациентов с рецидивом заболевания крайне ограничены. Данный метод лечения может рассматриваться в случае отсутствия ЛТ в 1-й линии лечения [24]. Количественная оценка CD133⁺ (маркер, экспрессируемый опухолевыми клетками, в том числе клетками АТРО) коррелирует с резистентностью опухоли к ЛТ [68], что может ограничивать использование повторных курсов.

Высокий риск развития постлучевых осложнений приводит к необходимости использования альтернативных терапевтических режимов противоопухолевой терапии. При выборе оптимальной стратегии терапии во внимание должны приниматься в том числе и молекулярно-генетические особенности заболевания, что подтверждается наблюдениями J. Torchia et al. [39], опубликовавших результаты о более высокой выживаемости в когорте пациентов, имевших экспрессию *ASCL1*, даже без проведения ЛТ. Другим подходом к минимизации побочных эффектов ЛТ является использование протонного облучения, обладающего меньшим повреждающим потенциалом [69, 70]. Однако на сегодняшний день имеются сообщения о повышении риска развития лучевых некрозов в детской популяции пациентов при использовании протонной ЛТ в сроки от 3 до 11 мес после ее завершения, при этом в 25 % случаев будут иметь место серьезные осложнения, требующие массивной сопроводительной терапии. Статистически достоверными факторами, повышающими риск постлучевых некрозов на основании одного из международных исследований, являются АТРО и использование более 3 химиотерапевтических агентов [71].

Группой исследователей EU-RHAB проводилась поддерживающая ХТ с использованием трофосфамида, идарубина, этопозида, темозоломида в когорте пациентов с наличием герминативных мутаций при наличии остаточной болезни после завершения интенсивной ХТ, а также в случае проведения редукции доз ХТ [55]. Однако ввиду малочисленности исследуемой группы сделать выводы в отношении преимуществ проведения поддерживающей ХТ не представляется возможным.

Описаны случаи эффективного использования метрономных режимов ХТ с хорошей переносимостью и умеренной токсичностью у пациентов с рецидивом или прогрессирующим течением АТРО, например модифицированный протокол МЕММАТ, разработанный для рецидивов/рефрактерных форм медуллобластомы (табл. 5).

У 8-летнего пациента с прогрессированием заболевания на фоне мультимодального лечения удалось достигнуть регресса неврологической симптоматики, лептоменингеального накопления по данным МРТ

Таблица 5. Метрономный режим ХТ для рецидивов/рефрактерных форм АТРО ЦНС [72]

Table 5. Metronome chemotherapy mode for relapses/refractory forms of AT/RT CNS [72]

Препарат Drug	Доза Dose	Путь введения Route of administration	Дни курса Days of the course
Бевацизумаб Bevacizumab	10 мг/кг 10 mg/kg	Внутривенно Intravenously	1-й, 15-й 1 st , 15 th
Липосомальный цитарабин Liposomal cytarabine	35 мг 35 mg	Интракратально Intrathecal	1-й 1 st
Целекоксиб Celecoxib	400 мг 400 mg	Per os	Длительно For a long time
Циклофосфамид Cyclophosphamide	2,5 мг/кг 2.5 mg/kg	Per os	Чередующиеся 21-дневные циклы, длительно Alternating 21-day cycles, for a long time
Этопозид Etoposide	50 мг/м ² 50 mg/m ²		

и санации ликвора путем проведения метрономной ХТ [72].

В связи с неудовлетворительными результатами лечения АТРО ЦНС у детей с использованием стандартных методов противоопухолевой терапии продолжены поиски новых подходов к лечению с учетом молекулярно-генетических особенностей данного вида опухолей. В случаях АТРО инактивация гена *INI1* приводит к повышению экспрессии проонкогенов: циклин D1, аврора киназа A, GLI1 [12, 13], являющихся возможными мишенями для таргетной терапии. На основании знаний сигнальных путей, измененных при АТРО, разработан ряд соединений с потенциальной терапевтической активностью, например: алисертиб (ингибитор Аврора киназы A), рибоциклиб (ингибитор циклин D1/CDK4, 6). Предварительные результаты свидетельствуют о возможной эффективности данных препаратов [73].

Отдельное внимание следует уделять лечению АТРО ЦНС у пациентов с RTPS с использованием интенсивных режимов ХТ и ВДХТ с заменой или задержкой проведения ЛТ/использованием протонной ЛТ; а также применения таргетных препаратов в комбинации со стандартными режимами ХТ или до ее начала [74].

Выводы

АТРО являются крайне агрессивными опухолями ЦНС, чаще всего они развиваются у детей младшего возраста. Большое значение в этиологии, диагностике и лечении играют молекулярно-генетические особенности АТРО, основной из которых является мутация гена *SMARCB1*. На основании представленных результатов терапии АТРО различных исследовательских групп можно сделать вывод о неудовлетворительном уровне выживаемости пациентов на сегодняшний день, особенно младшей возрастной группы, несмо-

тры на использование мультимодальной стратегии терапии. Наиболее эффективным протоколом лечения можно признать MUV AT/RT (Австрия), он позволяет достичь уровня 5-летней БСВ – $88,9 \pm 10,58$ %. При проведении метаанализа опубликованных данных по лечению АТРО ЦНС не удалось найти единых рекомендаций о преимуществах включения в 1-ю линию терапии таких методов, как интравентрикулярное введение цитостатиков, ВДХТ с ауто-ТГСК, поддерживающая ХТ. Затруднительным является сравнение эффективности различных режимов противоопухолевой терапии ввиду малочисленности возрастных групп, гетерогенности используемых режимов ХТ и ЛТ. Тем не менее наиболее значимыми факторами благоприятного исхода являются такие, как тотальное удаление опухоли, раннее начало ЛТ, использование интенсивных режимов ХТ с включением алкилирующих препаратов, антрациклинов, высокодозного МТХ. Основным препаратом при проведении ВДХТ

с ауто-ТГСК является тиотепа, благодаря наиболее высокой способности проникать через ГЭБ.

Следует разделять когорты больных, имеющих ответ и демонстрирующих устойчивость к 1-й линии стандартной противоопухолевой терапии, и использовать новые таргетные препараты у пациентов с рефрактерными опухолями или ранними рецидивами заболевания с учетом достижений в области молекулярной генетики.

Пациенты, перенесшие лечение по поводу АТРО, должны находиться под динамическим наблюдением специалистов разных профилей в целях мониторинга отсроченной токсичности проведенной терапии, нейрокognитивных функций и качества жизни, а также ранней коррекции выявленных нарушений.

Необходимо проведение проспективных исследований в отношении АТРО ЦНС у детей в Российской Федерации с использованием наиболее эффективной международной стратегии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tekautz T., Fuller C., Blaney S., Foulad M., 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(7):1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
2. 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(9):1083–92. PMID: 9737241.
3. Von Hoff K., Hinkes B., Dannenmann-Stern E., von Bueren A.O., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Emser A., Zwiener I., Schlegel P.G., Kuehl J., Frühwald M.C., 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(6):978–85. doi: 10.1002/pbc.23236.
4. Hilden J., 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(14):2877–84. doi: 10.1200/JCO.2004.07.073.
5. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., Jabado N., Scheinmann K., Eisenstat D., Fryer C., Fleming A., Mpfu 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(3):353–9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.005.
6. Михайленко Д.С., Телешова М.В., Перепечин Д.В., Ефремов Г.Д., Качанов Д.Ю., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Лаврина С.Г., Митрофанова А.М., Коновалов Д.М., Варфоломеева С.Р., Алексеев Б.Я. Герминальные нонсенс-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек. *Онкоурология* 2017;3:14–9. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19. [Mikhaylenko D.S., Teshlova M.V., Perepechin D.V., Efremov G.D., Kachanov D.Yu., Raykina E.V., Bobrynya V.O., Lavrina S.G., Mitrofanova A.M., Kononov D.M., Varfolomeeva S.R., Alekseev B.Ya. Germline nonsense mutations of the *SMARCB1* gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors. *Onkourologiya = Oncourology* 2017;3:14–9. (In Russ.)].
7. Bourdeaut F., Lequin D., Brugieres L., Reynaud S., Dufour C., Doz F., André N., Stephan J.L., Pérel Y., Oberlin O., Orbach D., Bergeron C., Rialland X., Fréneaux P., Ranchere D., Figarella-Branger D., Audry G., Puget S., Evans D.G., Pinas J.C., Capra V., Mosseri V., Coupiér I., Gauthier-Villars M., Pierron G., Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
8. Митрофанова А.М., Коновалов Д.М., Кисляков А.Н., Рошин В.Ю., Абрамов Д.С., Рогожин Д.В. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли детского возраста. *Архив патологии* 2013;5:36–42. [Mitrofanova A.M., Kononov D.M., Kislyakov A.N., Roshchin V.Yu., Abramov D.S., Rogozhin D.V. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of childhood. *Arkhiv patologii = Pathology Archive* 2013;5:36–42. (In Russ.)].
9. Пьянзин С.Ю., Сивцова Е.В. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль головного мозга у детей. *Нейрохирургия* 2007;4:47–50. [Pyanzin S.Yu., Sivtsova E.V. Atypical teratoid-rhabdoid brain tumor in children. *Neurokhirurgiya = Neurosurgery* 2007;4:47–50. (In Russ.)].
10. Frühwald M.C., Biegel J.A., Bourdeaut F., Roberts C., Chi S.N. Atypical teratoid/rhabdoid tumors – current concepts, advances in biology, and potential future therapies. *Neuro Oncol* 2016;18(6):764–78. doi: 10.1093/neuonc/nov264.
11. 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(2):185–90. doi: 10.1002/gcc.22018.
12. Ginn K., Gaajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions. *Front Oncol* 2012;2:114. doi: 10.3389/fonc.2012.00114.
13. Kohashi K., Oda Y. Oncogenic roles of *SMARCB1/INI1* and its deficient tumors. *Cancer Sci* 2017;108(4):547–52. doi: 10.1111/cas.13173.
14. Chi S., Zimmerman M., 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(3):385–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
15. Dufour C., Beaugrand A., Le Deley M., 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. *Cancer* 2011;118(15):3812–21. doi: 10.1002/ncr.26684.
16. Slavc I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A., Dieckmann K., Woehrer A., Peters C., Widhalm G., Dorfer Ch., 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.
17. Bartelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., Graf N., Dürken M., Gerss J., Hasselblatt M., Kortmann R., Teichert von Luettichau I., 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. 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.
18. Ostrom Q.T., de Blank P.M., Kruchko C., Petersen C.M., Liao P., Finlay J.L., Stearns D.S., Wolff J.E., Wolinsky Y., Letterio J.J., Barnholtz-Sloan J.S. Alex's Lemonade Stand Foundation infant and Childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2005;23(7):1491–9. doi: 10.1093/neuonc/nou327.
 19. Judkins A.R., Eberhart C.G., Wesseling P. Atypical teratoid/rhabdoid tumor. In: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of central nervous system. Lyon: IARC Press, 2007. Pp. 147–149.
 20. Buscariollo D.L., Pak 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(17):4212–9. doi: 10.1002/cncr.27373.
 21. Chen M.L., McComb J.G., Krieger M.D. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: management and outcomes. *Neurosurg Focus* 2005;18(6A):E8. PMID: 16048294.
 22. Warmuth-Metz M., Bison B., Dannemann-Stern E., Kortmann R., Rutkowski S., Pietsch T. CT and MRI imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *Neuroradiology* 2008;50(5):447–52. doi: 10.1007/s00234-008-0369-7.
 23. Meyers S., Khademian Z., Biegel J., Chuang S.H., Korones D.N., Zimmerman R.A. Primary Intracranial Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors of Infancy and Childhood: MRI Features and Patient Outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(5):962–71. PMID: 16687525.
 24. Biswas A., Julka K., Bakhshi S., Suri A., Rath G.K. Intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor: current management and a single institute experience of 15 patients from north India. *Acta Neurochirurgica* 2015;157(4):589–96. doi: 10.1007/s00701-015-2355-2.
 25. Cheng Y., Lirng J., Chang F., Guo W.Y., Teng M.M., Chang C.Y., Wong T.T., Ho D.M. Neuroradiological findings in atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Acta Radiol* 2005;46(1):89–96. PMID: 15841745.
 26. Meyers S., Wildenhain S., Chang J., Bourekas E.C., Beattie P.F., Korones D.N., Davis D., Pollack I.F., Zimmerman R.A. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast-enhanced MRI findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1757–65. PMID: 11039362.
 27. Gajjar A., Fouladi M., Walter A., Thompson S.J., Reardon D.A., Merchant T.E., Jenkins J.J., Liu A., Boyett J.M., Kun L.E., Heideman R.L. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:1825–8. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1825.
 28. Shalaby T., Achini F., Grotzer M. Targeting cerebrospinal fluid for discovery of brain cancer biomarkers. *J Cancer Metastasis Treat* 2016;2:176–87. doi: 10.20517/2394-4722.2016.12.
 29. Terterov S., Krieger M.D., Bowen I., McComb J.G. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:131–6. doi: 10.3171/2010.5.PEDS.09333.
 30. Sredni S., Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.
 31. Михайленко Д.С., Телешова М.В., Ефремов Г.Д., Алексеев Б.Я. Мутации гена *SMARCB1* в опухолях различной локализации. Альманах клинической медицины 2016;44(5):558–67. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567. [Mikhaylenko D.S., Teleshova M.V., Efremov G.D., Alekseev B.Ya. Mutations of the *SMARCB1* gene in human cancers. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2016;44(5):558–67. (In Russ.)].
 32. 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 tumor 'avant la lettre'—from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol* 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
 33. Johansson G., Andersson U., Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol* 2016;55(4):401–11. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107190.
 34. Kordes U., Gesk S., Frühwald M., Graf N., Leuschner I., Hasselblatt M., Jeibmann A., Oyen F., Peters O., Pietsch T., Siebert R., Schneppenheim R. Clinical and molecular features in patients with atypical teratoid rhabdoid tumor or malignant rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(2):176–81. doi: 10.1002/gcc.20729.
 35. Biegel J., Busse T., Weissman B. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(3):350–366. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
 36. Ammerlaan A., Arariu A., Hoben M., Baas F., Tijssen C., Teepen J., Wesseling P., Hulsebos T. Long-term survival and transmission of INI1-mutation via nonpenetrant males in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Br J Cancer* 2008;98(2):474–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604156.
 37. Frühwald M., Hasselblatt M., Wirth S., Köhler G., Schneppenheim R., Subero J.I., Siebert R., Kordes U., Jürgens H., Vormoor J. Non-linkage of familial rhabdoid tumors to *SMARCB1* implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):273–8. doi: 10.1002/pbc.20526.
 38. Kordes U., Bartelheim K., Modena P., Massimino M., Biassoni V., Reinhard H., Hasselblatt M., Schneppenheim R., Frühwald M.C. Favorable outcome of patients affected by rhabdoid tumors due to rhabdoid tumor predisposition syndrome (RTPS). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):919–21. doi: 10.1002/pbc.24793.
 39. 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., 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., Fufts 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., Larbcharoenub 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 tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(5):569–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70114-2.
 40. Birks D., Donson A., Patel P., 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(12):1296–307. doi: 10.1093/neuonc/nor140.
 41. Johann P., Erkek S., Zapatka M., Kerl K., Buchhalter I., Hovestadt V., Jones D.T.W., Sturm D., Herrmann C., Segura Wang 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(3):379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
 42. Chen Y., Wong T., Ho D., Huang P.I., Chang K.P., Shiau C.Y., Yen S.H. Impact of radiotherapy for pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1038–43. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.001.
 43. Di Rocco C., Massimi L. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: Surgery. Division of Pediatric Neurosurgery Catholic University, Medical School—Rome, Italy, 2015. Pp. 643–650. https://doi.org/10.1007/978-3-319-11274-9_40.
 44. Gupta N., Banerjee A., Haas-Kogan D. *Pediatric CNS Tumors*. 2nd edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Pp. 273–283.
 45. Кумирова Э.В., Желудкова О.Г., Бородина И.Д., Горбатов С.В., Лившиц М.И., Попов В.Е., Коршунов А.Г., Меликян А.Г., Кушель Ю.В., Озерова В.И., Озеров С.С., Горельшев С.К., Щербенко О.И., Зелинская Н.И., Полушкина О.Б., Говорина Е.В., Холодов Б.В., Тарасова Е.М., Купцова Е.В., Привалова Л.П., Карелин А.Ф., Шаммасов Р.З., Гришина Е.Н., Стремнева О.В., Белогорова М.Б., Шац Л.И., Мушинская М.В., Павлова Е.В., Мазеркина Н.А., Румянцев А.Г. Результаты лечения редких эмбриональных опухолей ЦНС у детей. *Педиатрия* 2008;87(4):64–8. [Kumirova E.V., Zheludkova O.G., Borodina I.D., Gorbatykh S.V., Livshits M.I., Popov V.E., Korshunov A.G., Melikyan A.G., Kushel Yu.V., Ozerova V.I., Ozerov S.S., Gorelyshev S.K., Shcherbenko O.I., Zelinskaya N.I., Polushkina O.B., Govorina E.V., Kholodov B.V., Tarasova E.M., Kuptsova E.V., Privalova L.P., Karelin A.F., Shammasov R.Z., Grishina E.N., Stremneva O.V., Belogurova M.B., Schatz L.I., MUSHINSKAYA M.V., Pavlova E.V., Mazerkina N.A., RUMYANTSEV A.G. Results of treatment of rare CNS embryonic tumors in children. *Pediatriya = Pediatrics* 2008;87(4):64–68. (In Russ.)].

46. Желудкова О.Г., Коршунов А.Г., Русанова М.Г., Бородина И.Д., Горбатых С.В., Меликян А.Г., Горелышев С.К., Щербенко О.И., Зелинская Н.И., Озерова В.И. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у детей. Материалы конференции. Сибирский онкологический журнал 2006;45–6. [Zheludkova O.G., Korshunov A.G., Rusanova M.G., Borodina I.D., Gorbatykh S.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Shcherbenko O.I., Zelinskaya N.I., Ozerova V.I. Atypical teratoid-rhabdoid tumor of the central nervous system in children. Conference proceedings. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncology Journal 2006;45–6. (In Russ.)].
47. Geyer J., Sposto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., Broxson E., Donahue B., Finlay J.L., Goldwein J.W., Heier L.A., Johnson D., Mazewski C., Miller D.C., Packer R., Puccetti D., Radcliffe J., Tao M.L., Shiminski-Maher T. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.
48. Cohen B., Geyer J., Miller D., Curran J.G., Zhou T., Holmes E., Ingles S.A., Dunkel L.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(1):31–46. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.019.
49. Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and an Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00653068>.
50. Fagioli F., Biasin E., Mastrodicasa L., Sandri A., Ferrero I., Berger M., Vassallo E., Madon E. High-dose Thiotepa and Etoposide in Children with poor-prognosis brain tumors. *Cancer* 2004;100(10):2215–21. doi: 10.1002/cncr.20227.
51. Athale U., Duckworth J., Odame I., Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):651–63. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b258a9.
52. Duffner P., Horowitz M.E., Krischer J.P., Friedman H.S., Burger P.C., Cohen M.E., Sanford R.A., Mulhern R.K., James H.E., Freeman C.R., Seidel F.G., Kun L.E. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725–31. doi: 10.1056/NEJM199306173282401.
53. Gardner S., Asgharzadeh A., Green B., 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(2):235–40. doi: 10.1002/pbc.21578.
54. 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(1):95–101. doi: 10.1002/pbc.24648.
55. Benesch M., Bartelheim K., Fleischhack G., Gruhn B., Schlegel P.G., Witt O., Stachel K.D., Hauch H., Urban C., Quehenberger F., Massimino M., Pietsch T., Hasselblatt M., Giangaspero F., Kordes U., Schneppenheim R., Hauser P., Klingebiel T., Frühwald M.C. High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Bone Marrow Transplant* 2014;49(3):370–5. doi: 10.1038/bmt.2013.208.
56. Maritaz C., Lemare F., Laplanche A., Demirdjian S., Valteau-Couanet D., Dufour C. High-dose thiotepa-related neurotoxicity and the role of tramadol in children. *BMC Cancer* 2018;18(177):1–9. doi: 10.1186/s12885-018-4090-6.
57. Heideman R., Packer R., Reaman G., Allen J.C., Lange B., Horowitz M.E., Steinberg S.M., Gillespie A., Kovnar E.H., Balis F.M. A Phase II Evaluation of Thiotepa in Pediatric Central Nervous System Malignancies. *Child Cancer* 1993;72(1):271–5.
58. Nicolaidis 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.
59. Fidani P., De Ioris M., Serra A., De Sio L., Ilari I., Cozza R., Boldrini R., Milano G.M., Garrè M.L., Donfrancesco A. A multimodal strategy based on surgery, radiotherapy, ICE regimen and high dose chemotherapy in atypical teratoid/rhabdoid tumours: a single institution experience. *J Neurooncol* 2009;92(2):177–83. doi: 10.1007/s11060-008-9750-y.
60. Park E., Sung K., Baek H., 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: 10.3346/jkms.2012.27.2.135.
61. Poplack D., Bleyer W., Horowitz M. Pharmacology of antineoplastic agents in cerebrospinal fluid. New York: Plenum Press, 1980.
62. Kerr J., Berg S., Blandy S. Intrathecal chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37(3):227–36. PMID: 11248578.
63. Chrzanowska E.K., Bartoszewska J., Drogosiewicz M., Kwiatkowski S., Skowronski-Gardas A. The importance of radiotherapy in paediatric atypical teratoid rhabdoid tumour of the brain. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2009;14(2):53–7. doi: 10.1016/S1507-1367(10)60022-3.
64. Seeringer A., Bartelheim K., Kerl K., Hasselblatt M., Leuschner I., Rutkowski S., Timmermann B., Kortmann R.D., Koscielniak E., Schneppenheim R., Warmuth-Metz M., Gerß J., Siebert B., Graf N., Boos J., Frühwald M.C. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors – experience of the EU-RHAB registry. *Klin Padiatr* 2014;226:143–8. doi: 10.1055/s-0034-1368719.
65. Spiegler B., Bouffet E., Greenberg M., Rutka J.T., Mabbott D.J. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004;22(4):706–13. doi: 10.1200/JCO.2004.05.186.
66. Kralik S.F., Ho C.Y., Finke W., Buchsbaum J.C., Haskins C.P., Shih C.S. Radiation necrosis in pediatric patients with brain tumors treated with proton radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(8):1572–8. doi: 10.3174/ajnr.A4333.
67. Christopherson K., Rotondo R., Bradley J., Pincus D.W., Wynn T.T., Fort J.A., Morris C.G., Mendenhall N.P., Marcus R.B., Indelicato D.J. Late toxicity following craniopinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol* 2014;53(4):471–80. doi: 10.3109/0284186X.2013.862596.
68. Chiou S., Kao C., Chen Y., Chien C.S., Hung S.C., Lo J.F., Chen Y.J., Ku H.H., Hsu M.T., Wong T.T. Identification of CD133-Positive Radioresistant Cells in Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. *PLoS One* 2008;3(5):e2090. doi: 10.1371/journal.pone.0002090.
69. Yock T., Bhat S., Szymonifka J., Yeap B.Y., Delahaye J., Donaldson S.S., MacDonald S.M., Pulsifer M.B., Hill K.S., DeLaney T.F., Ebb D., Huang M., Tarbell N.J., Fisher P.G., Kuhlthau K.A. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumors survivors. *Radiother Oncol* 2014;113(1):89–94. doi: 10.1016/j.radonc.2014.08.017.
70. De Amorim Bernstein K., Sethi R., Trofimov A., Zeng C., Fullerton B., Yeap B.Y., Ebb D., Tarbell N.J., Yock T.I., MacDonald S.M. Early clinical outcomes using proton radiation for children with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):114–20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.004.
71. Davanzo J., Greiner R., Barbour M., Rizk E. Radiation Necrosis Following Proton Beam Therapy in the Pediatric Population: a Case Series. *Cureus* 2017;9(10):e1785. DOI 10.7759/cureus.1785.
72. Berland M., Padovani L., Rome A., Pech-Gourg G., Figarella-Branger D., André N. Sustained Complete Response to Metronomic Chemotherapy in a Child with Refractory Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor: A Case Report. *Front Pharmacol* 2017;8:1–4. doi: 10.3389/fphar.2017.00792.
73. Wetmore C., Boyett J., Li S., Lin T., Bendal A., Gajjar A., Orr B.A. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro Oncol* 2015;17(6):882–8. doi: 10.1093/neuonc/nov017.
74. Nemes K., Bens S., Bourdeaut F., Hasselblatt M., Kool M., Johann P., Kordes U., Schneppenheim R., Siebert R., Frühwald M.C. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469816/>.

Статья поступила в редакцию: 08.05.2018. Принята в печать: 17.06.2018.

Article was received by the editorial staff: 08.05.2018. Accepted for publication: 17.06.2018.