

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль: обзор современных методов диагностики и терапии

Ж.С. Супик, Л.И. Папуша, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Супик Жанна Сергеевна, врач-детский онколог боксированного отделения гематологии/онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhannasupik@gmail.com

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО), редкая опухоль центральной нервной системы с агрессивным течением, составляет 1–2% всех опухолей головного и спинного мозга в детском возрасте. Генетический признак АТРО – инактивирующие мутации в последовательности ДНК генов, кодирующих элементы функционального ядра комплекса ремоделирования хроматина *SWI/SNF*, который регулирует экспрессию многих генов. При рабдоидных опухолях наиболее часто выявляют мутации и делеции в гене *SMARCB1*, локализованном на длинном плече 22 хромосомы (22q11.23). Наличие герминальных мутаций в гене *SMARCB1* говорит о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа (*RTPS1*); если поврежден ген *SMARCA4* – о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 2-го типа (*RTPS2*). Стандарты терапии пациентов с АТРО не определены, показатели выживаемости детей остаются очень низкими, однако в последние годы они несколько улучшились в связи с внедрением современных мультимодальных протоколов терапии. В статье представлены обзор существующих методов диагностики и лечения АТРО, а также новые подходы к исследованию молекулярно-генетических причин клинической гетерогенности данной опухоли.

Ключевые слова: атипичная тератоид-рабдоидная опухоль, *SMARCB1*, *SMARCA4*, синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям, дети, протокол терапии

Супик Ж.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 120–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-120-126

© 2018 by NMRC PHOI

Atypical teratoid rhabdoid tumor: review of literature

Z.S. Supik, L.I. Papusha, A.Y. Drui, L.A. Yasko, A.I. Karachunskiy

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Jeanne S. Supik, MD, Pediatric oncologist, Department of pediatric hematology, oncology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: zhannasupik@gmail.com

Atypical teratoid-rhabdoid tumor (AT/RT) is a rare and aggressive malignant tumor of central nervous system (CNS), comprises approximately 1–2% of all pediatric brain tumors. Genetic feature of AT/RT are inactivating mutations in the DNA sequence of genes encoding the core elements of the chromatin remodeling complex *SWI/SNF*. The vast majority of rhabdoid tumors present with a loss of function in the *SMARCB1* gene, which localizes on the long arm of 22 chromosomes (22q11.23). When the germline mutation occurs in the *SMARCB1* gene, the syndrome is called *RTPS1*, and when the mutation occurs in the *SMARCA4* gene it is called *RTPS2*. The standards of therapy for patients with AT/RT are not currently defined and the survival remains very low, but, after the introduction of modern multimodal therapy protocols, have slightly improved in the last years. The article presents an overview of existing methods for the diagnosis and treatment of AT/RT, as well as new approaches to the investigation of the molecular genetic causes of the clinical heterogeneity of this tumor.

Key words: atypical teratoid rhabdoid tumor, *SMARCB1*, *SMARCA4*, rhabdoid predisposition syndrome, children, treatment protocol

Supik Z.S., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 120–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-120-126

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО) – редкая опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с агрессивным течением, которая составляет 1–2% всех опухолей головного и спинного мозга в детском возрасте. В структуре заболеваемости детей первого года жизни доля АТРО – 40–50% всех эмбриональных опухолей ЦНС [1]. Медиана дебюта заболевания – 18 мес. Частота встречаемости уменьшается с возрастом: 8,1 – на 1 млн у детей младше 12 мес.; 2,2 – у детей в возрасте 1–4 лет; 0,6 – у детей 5–9 лет и крайне редко у детей старше 9 лет. Мальчики болеют несколько чаще девочек – 1,5:1,3 [1–3].

Рабдоидные опухоли локализуются в центральной и периферической нервных системах, почках, мягких тканях головы и шеи, паравerteбральных мышцах, печени, средостении, забрюшинном пространстве, мочевом пузыре, малом тазу, сердце, мошонке и подкожной жировой клетчатке [4–6]. Возможно также наличие одновременно двух и более локализаций, что часто встречается при синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям, обусловленным герминальными мутациями в гене *SMARCB1* (*Rhabdoid predisposition syndrome 1*, OMIM 609322) [7].

Показатели выживаемости детей с АТРО очень низкие, но в последние годы в связи с внедрением

современных мультимодальных протоколов терапии несколько улучшились. Однако стандарты терапии на сегодняшний день не определены.

В 1978 году *J.B. Beckwith* и *N.F. Palmer* [8] впервые описали злокачественную рабдоидную опухоль, морфологически отличную от опухоли Вильмса. Последующие исследования признали атипичную тератоид-рабдоидную опухоль ЦНС в качестве аналога рабдоидной опухоли почки и мягких тканей [9].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2000 году включила АТРО в морфологическую классификацию опухолей ЦНС [10]. Сочетание экспрессии маркеров мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки (*Vimentin*, *EMA*, *pancytokeratin*) при обязательном отсутствии экспрессии белка *INI1* – необходимое условие для диагностики АТРО [11]. Если опухоль имеет морфологические особенности АТРО без характерных генетических изменений, то согласно последней классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 года такая опухоль характеризуется как эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными признаками. Таким образом, диагноз АТРО может быть выставлен только после подтверждения инактивирующих аберраций *SMARCB1*.

Генетика

Несмотря на крайне злокачественный характер АТРО, эти опухоли характеризуются малым количеством соматических мутаций и аномалий числа копий генов [12]. Генетический признак АТРО – инактивирующие мутации в последовательности ДНК-генов, кодирующих элементы функционального ядра комплекса ремоделирования хроматина *SWI/SNF*, который регулирует экспрессию многих генов. При рабдоидных опухолях наиболее часто выявляют мутации и делеции в гене *SMARCB1*, локализованном на длинном плече 22 хромосомы (22q11.23). Они присутствуют более чем в 90% случаев этого заболевания, являясь драйверным событием в онкогенезе АТРО [13, 14]. Наряду с биаллельными мутациями в гене *SMARCB1* инактивирующие мутации в генах других компонентов функционального ядра комплекса *SWI/SNF* – *SMARCA4* (*BRG1*, второй по частоте), *PBRM1*, *ARID1A* – соответствуют «двухударной» модели канцерогенеза, приводя к полной утрате функций комплекса ремоделирования хроматина, нарушая экспрессию большого числа генов. Пациенты с АТРО, в которых были отмечены мутации в *SMARCA4*, имели более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентами с мутациями в *SMARCB1* [15].

Образец опухоли с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом АТРО должен быть протестирован на наличие соматических мутаций в вышеуказанных генах. Согласно рекомен-

дациям регистра EU-RHAB, рутинный генетический анализ мутаций следует проводить последовательно: в том случае, если с помощью секвенирования по Сенгеру или методом MLPA были выявлены соматические мутации или делеции в генах *SMARCB1* или *SMARCA4* в клетках опухоли, следующий этап анализа заключается в поиске герминальных мутаций для определения синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям. Если у пациента имеют место множественные первичные опухоли, в семье наблюдались случаи этого заболевания или этому пациенту менее 2 лет, то скрининговый анализ соматических и герминальных мутаций рекомендуется проводить параллельно. Наличие герминальных мутаций в гене *SMARCB1* говорит о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа (*RTPS1*) (OMIM № 609322), повреждение гена *SMARCA4* – о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 2-го типа (*RTPS2*) (OMIM № 613325) [16]. В том случае если установлен синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям, рекомендуется генетическое консультирование членов семьи пациента. Герминальные мутации в гене *SMARCB1* обнаруживают в 30–35% случаев; большая часть из этих аберраций возникает *de novo* и характерна для возраста детей от рождения до 5 лет.

Несмотря на то что в целом АТРО имеет неблагоприятный прогноз, в современных исследованиях выявлены группы пациентов с более высокими показателями выживаемости, что указывает на гетерогенность данного типа опухоли.

В исследовании *P.D. Johann* и *соавт.* [17] с учетом профиля метилирования ДНК выделены три молекулярные подгруппы АТРО – *ATRT-TYR*, *ATRT-SHN* и *ATRT-MYC*, дополнительно подтвержденные с помощью анализа экспрессии матричной РНК (мРНК). Названия подгрупп ассоциированы с доминирующими внутриклеточными сигнальными путями и гиперэкспрессированными белками: *ATRT-TYR* (*MITF*, *TYR*, *DCT*), *ATRT-SHN* (*SHN*, *NOTCH*), *ATRT-MYC* (*MYC*). Подгруппа *ATRT-TYR* включает примерно одну треть описанных случаев. Большинство пациентов, вошедших в эту подгруппу, были в возрасте от 0 до 1 года, и у них выявили потерю длинного плеча 22 хромосомы (22q loss). Медиана показателя общей выживаемости (ОВ) составила 37 мес.

M. Hasselblatt и *соавт.* [18–20] в 2015 году описали опухоль *CRINET* (*cribiform neuroepithelial tumor*), которая также встречается у детей младшего возраста и обладает геномными и эпигенетическими характеристиками, похожими на *ATRT-TYR*. Данная опухоль имеет более высокие показатели выживаемости (медиана ОВ – 53 мес.) и может быть дифференцирована от АТРО только гистологически и иммуногистохимически. Возраст пациентов,

вошедших в ATRT-SHH подгруппу, преимущественно были менее 2 лет, а у трети пациентов – от 2 до 5 лет. Медиана ОВ в этой подгруппе составила 16 мес., а в подгруппе ATRT-МУС – 13 мес. Большинство пациентов, вошедших в эту подгруппу, были в возрасте до 5 лет. Основной механизм инактивации *SMARCB1* в подгруппе ATRT-МУС – делеции отдельных экзонов гена (фокальные делеции).

В работе *J. Torchia* и соавт. (2015) [21] выделены две подгруппы АТРО, коррелирующие не только с анатомическим расположением опухоли, но и с клиническими особенностями. Экспрессия гена *ASCL1*, участвующего в активации сигнального пути *NOTCH*, была обнаружена в первой подгруппе, которая характеризовалась супратенториальным расположением опухоли и более высоким показателем 5-летней ОВ, даже в условиях отсутствия лучевой терапии (34 и 9% для *ASCL1*-положительных и *ASCL1*-отрицательных опухолей соответственно). Спустя год *J. Torchia* с соавт. [22] опубликовали новое исследование, в котором проведен генетический и эпигенетический анализ 191 случая АТРО. Было обнаружено, что дифференциальное метилирование *PDGFRB*-ассоциированного энхансера придает специфическую чувствительность *ASCL1*-негативным клеткам АТРО к дазатинибу и nilотинибу. Таким образом, можно предположить, что в будущем при проведении клинических исследований данные препараты могут показать свою эффективность.

Хирургия

Отсутствие резидуальной болезни – значимый прогностический фактор для пациентов с АТРО. Исследования *J.M. Hilden* и соавт. [3] показали, что только у 4 из 22 детей с неполной резекцией опухоли не было отмечено прогрессии заболевания (21,5–96 мес. с момента постановки диагноза).

Метаанализ, проведенный *U.H. Athale* [23], *S.N. Chi* [24] и *L. Lafay-Cousin* [25] с соавт., показал более высокую выживаемость пациентов с тотальной резекцией опухоли: средняя продолжительность их жизни составила 19 мес., а в случаях частичной резекции – 14,6; двухлетняя ОВ – $60 \pm 12,6\%$ и $21,7 \pm 8,5\%$, соответственно. Однако известны немногочисленные случаи длительной выживаемости пациентов без радикальной операции при использовании агрессивных мультимодальных режимов терапии [24, 26].

Лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) – важный компонент лечения больных с АТРО, однако применение ее у детей младше 3 лет ограничено в связи с высоким риском нейрокогнитивных расстройств, эндокринологических нарушений и развитием вторичных опухолей.

Исследование *Childrens Cancer Group Study* (CCG-9921) сообщает об уменьшении в 1,5 раза смертности от прогрессии заболевания у детей младшего возраста, если они получали лучевую терапию (АТРТ, $n = 28$). По данным *J.R. Geyer* и соавт. [27], 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с АТРО составляет всего $14 \pm 7\%$.

L. Lafay-Cousin и соавт. [25] ретроспективно (1995–2007) провели анализ показателей 50 пациентов и выявили, что ЛТ на любом этапе лечения значительно влияет на выживаемость (при наличии ЛТ медиана выживаемости – 17,8 мес.; при ее отсутствии – 14 мес.). При изучении выживаемости, эпидемиологии и анализе конечных результатов лечения у 144 пациентов (1973–2008 годы) *D.L. Buscariollo* и соавт. [28] подтвердили эффективность облучения в качестве первой линии терапии.

Высокий риск развития лейкоэнцефалопатий и лучевых некрозов отмечен у детей младшего возраста, особенно получавших интравентрикулярную терапию метотрексатом. Остается актуальным вопрос: можно ли отложить ЛТ или заменить ее другими терапевтическими опциями, например, высокодозной химиотерапией с поддержкой аутологичными стволовыми клетками [29]? Так, по данным Канадского регистра (*Canadian Paediatric Brain Tumor Consortium*) [25], где зарегистрированы 50 детей с АТРО, 6 из 12 выживших никогда не получали ЛТ.

В последнее время наблюдается значительный интерес к использованию протонной ЛТ в лечении пациентов с опухолями ЦНС, в том числе с АТРО. Преимущество протонной терапии перед стандартной ЛТ состоит в том, что протоны осуществляют более точную доставку излучения к опухолевым клеткам при минимальном воздействии на окружающие здоровые ткани. *K. Bernstein* и соавт. [30] оценивали ранние клинические результаты с использованием послеоперационного протонного излучения у 10 пациентов с АТРО. Трехмерную конформную протонную терапию в средней дозе 50,4 Гр применяли у 10 пациентов; 9 из них выжили без признаков прогрессии заболевания (медиана наблюдения – 27,3 мес.), при этом ни у одного из них не было выраженной радиотоксичности.

В центре *MD Anderson* [31] анализировали показатели 31 пациента с АТРО после облучения протонами: медиана БСВ составила 20,8 мес., ОВ – 34,3 мес. В исследовании *D.C. Weber* [32] 2-летние показатели ОВ и БСВ составили 64,6 и 66%. При этом острая токсичность была не выше 2-й степени, а 2-летняя выживаемость без проявлений токсичности – 90%. Таким образом, снижения качества жизни отмечено не было.

Сравнительный анализ основных протоколов терапии

На данный момент существуют два основных протокола для лечения АТРО – *Rhabdoid 2007* и АТРО 2006.

Протокол *Rhabdoid 2007* разработан немецкой группой авторов для лечения рабдоидных опухолей ЦНС, почек и мягких тканей. Пациентов по протоколу рандомизируют на два рукава терапии – стандартные схемы и проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с поддержкой аутологичными стволовыми клетками (аутоТГСК).

Куммулятивная доза доксорубицина при проведении стандартных блоков – 225 мг, при ВДХТ – 150 мг. Протокол предполагает от 2 до 9 интравентрикулярных введений метотрексата. Лучевую терапию проводят у детей старше 18 мес. При локализованной опухоли и отсутствии метастазов суммарная очаговая доза облучения (СОД) составляет 54 Гр на ложе удаленной опухоли. Пациенты в возрасте от 18 до 36 мес. с наличием метастазов получают локально 54,6 Гр и краниоспинальное облучение (КСО) в дозе 24 Гр; пациенты старше 3 лет – 55 Гр локально и КСО в дозе 35,2 Гр.

Второй общепринятый протокол – модифицированная версия протокола IRS III, разработанная в 2006 году американской группой авторов из института Дана–Фарбер и получившая в России название АТРО 2006 (NCT 00084838). Использование кардио-

протекторов (кардиоксан) в этом протоколе позволило увеличить суммарную дозу доксорубицина до 480 мг/м². Предполагаются также 11 интратекальных введений триплета (метотрексат, цитозар, гидрокортизон) до и после проведения ЛТ с альтернирующим введением – интратекально и интравентрикулярно. Проведение ЛТ локально в дозе 54 Гр возможно, если ребенку более 18 мес. Для детей старше 3 лет с наличием метастазов доза составляет 54 Гр локально + КСО 36 Гр + буст на метастазы до 44 Гр. Однако для детей младше 3 лет с распространенной стадией заболевания режимы лучевой и химиотерапии не предусмотрены. Сравнение режимов терапии представлено в *таблице*.

Таким образом, показатели выживаемости при использовании обоих протоколов терапии остаются неудовлетворительными. При использовании АТРО 2006 показатели несколько выше за счет интенсификации терапии, однако уровень токсичности увеличивается за счет высокого риска повреждения миокарда (кумулятивная доза антрациклинов) и нейротоксичности (интравентрикулярная терапия после ЛТ).

Химиотерапия

О первых успехах при применении терапии АТРО сообщил *T.A. Olson* [33] в 1995 году: продолжительность жизни у 3 пациентов составила более 5 лет. В данном случае был использован протокол IRS III; все пациенты получили ЛТ, интравентрикулярную

Таблица
Сравнение протоколов *Rhabdoid 2007* и АТРО 2006

Показатель	<i>Rhabdoid 2007</i>	АТРО 2006
Возраст	Не предусмотрен режим для детей младше 18 мес. с М+ стадией	Не предусмотрен режим для детей младше 36 мес. с М+ стадией
Антрациклины (суммарная доза)	Стандартный – 225 мг с ВДХТ – 150 мг	480 мг (360 мг при условии проведения КСО)
Интравентрикулярная терапия	Метотрексат до ЛТ: от 2 до 9 введений	Метотрексат + цитозар + гидрокортизон 11 введений
Лучевая терапия: доза локальной доза КСО	У детей старше 18 мес. 54–54,6 Гр 24–35,2 Гр	У детей старше 3 лет 54 Гр 36 Гр
ВДХТ с поддержкой аутоТГСК	Режим кондиционирования: карбоплатин + тиотепа	Не предусмотрено
Выживаемость	6-летняя ОВ – 46% ± 0,10% 6-летняя БСВ – 45% ± 0,09 %	2-летняя ОВ – 70% 2-летняя БСВ – 53%

терапию (метотрексат, цитозар, гидрокортизон), а также химиотерапию с включением антрациклинов. В дальнейшем эта схема стала основой для терапии, предусмотренной в рамках протокола АТРО 2006.

По данным *L. Lafay-Cousin и соавт.* [25], 18 пациентов (45% общего количества) получили высокодозную химиотерапию с поддержкой аутологичными стволовыми клетками. В качестве основного режима кондиционирования использовали высокие дозы карбоплатина и тиотепа. Показатель 2-летней ОВ пациентов, получивших аутоТГСК, составил $47,9 \pm 12,1\%$, а у пациентов, получивших стандартные режимы терапии ($n = 22$), этот показатель были значительно ниже – $27,3 \pm 9,5\%$.

E.S. Park и соавт. [34] описали 9 пациентов в возрасте менее 3 лет: у 6 из них была проведена тандемная аутоТГСК с режимами кондиционирования: карбоплатин, этопозид, тиотепа при первом кондиционировании и циклофосфамид с мелфаланом – при втором. Пять выживших пациентов получили тандемную аутоТГСК и ЛТ; 3-летняя ОВ составила $53,3 \pm 17,3\%$.

По данным австрийских исследователей [35], 10 пациентов с АТРО (5 из них – младше 3 лет) получили мультимодальную терапию с использованием трех 9-недельных курсов с включением доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, ифосфамида, цисплатина, этопозиды, высокодозного метотрексата, с интратекальным введением липосомального цитарабина и этопозиды и последующим проведением аутоТГСК (кондиционирование – тиотепа, карбоплатин, этопозид) и локальной ЛТ. Показатели 5-летней ОВ и БСВ составили 100% и $88,9 \pm 10,5\%$ соответственно. Однако эти результаты не получили подтверждения при проведении мультицентровых исследований.

Children's Oncology Group с 2008 года проводит клиническое исследование (NCT00653068) с использованием индукционной химиотерапии с высокодозным метотрексатом, локальной ЛТ у детей старше 6 мес., а также трех циклов высокодозной химиотерапии с режимом кондиционирования – тиотепа + карбоплатин и поддержкой аутологичными стволовыми клетками.

Таргетная терапия

Aurora киназа А – одна из многочисленных мишеней *SWI/SNF*, который подавляет ее экспрессию, следовательно, потеря гена *SMARCB1* в клетках опухоли приводит к ненормальной, повышенной экспрессии гена *AURKA*. Доклинические исследования, продемонстрировавшие эффективность ингибиторов *Aurora* киназы А против клеток АТРО, легли в основу их применения.

C. Wetmore и соавт. [36] продемонстрировали обнадеживающие результаты клинического исполь-

зования алисертиба (*Alisertib*, MLN8237, *Takeda*) в качестве монотерапии у 4 детей с рефрактерным течением АТРО. В этом исследовании пациенты получали алисертиб в дозе 80 мг/м^2 (для жидких форм препарата – 60 мг/м^2) *per os* в течение 7 дней с последующим 14-дневным интервалом. Оценку ответа на терапию проводили по данным МРТ ЦНС и цитологического исследования ликвора. У всех 4 пациентов была зафиксирована стабилизация болезни и/или регрессия после трех курсов алисертиба. На момент публикации статьи у 2 из 4 пациентов отмечена стабилизация болезни на протяжении 1 года (18 курсов алисертиба) и 2 лет (31 курс). Умеренная гематологическая токсичность и алопеция наблюдалась у всех пациентов. В госпитале *St. Jude* проводится исследование эффективности алисертиба в сочетании с химиолучевой терапией у пациентов с первично выявленной АТРО, а также эффективности монотерапии алисертибом у пациентов с рефрактерным течением АТРО (NCT02114229).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль – редкая опухоль центральной нервной системы, для которой характерны высокоагрессивное, а часто первичнорезистентное течение, плохой ответ на стандартные режимы терапии и неблагоприятный прогноз, особенно у пациентов младше 3 лет. Применение интенсивных мультимодальных протоколов терапии позволило несколько улучшить прогноз для пациентов с АТРО. До настоящего времени любые комбинации стандартных методов и интенсификация режимов терапии не приводили к значимому улучшению показателей выживаемости. Молекулярный базис клинической гетерогенности, наблюдаемой у пациентов с АТРО, остается неясным. Недавно проведенные исследования, основанные на анализе генетических и эпигенетических механизмов внутриклеточной регуляции сигнальных патологических путей онкогенеза, открывают большие перспективы для дальнейшего поиска и применения таргетной терапии в будущем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Supik Z.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4089-8284>

Papusha L.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Druj A.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Karachunskiy A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Ostrom Q.T., de Blank P.M., Kruchko C., Petersen C.M., Liao P., Finlay J.L., et al. 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* 2015; 16 (Suppl 10): x1–x36.
- Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., et al. 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.
- Hilden J.M., Meerbaum S., Burger P., Finlay J., Janss A., Scheithauer B.W., et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14): 2877–84.
- Seeringer A., Bartelheim K., Kerl K., Hasselblatt M., Leuschner I., Rutkowski S., et al. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors – experience of the EURHAB registry. *Klin Padiatr* 2014; 226 (3): 143–8.
- Bourdeaut F., Freneaux P., Thuille B., Bergeron C., Laurence V., Brugières L., et al. Extra-renal non-cerebral rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (3): 363–8.
- Rizzo D., Freneaux P., Brisse H., Louvrier C., Lequin D., Nicolas A., et al. SMARCB1 deficiency in tumors from the peripheral nervous system: a link between schwannomas and rhabdoid tumors? *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (7): 964–72.
- Seeringer A., Reinhard H., Hasselblatt M., Schneppenheim R., Siebert R., Bartelheim K., et al. Synchronous congenital malignant rhabdoid tumor of the orbit and atypical teratoid/rhabdoid tumor – feasibility and efficacy of multimodal therapy in a long-term survivor. *Cancer Genet* 2014; 207 (9): 429–33.
- Beckwith J.B., Palmer N.F. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41 (5): 1937–48.
- Rorke L.B., Packer R.J., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 1996; 85 (1): 56–65.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007, Aug; 114 (2): 97–109.
- Judkins A.R., Eberhart C.G., Wesseling P. Atypical teratoid/ rhabdoid tumor. In: World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of central nervous system. Lyon: IARC Press 2007; 147–9.
- Lee R.S., Stewart C., Carter S.L., Ambrogio L., Cibulskis K., Sougnez C., et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2983–8.
- Biegel J.A., Zhou J.Y., Rorke L.B., Stenstrom C., Wainwright L.M., Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999; 59: 74–9.
- Versteeg I., Sevenet N., Lange J., Rousseau-Merck M.F., Ambros P., Handgretinger R., et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive pediatric cancer. *Nature* 1998; 394: 203–6.
- Hasselblatt M., Nagel I., Oyen F., Bartelheim K., Russell R.B., Schüller U., et al. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumors are associated with inherited germline alterations and poor prognosis. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 453–6.
- Simone T.S., Tomita T. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2015; 18, 49–58.
- Johann P.D., Erkek S., Zapatka M., Kerl K. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell* 2016 Mar 14; 29 (3): 379–93.
- Hasselblatt M., Oyen F., Gesk S., Kordes U., Wrede B., Bergmann M., et al. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a nonrhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68 (12): 1249–55.
- Schneppenheim R., Fruhwald M.C., Gesk S., Hasselblatt M., Jeibmann A., Kordes U., et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet* 2010; 86 (2): 279–84.
- Hasselblatt M., Thomas C., Hovestadt V., Johann P., Frühwald M., Kool M., et al. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome. *Neuro Oncol* 2016 Jun; 18 (Suppl 3).
- Torchia J., Picard D., Lafay-Cousin L., Hawkins C.E., Kim S.K., Letourneau L., et al. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumours in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol* 2015; 165: 569–82.
- Torchia J., Golbourn B., Feng S., Ho K.C., Sin-Chan P., Vasiljevic A., et al. Integrated (epi)-Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors. *Cancer Cell* 2016 Dec 12; 30 (6): 891–908.
- Athale U.H., Duckworth J., Odame I., Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31 (9): 651–63.
- Chi S.N., Zimmerman M.A., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 385–9.

25. Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., et al. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer* 2012; 48 (3): 353–9.
26. Finkelstein-Shechter T., Gassas A., Mabbott D., Huang A., Bartels U., Tabori U., et al. Atypical teratoid or rhabdoid tumors: improved outcome with high-dose chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32 (5): e182–e186.
27. Geyer J.R., Sposto R., Jennings M., Boyett J.M., Axtell R.A., Breiger D., et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7621–31.
28. Buscariollo D.L., Park H.S., Roberts K.B., Yu J.B. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer* 2012; 118 (17): 4212–9.
29. 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.
30. De Amorim Bernstein K., Sethi R., Trofimov A., Zeng C., Fullerton B., Yeap B.Y., et al. 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.
31. McGovern S.L., Okcu M.F., Munsell M.F., Kumbalasseriyil N., Grosshans D.R., McAleer M.F., et al. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90 (5): 1143–52.
32. Weber D.C., Ares C., Malyapa R., Albertini F., Calaminus G., Kliebsch U., et al. Tumor control and QoL outcomes of very young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor treated with focal only chemo-radiation therapy using pencil beam scanning proton therapy. *J Neurooncol* 2015; 121 (2): 389–97.
33. Olson T.A., Bayar E., Kosnik E., Hamoudi A.B., Klopfenstein K.J., Pieters R.S., et al. Successful treatment of disseminated central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17 (1): 71–5.
34. Park E.S., Sung K.W., Baek H.J., Park K.D., Park H.J., Won S.C., et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Korean Med Sci* 2012; 27 (2): 135–40.
35. Slavic I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A.A., et al. 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.
36. Wetmore C., Boyett J., Li S., Lin T., Bendel A., Gajjar A., et al. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro Oncol* 2015; 17(6): 882–8.