

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 30.09.2020  
Принята к печати 10.11.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-88-93

# Экспрессия WT1 в рабдоидных опухолях почки: результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований

А.М. Митрофанова, А.Е. Друй, А.С. Шарлай, Д.М. Коновалов

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

**Контактная информация:**  
Коновалов Дмитрий Михайлович,  
канд. мед. наук, заведующий  
патологоанатомическим отделением  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: dmk\_nadff@mail.ru

Рабдоидная опухоль почки (РОП) на данный момент является одним из самых злокачественных и агрессивных новообразований данной локализации у детей. Иммуногистохимические исследования говорят о коэкспрессии мезенхимальных и эпителиальных маркеров при тотальном отсутствии экспрессии белка INI1. Цель работы: определить частоту экспрессии WT1 в РОП с использованием антител 3 разных клонов и исследовать состояние гена WT1. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследуемую группу составили 28 пациентов с РОП в период с 2006 по 2019 г. Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами к Vimentin, panCK, CK19, EMA, INI1, CD34 и WT1 (клоны: Polyclonal, WT49, 6F-H2). Дополнительно для выявления генетических aberrаций, имеющих значение в патогенезе РОП, на доступном материале ( $n = 15$ ) были проведены исследования методами множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA) и высокопроизводительного секвенирования кастомизированной панели генов (NGS). Все опухоли имели типичную рабдоидную морфологию, коэкспрессировали эпителиальные и мезенхимальные маркеры, тотальная утрата ядерной экспрессии INI1 выявлена во всем исследованном опухолевом материале. Экспрессия WT1 (WT49 и Polyclonal) выявлена в 2 образцах из 28. Различные по протяженности делеции гена SMARCB1, кодирующего белок INI1, были выявлены в 5 из 15 случаев. Также для исследования нуклеотидных замен и небольших делеций и инсерций NGS было выполнено 7 пациентам: 5 с отсутствием делеций гена SMARCB1 по данным MLPA, 2 с выявленной ядерной экспрессией WT1. У всех проанализированных пациентов были выявлены патогенные или потенциально патогенные генетические варианты в генах, кодирующих компоненты функционального ядра комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF (в первую очередь в генах SMARCB1 и SMARCA4). Патогенных генетических вариантов в гене WT1 выявлено не было. В литературе описаны единичные случаи экспрессии WT1 в элементах РОП. Зачастую клеточные элементы рабдоидной опухоли после предоперационной химиотерапии расцениваются как элементы стромального компонента нефробластомы, вызревающие в рабдомиобласты. При наличии экспрессии WT1 данные опухоли расцениваются как нефробластомы. Данное исследование показало, что с молекулярно-генетической точки зрения РОП являются гетерогенными опухолями с aberrантным иммунофенотипом. Таким образом, наш опыт доказывает важность комплексного подхода к дифференциальной диагностике и необходимость рутинного использования антитела INI1 в панелях исследования опухолей почек у детей во избежание неверной трактовки морфологических данных.

**Ключевые слова:** рабдоидная опухоль почки, иммуногистохимическое исследование, INI1, WT1, SMARCB1, нефробластома, опухоль Вильмса

Митрофанова А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 88–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-88-93

## Expression of WT1 in renal rhabdoid tumors: immunohistochemistry and molecular genetics

A.M. Mitrofanova, A.E. Druy, A.S. Sharlai, D.M. Kononov

*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow*

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 30.09.2020

Accepted 10.11.2020

Renal rhabdoid tumor (RRT) is the most malignant and aggressive renal tumors in children. The results of immunohistochemistry show co-expression of epithelial and mesenchymal markers with total loss of INI1 expression in tumor cells. Aim. To determine the frequency of WT1 expression in RRT using three different clones and to investigate WT1 gene status. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 28 patients with RRT were included in our study from a period 2006–2019. Immunohistochemical staining included Vimentin, panCK, CK19, EMA, INI1, CD34, WT1 (clones: polyclonal, WT49, 6FH2). Additionally, in order to evaluate genetic events known to be significant in the RRT pathogenesis, molecular genetic testing by multiplex ligase-dependent probe amplification (NGS) and next-generation sequencing (NGS) of customized gene panel were conducted in 15 cases with available material. All tumors had classical rhabdoid morphology with co-expression of epithelial and mesenchymal markers and total loss of INI1 expression. Two tumors were WT1-positive (WT49 and Polyclonal). 5 out of 15 tumors harbored different in length SMARCB1 gene deletions. 7 cases studied by NGS for nucleotide substitutions and small indels included 5 patients lacking SMARCB1 deletions based on the MLPA data and 2 cases of RRT with WT1 protein nuclear expression. The literature describes isolated cases of WT1 expression in RRT elements. Often, the cellular elements of a rhabdoid tumor after preoperative chemotherapy are regarded as elements of the stromal component of nephroblastoma, maturing into rhabdomyoblasts. In the presence of WT1 expression, these tumors are considered as nephroblastomas. In this study we showed that RRTs are molecularly heterogeneous tumors with aberrant immunophenotype. Thus, our experience proves the importance of an integrated approach to differential diagnosis and the need for routine use of the INI1 antibody in panels for the study of kidney tumors in children to avoid misinterpretation of morphological data.

**Key words:** renal rhabdoid tumor, immunohistochemistry, INI1, WT1, SMARCB1, nephroblastoma, Wilms' tumor

Mitrofanova A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 88–93.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-88-93

### Correspondence:

Dmitry M. Kononov,  
MD, PhD, head of the Pathology Anatomy  
Department, Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology,  
Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samoy Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: dmk\_nadf@mail.ru

**Р**абдоидная опухоль почки (РОП) – крайне агрессивное и редкое новообразование раннего детского возраста, впервые описанное как «рабдомиосаркоматоидный вариант опухоли Вильмса» в 1978 г. [1]. Впоследствии выявленное отсутствие мышечной дифференцировки позволило J.E. Haas и соавт. в 1981 г. выделить опухоль как отдельную нозологическую единицу – РОП [2]. В отличие от нефробластомы РОП характеризуется резистентностью к химиотерапии и высоким риском местного рецидива и отдаленного метастазирования [3]. Доля РОП не превышает 2% среди всех опухолей почек у детей и диагностируется в возрасте до 5 лет [3]. Опухоли с рабдоидной морфологией у детей старше 5 лет отнесены к медуллярной карциноме почки [3, 4]. Общая выживаемость при РОП не превышает 20–25% [5]. Частота встречаемости в большинстве стран мира до сих пор остается неуточненной. По последним данным SIOP, с 1993 по 2005 г. 107 РОП выявлено в странах Европы [6]. В отечественной литературе данных о частоте встречаемости и количестве РОП в настоящее время нет. Гистологически РОП сформирована высокоанаплазированными элементами, классическими характеристиками которых являются крупное вакуолизированное ядро, круглое центрально расположенное крупное эозинофильное ядрышко и наличие PAS-позитивных интрацитоплазматических включений [3]. Тем не менее вариабельность гистологической картины в отдельных

РОП иногда вызывает затруднения в диагностике [3, 7]. Иммуногистохимический профиль рабдоидных элементов представлен коэкспрессией эпителиальных (panCK, EMA) и мезенхимальных (Vimentin) маркеров, а также вариабельной экспрессией нейрональных (NSE, Synaptophysin) и мышечных маркеров (SMA, Desmin) [8], что обусловлено в большинстве случаев неспецифическим связыванием антител в богатой белком цитоплазме. Обязательным признаком РОП является тотальная утрата экспрессии белка INI1 всеми клетками опухоли. Последнее обосновано протяженной делецией или нонсенс-мутацией в гене SMARCB1 (INI1), локализуемом на длинном плече 22-й хромосомы (локус 22q11.2) [9, 10]. В единичных случаях описана экспрессия клетками РОП WT1 [8], что вызывает ошибки в диагностике при отсутствии возможности проведения исследования с INI1 в совокупности с неклассической гистологической картиной (затруднения более вероятны в игольных биоптатах). В чрезвычайно редких случаях встречаются INI1-позитивные опухоли с рабдоидной морфологией, патогенез которых обусловлен инактивирующими вариантами (в первую очередь миссенс-мутациями) в гене SMARCA4.

В настоящей статье приведены данные гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования 28 рабдоидных опухолей почек у детей, диагностированных с 2006

по 2019 г. в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (из 397 опухолей почек в общем).

**Цель настоящей работы:** определить частоту экспрессии WT1 в РОП с использованием антител 3 разных клонов и исследовать состояние гена *WT1*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Было исследовано 28 РОП от детей в возрасте от 2 месяцев до 4 лет. Материал был доступен как после нефрэктомии, так и после игольных биопсий. Все дети, которым проведена нефрэктомия, получили переменное количество курсов предоперационной химиотерапии по протоколу SIOP 2001. Для исследования были доступны парафиновые блоки ( $n = 15$ ) и фиксированный послеоперационный материал ( $n = 13$ ). Ни одна из опухолей, исследованных до поступления в лабораторию по месту жительства, не была диагностирована как РОП. Во всех 15 случаях был выставлен диагноз нефробластомы. Из всего материала приготовлены срезы толщиной 1 мк, окрашены гематоксилином и эозином, PAS. На всех опухолях проведено иммуногистохимическое исследование с panCK (AE1/AE3), Vimentin, EMA, CK19, CD34, Ki67, WT1 (Spring, Monosan, Ventana). Из парафиновых блоков всего материала приготовлено 5 блоков TMA, с которых получены срезы в 1 мк и дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование с WT1 (Spring, Monosan, Ventana). Исследование с WT1 проводилось с контролем в заведомо позитивной нефробластоме, срезы которой укладывались на стекло с исследуемыми образцами.

Для выявления генетических вариантов (делеций и нуклеотидных замен) 15 образцов ткани опухоли были подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию. Для этого использовалось 5 срезов парафинового блока, примененного при морфологическом и иммуногистохимическом исследованиях. Во всех случаях образец ткани содержал более 70% опухолевых клеток. После предварительной депарафинизации образца нуклеиновые кислоты были выделены и очищены с помощью набора FFPE RNA/DNA Purification Plus Kit (Norgen, Канада), согласно инструкции производителя.

Для определения делеций кодирующей последовательности гена *SMARCB1* был применен метод множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA). Дизайн олигонуклеотидных зондов в наборе SALSA MLPA P258 (MRC-Holland, Нидерланды) позволяет выявлять небольшие делеции отдельных

экзонов, протяженные утраты всей кодирующей последовательности гена *SMARCB1*, а также фланкирующих регионов со стороны центromеры (хромосомные регионы 22q11.21–22q11.22) и теломеры (хромосомные регионы 22q11.23–22q12.2).

В целях обнаружения нуклеотидных замен, а также небольших инсерций и делеций был применен метод целевого высокопроизводительного секвенирования. Подготовка библиотек осуществлялась с помощью кастомизированной панели QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Германия), основанной на полимеразной цепной реакции в качестве метода целевого обогащения фрагментов ДНК. Перечень генов, вошедших в регион интереса, был составлен на основании их значимости в этиопатогенезе детских солидных опухолей и включал в том числе полную кодирующую последовательность, регионы сайтов сплайсинга (до 20 пар нуклеотидов) и нетранслируемые регионы (до 30 пар нуклеотидов) генов *SMARCB1*, *SMARCA4* и *WT1*. Секвенирование осуществлялось с помощью парно-концевого чтения на приборе MiSeq (набор реагентов MiSeq V2 Reagent Kit 300 cycles (Illumina, США)).

Обработка данных секвенирования включала выравнивание прочтений на геном hg19, определение вариантов с помощью алгоритмов анализа smcCounter и mutect, аннотацию, фильтрацию и приоритизацию генетических вариантов с использованием баз данных COSMIC, Varsome, HGMD Professional, gnomAD и компьютерных программ предсказания патогенности мутаций Polyphen2, SIFT, MutationTaster, Provean. Анализировались мутации, классифицированные как патогенные, потенциально патогенные и имеющие неясное клиническое значение при глубине прочтения не менее 500×.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологически все опухоли имели классическую рабдоидную морфологию, характеризовались наличием (в большем или меньшем объеме) элементов с крупными анаплазированными ядрами, эозино-

**Таблица**  
Иммунофенотип опухолей ( $n = 28$ )  
Table  
The immunophenotype of the tumors ( $n = 28$ )

Антитело Antibody	Клон Clone	Позитивная реакция, $n$ Positive reaction, $n$
Vimentin	V9	28
panCK	AE1/AE3	28
CK19	A53-B/A2.26	28
EMA	E29	28
CD34	QBEND-10	0
INI1	ABT-INI1	0
WT1 (Spring)	Polyclonal	2
WT1 (Monosan)	WT49	2
WT1 (Ventana)	6F-H2	0

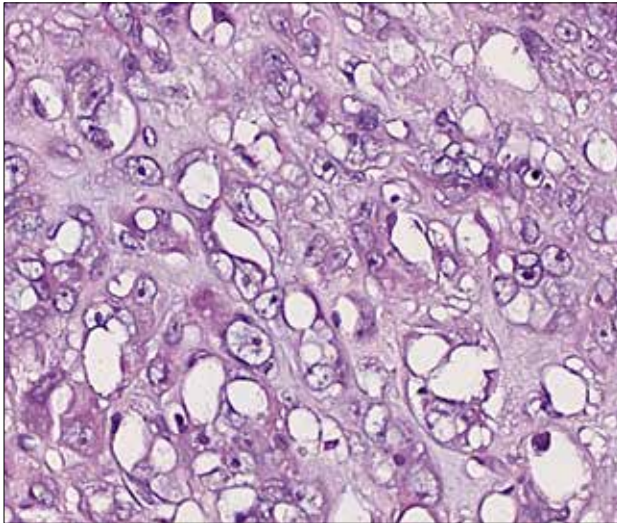


**Рисунок 1**

Крупные светлые ядра с эозинофильным ядрышком, размытые границы цитоплазмы крупных элементов. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

**Figure 1**

Large neoplastic nuclei with eosinophilic nucleoli, blurred cytoplasmic borders. Hematoxylin-eosin, × 400



фильным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой без четких границ (*рисунок 1*). Интрацитоплазматические PAS-позитивные включения выявлены во всех элементах исследованного материала. Все опухоли коэкспрессировали эпителиальные и мезенхимальные маркеры, тотальная утрата ядерной экспрессии INI1 выявлена во всем исследованном опухолевом материале. Иммунофенотип опухолей представлен в *таблице*. Ядерная экспрессия WT1 выявлена в 2 опухолях (*рисунок 2*). Элементы одной опухоли интенсивно экспрессировали WT1 Monosan и WT1 Spring. На второй получена четкая реакция с WT1 (Spring) и слабая реакция с WT1 (Monosan). На 26 опухолях либо не получено реакции, либо выявлено цитоплазматическое неспецифическое связывание (при позитивной ядерной реакции в контрольном срезе). Реакции с WT1 (Ventana) негативны во всех образцах, взятых на исследование (при позитивном контроле).

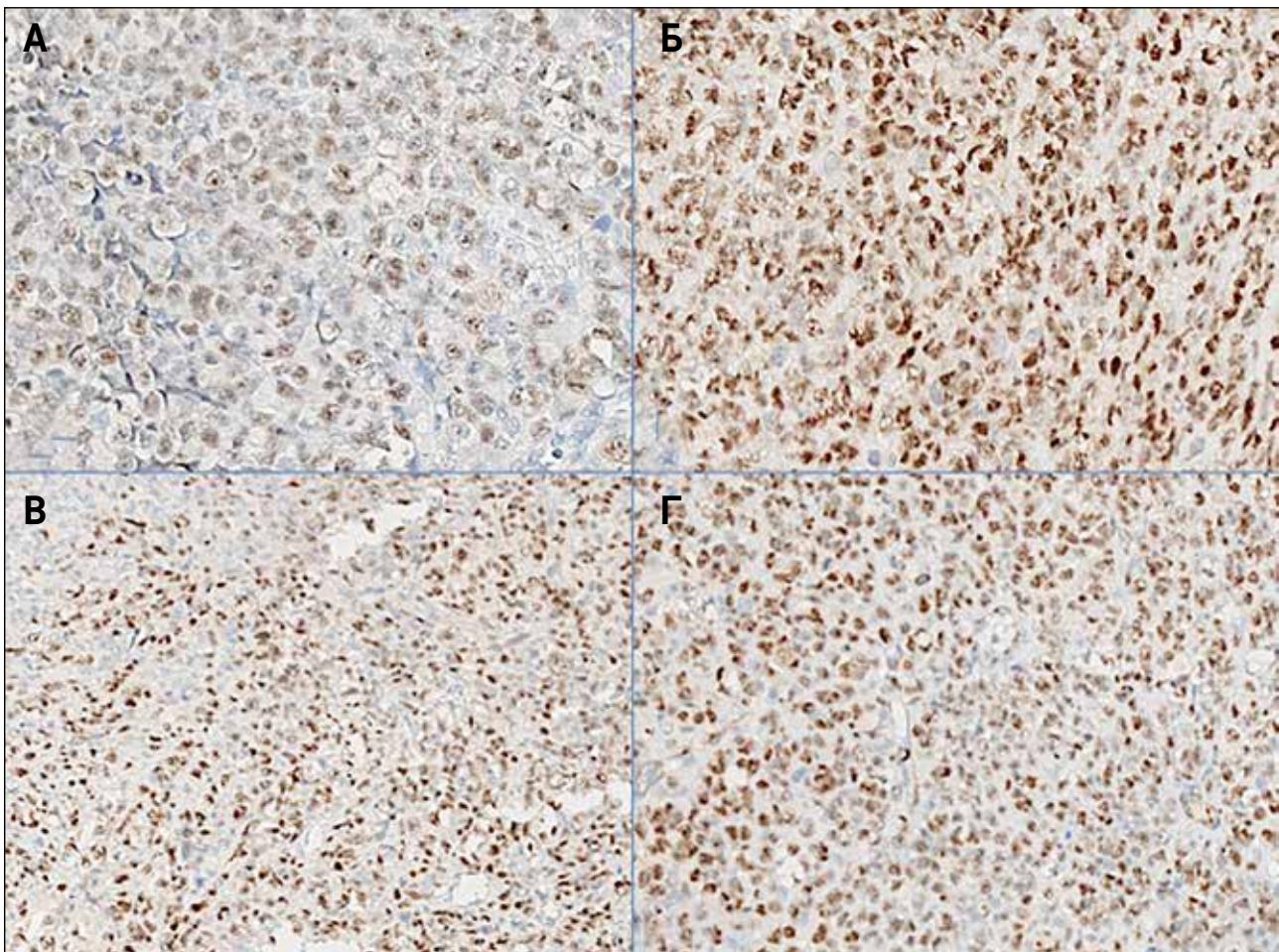
Вариабельные по размеру делеции кодирующей последовательности гена *SMARCB1* были выявлены

**Рисунок 2**

А – слабая экспрессия WT1 (Monosan) в опухоли 1; Б – яркая экспрессия WT1 (Spring) в опухоли 1; В – яркая экспрессия WT1 (Monosan) в опухоли 2; Г – яркая экспрессия WT1 (Spring) в опухоли 2. Иммуногистохимические реакции с WT1, × 200.

**Figure 2**

A – weak WT1 (Monosan) expression in tumor 1; Б – high level of WT1 expression (Spring) in tumor 1; В – high level of WT1 (Monosan) expression in tumor 2; Г – high level of WT1 (Spring) expression in tumor 2. IHC with WT1, × 200



в 5 из 15 проанализированных случаев и рассматривались как драйверные молекулярно-генетические события онкогенеза РОП. В 3 образцах делеции имели гетерозиготный характер и полностью включали нуклеотидную последовательность гена с 5'- и 3'-фланкирующими регионами, в 2 случаях ограничивались потерей отдельных экзонов (в 1 случае – гомозиготной потерей экзона 6). В 10 случаях потери генетического материала в регионе 22q11.23 обнаружено не было.

Исследование генетических вариантов методом высокопроизводительного секвенирования было выполнено 7 пациентам: 5 с отсутствием делеций гена *SMARCB1* по данным MLPA, 2 с выявленной ядерной экспрессией WT1. Во всех 5 случаях РОП, где по результатам MLPA не было обнаружено делеций *SMARCB1*, были выявлены патогенные генетические варианты в указанном гене (в 2 случаях – мутации в сайте сплайсинга, в 2 – делеции со сдвигом рамки считывания, в 1 – преждевременное образование стоп-кодона). Примечательно, что аллельная частота 4 из перечисленных генетических вариантов варьировалась в диапазоне от 61 до 86%, что может свидетельствовать об ограниченной чувствительности выявления делеций гена *SMARCB1* методом MLPA. Ни в одном случае не было обнаружено генетических вариантов в гене *SMARCA4*.

Вопреки гипотезе о том, что ядерная экспрессия WT1, выявленная в 2 случаях РОП, может быть связана с наличием патогенных генетических вариантов соответствующего гена, нарушающих нормальное функционирование белка, мутации в гене *WT1* выявлены не были.

В ткани опухоли 1 пациента были выявлены несинонимичные нуклеотидные замены в генах, кодирующих компоненты комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF: *SMARCA4*: с.3500C>T p.(S1167L) (COSM1226765) и неописанная ранее *SMARCC2*: с.2087C>T p.(A696V). Данные нуклеотидные замены были классифицированы как генетические варианты с неясным клиническим значением, однако результаты предикторов патогенности *in silico* свидетельствовали о повреждающем действии мутаций на белок. Кроме того, поскольку указанные гены кодируют белки BRG1 и BAF170, входящие в состав функционального ядра комплекса SWI/SNF, их значение в патогенезе злокачественных рабдоидных опухолей может быть значительно.

У 2 пациентов была обнаружена гетерозиготная делеция кодирующей последовательности гена *SMARCB1*, а также ранее неописанная нуклеотидная замена в гене *SMARCA4*: с.3772G>A p.(E1258K), классифицированная как вариант с неясным клиническим значением, но потенциально имеющая значительное повреждающее воздействие на белок. Оба генетиче-

ских события могут рассматриваться как аберрации, приводящие к выключению функционального ядра комплекса SWI/SNF (субъединицы SNF5 и BRG1 соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

РОП – редкое агрессивное образование, возникающее у детей в возрасте до 5 лет с неизвестной популяционной частотой встречаемости. Корректная и своевременная диагностика в сочетании с применяемыми для лечения РОП протоколами потенциально может изменить крайне негативную статистику выживаемости. Наш опыт говорит о низкой выявляемости этой опухоли, ни одна из направленных для референс-исследования РОП не была первично диагностирована как РОП. Объективная сторона данного обстоятельства связана как с низкой частотой встречаемости этой опухоли, так и с относительно высокой вариативностью гистологического строения и полифенотипом, частично перекрещивающимся с фенотипом нефробластомы, особенно при условии экспрессии РОП WT1, свойственной нефробластоме, что, по нашим данным, наблюдается чуть более чем в 7% РОП. В настоящей работе представлен тщательный анализ морфологических и иммунофенотипических характеристик РОП на репрезентативной выборке пациентов.

Отдельно были проанализированы молекулярно-генетические свойства РОП. Данные образования, как и рабдоидные опухоли других локализаций, включая атипическую тератоидно-рабдоидную опухоль, характеризуются функциональной недостаточностью комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF и, как следствие, нарушением регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции. Белки SNF5 (INI1), BRG1 и BAF170, кодируемые генами *SMARCB1*, *SMARCA4* и *SMARCC2* соответственно, входят в функциональное ядро комплекса. В исследуемой когорте пациентов с различной частотой выявлялись патогенные и потенциально патогенные генетические варианты указанных генов. Наиболее часто при РОП обнаруживались мутации с потерей функции белка (тип “Loss-of-function”) в гене *SMARCB1*. Они включали протяженные делеции кодирующей последовательности, небольшие делеции со сдвигом рамки считывания, нуклеотидные замены в сайтах сплайсинга и преждевременное образование стоп-кодона. Данные молекулярно-генетические события определяют характерный иммуногистохимический признак рабдоидных опухолей – потерю экспрессии белка INI1. Значительно более редкими событиями, запускающими онкогенез РОП, являются генетические варианты в гене *SMARCA4*, представленные в основном миссенс-мутациями. Патогенные



варианты в генах, кодирующих другие компоненты функционального ядра комплекса SWI/SNF, встречаются в единичных наблюдениях.

В доступной литературе нами не было найдено указаний на значимость белка WT1 в молекулярном патогенезе злокачественных рабдоидных опухолей. Однако в настоящем исследовании была показана возможность ядерной экспрессии WT1 клеточными элементами РОП. С точки зрения дифференциальной диагностики злокачественных опухолей почек у детей, данный факт приобретает принципиальное значение, поскольку указывает на неполную специфичность маркера для нефробластомы. Гипотеза о наличии мутаций в гене *WT1*, выдвинутая для объяснения природы данного феномена, подтверждена не была. Патогенные генетические варианты в гене *WT1* не были обнаружены ни в одном случае.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РОП характеризуется относительной вариативностью морфологического строения и полифено-типом, затрудняющим своевременную и корректную диагностику. К безусловным иммунофенотипическим признакам относятся коэкспрессия мезенхимальных и эпителиальных маркеров и утрата экспрессии белка

INI1. В ряде случаев может наблюдаться экспрессия белка WT1, что не должно расцениваться как иммунофенотипический признак нефробластомы. Сама по себе экспрессия WT1 не связана с наличием патогенетических вариантов соответствующего гена, что доказано проведенным исследованием.

С молекулярно-генетической точки зрения РОП также демонстрирует высокую гетерогенность с наличием значительного числа вариантов аномалий гена *SMARCB1*. В результате реализованных исследований определена ограниченная чувствительность выявления делеций гена *SMARCB1* методом MLPA.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Mitrofanova A.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0368-2708>

**Druy A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

**Sharlai A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

**Kononov D.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

## Литература

1. Beckwith J.B., Palmer N.F. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 4: 1937–48.
2. Haas J.E., Palmer N.F., Weinberg A.G., Beckwith J.B. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981; 12 (7): 646–57.
3. Argani P. Rhabdoid tumor. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon; 2004. Pp. 58–59.
4. Roberts C.W.M., Biegel J.A. The role of *SMARCB1/INI1* in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther* 2009; 8 (5): 412–6.
5. Schmidt D., Harms D., Zieger G. Malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Histopathology, ultrastructure and comments on differential diagnosis*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1982; 398 (1): 101–8.
6. van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Rehorst H., Coulombe A., Patte C., de Camargo B., et al. Malignant rhabdoid tumours (MRTs) registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: A report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 733–7.
7. Weeks D.A., Beckwith J.B., Mierau G.W., Luckey D.W., et al. Rhabdoid tumor of kidney. A Report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 439–58.
8. Franckevica I., Kleina R., Voika O. Originally Misdiagnosed Rhabdoid Tumor of the Kidney. A Case Report and Differential Diagnosis. *Pol J Pathol* 2011; 3: 163–7.
9. Sigauke E., Rakheja D., Maddox D.L., Hladik C.L., White III C.L., Timmons C.F., Raisanen J. Absence of expression of *SMARCB1/INI1* in malignant rhabdoid tumors of the central nervous system, kidneys and soft tissue: an immunohistochemical study with implications for diagnosis. *Modern Pathol* 2006; 19: 717–25.
10. Weeks D.A., Beckwith J.B., Mierau G.W., Zuppan C.W. Renal neoplasms mimicking rhabdoid tumor of kidney. A report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1042–54.