

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой д.м.н. проф. Таранушенко Т.Е.
Проверил к.м.н. Кадричева Т.Г.

реферат

на тему «Рабдоидные опухоли»

Выполнил врач-ординатор: Колохматова Л.В.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Этиология.....	6
Клиника.....	9
Диагностика.....	11
Лечение.....	14
Список литературы.....	16

Список сокращений

АТРО - атипичная тератоид-рабдоидная опухоль

БСВ - бессобытийная выживаемость

ЗНО - злокачественное новообразование

ЗРО - злокачественная рабдоидная опухоль

РОП - рабдоидная опухоль почки

CRT - composite rhabdoid tumor - опухоли, имеющие фокальную утрату ядерной экспрессии SMARCB1

RTPS - rhabdoid tumor predisposition syndrome - синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям

Введение

Злокачественные рабдоидные опухоли относятся к редким, высокоагрессивным новообразованиям преимущественно детского возраста, способным развиваться в любых органах и тканях, и характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом для жизни [1]. Учитывая, что данное ЗНО может развиваться в любых органах и тканях существует разделение данной нозологии на ЗРО ЦНС (атипичная тератоид-рабдоидная опухоль), ЗРО почки и ЗРО мягких тканей (экстраренальная экстракраниальная ЗРО) [2]. Все три нозологические формы ЗРО объединены общими морфологическими, иммунологическими и генетическими характеристиками. Такими являются характерная гистологическая картина с наличием классических рабдоидных элементов, коэкспрессия эпителиальных (panCytokeratin, EMA) и мезенхимальных (Vimentin) маркеров, а также мутации в длинном плече 22-й хромосомы, что проявляется в тотальной утрате экспрессии ядерного белка INI1 всеми элементами опухоли [3]. Частота встречаемости в среднем составляет по разным источникам от 0,01 до 0,05 случаев на 100 тыс детского населения в год, соотношение мальчики: девочки - 0,86–1,2:1.

Частота встречаемости зависит от локализации ЗРО. Например, для ЗРО вне ЦНС частота составляет 0,02–0,03 на 100 000 детского населения.

В большинстве случаев в основе развития ЗРО лежат инактивирующие мутации гена-супрессора опухолевого роста SMARCB1, приводящие к отсутствию экспрессии белка SMARCB1 (INI1/hSNF5/BAF47) в опухоли (более подробный механизм будет описан в главе «Этиология») [4]. В более редких случаях причиной развития ЗРО могут быть альтерации гена SMARCA4. Около 30% пациентов имеют герминальные изменения генов, что послужило основанием к выделению синдрома предрасположенности к ЗРО 1-го и 2-го типов [1], [3].

Актуальность данной темы заключается в том, что специфических лабораторных и рентгенологических маркеров ЗРО не существует и диагностика из-за этого осложняется. Отдельные работы отмечают выраженное повышение в крови фермента лактатдегидрогеназы как маркера

пролиферативной активности опухолевых клеток и повышение ионизированного кальция (Ca^{2+}) у пациентов с ЗРО почки, что обусловлено, вероятно, секрецией клетками опухоли паратгормоноподобных белков и не является следствием метастатического поражения костей [1]. Для постановки диагноза необходимо проведение иммуногистохимического и гистологического исследования.

Редкость нозологии привела к тому, что длительное время единой схемы терапии не было и пациенты получали лечение в рамках протоколов, основанных на первичной локализации опухоли. В последние годы, благодаря новым многоцентровым исследованиям, появились данные, что использование мультимодальной терапии возможно даже у пациентов младшего возраста и у ряда больных способно привести к достижению длительной бессобытийной выживаемости [1].

Как уже было указано выше, ЗРО является редким высокоагрессивным заболеванием и даже при своевременном лечении отличается серьёзным прогнозом (выживаемость варьирует от 17 до 33 %). Неблагоприятными факторами являются ранний возраст (дебют до 12 месяцев) и отдаленное метастазирование на момент постановки диагноза. При отсутствии комплексного подхода к лечению заболевание является абсолютно фатальным.

Этиология

В основе развития ЗРО лежит небольшое число событий. В начале 1990-х годов была выявлена связь между развитием ЗРО и изменениями в 22-й хромосоме.

В дальнейшем была выявлена «горячая точка» - потеря региона 22q11.2 (11.2 локус, на длинном плече 22-й хромосомы). В 1998 г. группа ученых, возглавляемых I. Versteeg, опубликовала данные, что в основе развития опухоли лежит биаллельная инактивация гена SMARCB1 (кодирующего белок SNF5/ BAF47 / INI1). Данная работа показала, что ген SMARCB1 может быть рассмотрен как ген-супрессор опухолевого роста, так как комбинация делеции одной копии гена с наличием мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или формированию стоп-кодона другой копии, вызывает развитие ЗРО (двухударная теория развития ЗНО).

Данный ген кодирует одну из центральных субъединиц комплекса SWI/SNF, который является высококонсервативным многокомпонентным комплексом, способным ремоделировать хроматин путем реорганизации и репозиции нуклеосом в аденозинтрифосфат-зависимой форме, делая его доступным для процессов рекомбинации и репарации ДНК [6]. Комплекс взаимодействует с транскрипционными факторами на промоутерах и энхансерах, тем самым влияя на экспрессию генов, процессы дифференцировки и созревания клеток. По разным источникам от 75 до почти 100 % пациентов со ЗРО независимо от локализации имеют биаллельные изменения данного гена [1], [5].

Белки INI1, BRG1 и BAF170, кодируемые генами SMARCB1, SMARCA4 и SMARCC2 соответственно, входят в функциональное ядро комплекса.

Мутации в данных генах могут быть представлены: протяженными делециями кодирующей последовательности, небольшими делециями со сдвигом рамки считывания, нуклеотидными заменами в сайтах сплайсинга и преждевременными образованиями стоп-кодона. Данные молекулярно-генетические события определяют характерный иммуногистохимический признак рабдоидных опухолей – потерю экспрессии белка INI1.

Генетические варианты в гене SMARCA4 (располагается в длинном плече 19-й хромосомы и кодирует другие субъединицы комплекса SWI/SNF) являются значительно более редкими, чем мутации в гене SMARCB1. Они представлены в основном миссенс-мутациями [1], [5], [6], [7]. Упоминания о случаях мутаций SMARCC2, приводящих к развитию ЗРО, в литературе не представлены. Данный ген указан как кодирующий один из белков комплекса SWI/SNF, в котором в теории так же могут возникать мутации, приводящие к ЗРО.

Помимо описанных выше мутаций в соматических клетках, были выявлены герминальные мутаций генов SMARCB1 и SMARCA4 у пациентов с ЗРО, что послужило основанием к выделению синдромов предрасположенности к развитию данного вида опухолей (RTPS): 1-й тип обусловлен наличием герминальных мутаций в гене SMARCB1; 2-й тип, значительно более редкий, характеризуется мутациями в гене SMARCA4. Доля RTPS1 среди рабдоидных опухолей всех локализаций составляет до 30 %, при этом с высокой вероятностью *de novo* мутаций, однако не исключен и гонадный мозаицизм [8]. Около 70 % герминальных мутаций при RTPS1 представлено нонсенс-мутациями, мутациями сайтов сплайсинга и делециями/инсерциями в экзонах 2–7, остальные 30 % – делеции/дупликации экзонов, делеции всего гена.

В то время как большинство пациентов, страдающих синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям, характеризуются SMARCB1 мутаций, в литературных данных имеется один клинический случай, который описывает семью с двумя детьми, у которых не обнаружена эта мутация. Кроме того, имеются описания здоровых детей, у которых при проведении молекулярно-генетического анализа была выявлена данная мутация в гене [5]. Больные с RTPS1 относительно пациентов с ЗРО, обусловленных только соматическими мутациями, характеризуются более ранней манифестацией заболевания, возможным первично-множественным поражением органов и тканей и худшим прогнозом для жизни. Помимо этого у пациентов со ЗРО почек существует риск развития 2-й ЗРО головного мозга (АТРО).

Так же, стоит упомянуть, что мутации гена SMARCB1 могут выявляться у пациентов с другими новообразованиями, такими как, например, шванноматоз, эпителиоидная саркома, медуллярная карцинома почки и крибриформная нейроэпителиальная опухоль. Наиболее полно модель канцерогенеза в этих случаях изучена для шванноматоза и представлена, в отличие от ЗРО, 4-ударной моделью – герминальная мутация гена SMARCB1 (1), делеция 22q или участка, включающего 2-й локус SMARCB1 и ген NF2 (2 и 3), и мутация 2-го локуса NF2 (4) [5].

Клиника

Локализация рабдоидных опухолей может быть любой и возраст на момент постановки диагноза может варьировать.

В литературе указывается на то, что преимущественной локализацией ЗРО мягких тканей у детей является скелетно-мышечная система. Описано поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки, печени, сердца, тимуса, мягких тканей грудной клетки и туловища, мягких тканей головы и шеи, верхних конечностей, ЗРО в брюшной полости и забрюшинном пространстве и т. д. Отдельные локализации отмечаются в ЦНС (атипичная тератоид-рабдоидная опухоль) и ЗРО почек.

В литературе также описаны случаи внутриутробного развития опухоли, при этом ЗРО могут презентовать как локальный, так и диссеминированный процесс. Наиболее часто, внутриутробно развившиеся опухоли, имеют диссеминированный характер, области метастазирования могут включать наличие множественных подкожных узлов, так называемый “blueberry muffin” синдром, что требует дифференциальной диагностики между нейробластомой и рабдомиосаркомой в неонатальном периоде. Метастазы могут выявляться в коже и подкожной жировой клетчатке, головном мозге, легких, печени, костном мозге и костях, возможно поражение лимфоузлов. В литературе описаны случаи выявления имплантационных метастазов в плаценту, а также развитие тяжелой анемии плода ввиду разрыва капсулы опухоли из-за ее бурного роста.

Основной областью отдаленного метастазирования являются легкие, однако в литературе описаны случаи вторичного поражения печени, костей, лимфоузлов [1].

Имеется исследование по SMARCA4-ассоциированными экстракраниальными ЗРО, исходя из которого нет зависимости между предполагаемым поражением определенного органа, областями отдаленного метастазирования и генетической «поломкой». При SMARCA4 ЗРО, как и при SMARCB1, локализации опухоли были представлены: почками, мягкими тканями шеи, мягкими тканями плеч, мочевым пузырем, брюшиной, желудком, сальником.

Возможно так же наличие одновременно двух и более локализаций (и чаще всего это почки и головной мозг), что часто встречается при синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям обусловленном герминальными мутациями [3], [12].

Основной областью отдаленного метастазирования являются легкие, печень, кости, лимфоузлы. Клинические проявления SMARCA4-ассоциированной ЗРО, так же как и при SMARCB1-инактивированных ЗРО, носят неспецифический характер и зависят от локализации и размеров опухоли.

Симптомы закономерно связаны с тем, какой орган поражен в первую очередь.

В большинстве случаев первые проявления связаны с компрессионными эффектами (чаще всего описываются респираторный дистресс-синдром, увеличение живота в размерах, реже – паралич периферических нервов) [4].

Другими клиническими симптомами могут быть: общие проявления интоксикации: лихорадка, снижение аппетита, диарея, рвота; увеличение в размерах живота пальпируемое (иногда болезненное) образование; макрогематурия (например, при ЗРО почки, мочевого пузыря), признаки компрессии спинного мозга (ипсилатеральная гемиплегия конечностей, дизурия), редко - множественные подкожные образования.

Для АТРО возможны следующие симптомы: головная боль, тошнота, рвота на высоте приступов цефалгии (как проявление повышенного внутричерепного давления), двоение в глазах, снижение остроты зрения, ухудшение краткосрочной памяти, дезориентированность во времени и снижение критики к собственному состоянию, снижение мышечной силы [11].

Лабораторно могут выявляться следующие неспецифический изменения: анемия, повышение уровня ЛДГ, Ca^{2+} [2], [10].

Диагностика

Исходя из вышеперечисленного, ЗРО не обладают специфическими клинико-лабораторными характеристиками, которые позволяли бы заподозрить это злокачественное новообразование на ранних этапах, в связи с чем для подтверждения диагноза необходимо проведение морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования.

Макроскопически ткань опухоли независимо от локализации хорошо васкуляризирована, не имеет капсулы, без четких границ, бледно-серого цвета. Включает большое количество кист, некрозов и кровоизлияний, что связано с ее высокой пролиферативной активностью.

Типичная рабдоидная клетка имеет округлую или овальную форму, эксцентрично расположенное крупное ядро с отчетливо различимым ядрышком. В цитоплазме обнаруживается большое количество эозинофильных гранул, которые могут образовывать глыбки, гиалиновые включения, являющиеся отличительной чертой ЗРО. Помимо классического компонента, сформированного описанными клетками, часть ЗРО представлена полями примитивных недифференцированных мелких круглых гиперхромных элементов, и только небольшой процент клеток в ней может иметь характерную рабдоидную морфологию. Строма в ЗРО выражена минимально или отсутствует. Как необязательный компонент могут присутствовать гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки.

Для ультраструктуры рабдоидной клетки характерно наличие большого количества глобулярных, PAS-позитивных эозинофильных включений, соответствующих по данным электронной микроскопии промежуточным филаментам (Vimentin и Cytokeratin). Эти структуры цитоскелета принадлежат к двум разным линиям дифференцировки (мезенхимальной и эпителиальной).

Опухолевые элементы зачастую не формируют каких-либо специфических структур. Однако замечено, что одной из отличительных особенностей ЗРО печени являются очаги миксоматоза или поля «ослизнения».[1], [3], [4].

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли макроскопически схожи с нейроэктодермальными опухолями: они мягкоэластической консистенции, розовато-красные или синюшные, с большим количеством кровоснабжающих сосудов. Поэтому АТРО после гистологического исследования часто ошибочно принимают за примитивную нейроэктодермальную опухоль. Окончательный диагноз можно поставить по результатам иммуногистохимического и /или молекулярно-генетического исследований. Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли почти всегда экспрессируют ЕМА (epithelial membrane antigen, маркер эпителиальной ткани), виментин (маркер мезенхимального происхождения клеток), гладкомышечный актин, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). При этом не наблюдается иммуногистохимического окрашивания INI-1, маркеры герминативно-клеточных опухолей также не экспрессируются [11].

При иммуногистохимическом исследовании обращает на себя внимание экспрессия маркеров различных тканевых компонентов (мезенхимального, нейроэктодермального и эпителиального) ввиду гистологической неоднородности опухоли (что может указывать на происхождение из плюрипатентной зародышевой клетки). Ткань опухоли обычно тотально позитивна к виментину (маркер мезенхимального происхождения ткани), а также отдельные кластеры позитивны к ЕМА (epithelial membrane antigen, маркер эпителиальной ткани) и цитокератину (pancytokeratin, маркер ороговевающего эпителия). При этом может отмечаться тотальное отсутствие (при SMARCB1-мутации) или наличие (при SMARCA4) репрезентативной реакции с INI1. Окрашивание десмином (маркер мышечных клеток) и SMA (smooth muscle actin, маркер гладкомышечной ткани), а также другими маркерами более вариабельно [1], [4].

При проведении иммуногистохимического исследования диагноз SMARCA4- или SMARCB1-ассоциированной ЗРО может быть подтвержден при использовании моноклональных антител к таким ключевым компонентам комплекса SWI/SNF, как SMARCA4 (BRG1) и SMARCA2 (BRM). Кроме этого, для верификации диагноза необходима молекулярно-генетическая оценка

статуса гена *SMARCA4*, что в целом является редким событием для ЗРО, однако встречается в *SMARCB1*-положительных ЗРО. Ключевым моментом в верификации диагноза *SMARCA4*-ассоциированных ЗРО является обнаружение изменений в гене *SMARCA4* при помощи молекулярно-генетических методов [4].

Несмотря на специфичность мутаций в гене *SMARCB1* как маркера ЗРО, выявлен целый ряд опухолей, имеющих фокальную утрату ядерной экспрессии *SMARCB1*. Они были вынесены в группу так называемых *composite rhabdoid tumor (CRT)*, включающих в себя практически любой тип опухоли, в которой идентифицирован основной компонент (саркома, глиома, меланома и т. д.), однако присутствуют клетки с рабдоидным фенотипом. Это послужило основанием для предположения, что рабдоидный фенотип – это конечная точка клональной эволюции опухолевых клеток различного гистологического происхождения. Однако генотип данной группы опухолей не коррелирует с фенотипом и мутации/делеции гена *SMARCB1* выявляются в редких случаях, хотя следует отметить агрессивность клинического проявления CRT.

Таким образом, суммируя вышеперечисленное, необходимо еще раз подчеркнуть важность соотношения генотипа и фенотипа в диагностике ЗРО, а также отметить, что, несмотря на фокальную утрату экспрессии и клиническое агрессивное течение, CRT, возникающие у пациентов более старшего возраста, не являются истинными ЗРО [1].

Так же встречается упоминание о возможности экспрессии клеточными элементами рабдоидной опухоли почки *WT1*. С точки зрения дифференциальной диагностики злокачественных опухолей почек у детей, данный факт приобретает принципиальное значение, поскольку указывает на неполную специфичность маркера для нефробластомы. [6]

Лечение

Заболевание без лечения является фатальным и требует проведения системной полихимиотерапии и адекватного локального контроля. Однако в большинстве случаев, несмотря на агрессивный подход к терапии, прогноз у пациентов со ЗРО остается крайне неблагоприятным.

На текущий момент существуют несколько клинических протоколов по лечению пациентов со ЗРО. В Российской Федерации накоплен опыт терапии пациентов со ЗРО в рамках рекомендаций EUCRAN. Для ЗРО указано применение альтернирующих курсов (доксорубицин, винкристин/актиномицин/циклофосфамид, ифосфамид/карбоплатин/этопозид) с 2-недельным интервалом [2]. Для высокодозной терапии: карбоплатин/тиотепа. В рамках локального контроля рассматривают хирургическое вмешательство (second look surgery) и лучевую терапию. Проведение хирургического вмешательства, в особенности выполнение радикальной резекции, положительно влияет на прогноз заболевания [13].

С 2016 г. начато исследование I фазы изучения влияния EZH2-ингибиторов (Enhancer of Zester Homolog 2) на ЗРО. Генетические изменения в SMARCA4 могут приводить к EZH2-зависимому онкогенезу, делая, таким образом, эти опухоли чувствительными к ингибированию EZH2, относящемуся к семейству эпигенетических белков-регуляторов, влияющих на процессы клеточной дифференцировки [14].

Для пациентов с прогрессией/рецидивом ЗРО описана противоопухолевая активность децитабина, известного своей эффективностью при ЗНО с гиперметилованным геномом, выражающаяся в пролонгировании времени до прогрессии заболевания и удлинении сроков общей выживаемости.

В доклинических испытаниях активно изучается роль потенциальной таргетной терапии при ЗРО с применением ингибиторов ключевых сигнальных путей, вовлеченных в патогенез ЗРО, помимо EZH2, HDAC (Histone deacetylases), CDK4/6 (Cyclin-dependent kinases 4 and 6)/Cyclin D1/Rb (retinoblastoma tumor

suppressor protein), AURKA (Aurora Kinase A), SHH/GLI1 (Sonic Hedgehog/glioma-associated oncogene homolog), Wnt/ β -Catenin).

В литературе имеется ряд публикаций, посвященных успешному применению иммунотерапии у взрослых пациентов со SMARCA4-инактивированными опухолями. Данные анализа позволили выделить среди пациентов со ЗРО и АТРО подгруппы, демонстрирующие инфильтрацию цитотоксическими Т-лимфоцитами и экспрессирующие регуляторы контрольных иммунных точек. Полученные данные могут обосновать применение иммунотерапии при ЗРО в будущем и в детской популяции. В настоящее время открыто клиническое исследование ингибиторов контрольных точек (ниволумаб и ипилимумаб) у пациентов педиатрического возраста с INI-негативными опухолями, включая ЗРО [4].

Список литературы:

1. Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягкой тканей у детей. Обзор литературы// Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2017;
2. Телешова М.В., Качанов Д.Ю., Меркулов Н.Н., Коновалов Д.М., Митрофанова А.М., Райкина Е.В., Манн С.Г., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е., Ясько Л.А., Грачев Н.С., Терещенко Г.В., Нечеснюк А.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Злокачественная рабдоидная опухоль почки у детей: результаты многоцентрового исследования// Педиатрия, 2019;
3. Митрофанова А.М, Рощин В. Ю., Кисляков А.Н., Абрамов Д.С., Рогожин Д.В., Коновалов Д.М. Экстраренальная рабдоидная опухоль. Обзор литературы и описание случаев с нетипичной морфологией// Архив патологии, 2017;
4. Андреева Н.А., Людовских Э.И., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Митрофанова А.М., Курникова М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е., Горошкова М.Ю., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. SMARCA4-ассоциированные злокачественные рабдоидные опухоли: описание клинического случая и обзор литературы// Российский журнал детской гематологии и онкологии, 2022;
5. Хестанов Д.Б., Романцова О.А., Кочиева В.В., Хайрулова В.В., Сенжапова Э.Р., Дзампаев А.З., Феденко А.А., Алиев М.Д. Экстраренальные рабдоидные опухоли у детей. Случай из практики// Саркомы мягких тканей и опухоли кожи, 2018;
6. Митрофанова А.М., Друй А.Е., Шарлай А.С., Коновалов Д.М.. Экспрессия WT1 в рабдоидных опухолях почки: результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований//Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020;
7. Andrianteranagna M., Cyrta J., Masliah-Planchon J., Nemes K., Corsia A., Leruste A., Holdhof D., Kordes U., Orbach D., Corradini N., Entz-Werle N., Pierron G., Castex M.P., Brouchet A., Weingertner N., Ranchère D., Fréneaux P.,

- Delattre O., Bush J., Leary A., Frühwald M.C., Schüller U., Servant N., Bourdeaut F. SMARCA4-deficient rhabdoid tumours show intermediate molecular features between SMARCB1-deficient rhabdoid tumours and small cell carcinomas of the ovary, hypercalcaemic type// *The Journal of Pathology*, 2021;
8. Baldo G.D., Carta R., Alessi I., Merli P., Agolini E., Rinelli M., Boccuto L., Milano G.M., Serra A., Carai A., Locatelli F., Mastronuzzi A. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome: From Clinical Suspicion to General Management// *Frontiers in Oncology*, 2021;
9. Супик Ж.С., Папуша Л.И., Друй А.Е., Ясько Л.А., Карачунский А.И. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль: обзор современных методов диагностики и терапии// *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2018;
10. Siqi Xie, Jiajian Yang, Yangyang Ma, Kai Li, Kuiran Dong, Wei Yao. Analysis on diagnosis and treatments of 16 cases of extracranial malignant rhabdoid tumor in children//*Translational Cancer Research*, 2022;
11. В.Б. Карахан, Е.В. Прозоренко, Г.Л. Менткевич, И.С. Долгополов, Н.В. Севян, Д.М. Белов. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль с внутрижелудочковым распространением: значение активного хирургического подхода при длительном течении болезни (109 мес) с каскадным метастазированием// *Опухоли головы и шеи*, 2022;
12. Frühwald M. C., Nemes K., Boztug H., Cornips M. C. A., Evans D. G., Farah R., Glentis S., Jorgensen M., Katsibardi K., Hirsch S., Jahnukainen K., Kventse I., Kerl K., Kratz C. P., Pajtler K. W., Kordes U., Ridola V., Stutz E., Bourdeaut F. Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from the SIOPE Host Genome Working Group// *Springer Open Choice*, 2021;
13. Nemes K., Bens S., Kachanov D., Teleshova M., Hauser P., Simon T., Tippelt S., Woessmann W., Beck O., Flotho C., Grigull L., Driever P.H., Schlegel P.G., Khurana C., Hering K., Kolb R., Leipold A., Abbink F., Gil-Da-Costa M.J., Benesch M., Kerl K., Lowis S., Marques C.H., Graf N., Nysom K., Vokuhl C.,

Melchior P., Kröncke T., Schneppenheim R., Kordes U., Gerss J., Siebert R., Furtwängler R., Frühwald M.C. Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/ RTK). *Eur J Cancer*. 2021;

14. Chi S., Fouladi M., Shukla N. Hoffman L., Macy M., Doleman S., Blakemore S.J., Clawson A., Daigle S., Tang J., Roche M., Ho P.T.C. Phase 1 study of the EZH2 inhibitor, tazemetostat, in children with relapsed or refractory INI1-negative tumors including rhabdoid tumors, epithelioid sarcoma, chordoma, and synovial sarcoma // *Molecular Cancer Therapeutics*, 2018;