



© А.Ю. Смирнова<sup>1</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1, 3</sup>,  
Ю.В. Диникина<sup>1</sup>

## Атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у ребенка первого года жизни: описание клинического случая

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© A.Yu. Smirnova<sup>1</sup>, E.N. Suspitsin<sup>2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>2</sup>, M.B. Belogurova<sup>1,3</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>1</sup>

## Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor of Central Nervous System in an Infant: A Case Report

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) являются чрезвычайно редкими агрессивными новообразованиями детского возраста с преимущественной встречаемостью у пациентов до 3 лет и доминирующей локализацией в пределах центральной нервной системы (ЦНС). Несмотря на интенсивные комплексные методы терапии, прогноз у данной категории больных остается неудовлетворительным.

**Описание случая.** Нами представлен случай агрессивного течения первично-метастатической АТРО в сочетании с глиомой низкой степени злокачественности у пациентки первого года жизни с синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям I типа (наследственной мутацией в гене *SMARCB1*). Применение комплексной интенсивной противоопухолевой терапии, согласно рекомендациям Медицинского университета Вены (MUV АТРТ) и метронуемой химиотерапии, сопровождалось длительным эффектом. Тем не менее при последующем стремительном прогрессировании заболевания все попытки лечения оказались безрезультатными, и пациентка скончалась спустя 44 месяца после постановки диагноза.

**Ключевые слова:** атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль; синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям; метронуемая химиотерапия; дети; опухоли ЦНС; высокодозная химиотерапия

**Для цитирования:** Смирнова А.Ю., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В. Атипичическая тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у ребенка первого года жизни: описание клинического случая. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 138–145. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-138-145

**Introduction.** Atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRO) are extremely rare aggressive tumors of childhood with predominant occurrence in patients under 3 years of age and primary localization within the central nervous system (CNS). Despite intensive multimodal treatment approaches, the prognosis in this cohort of patients remains unsatisfactory.

**Case description.** We present a case of an aggressive primary metastatic ATRO in combination with low-grade glioma in infant with rhabdoid tumor predisposition syndrome I (hereditary mutation in the *SMARCB1* gene). The use of multimodal antitumor therapy according to the recommendations of the Medical University of Vienna (MUV ATRO) and metronomic chemotherapy was accompanied by a long-term effect. However, with the subsequent rapid progression of the disease, all treatment attempts were unsuccessful, and the patient died 44 months after diagnosis.

**Keywords:** atypical teratoid rhabdoid tumors; rhabdoid tumor predisposition syndrome; metronomic chemotherapy; children; CNS tumors; high-dose chemotherapy

**For citation:** Smirnova AYU, Suspitsin EN, Imyanitov EN, Belogurova MB, Dinikina YuV. Atypical teratoid rhabdoid tumor of central nervous system in an infant: a case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 138–145. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-138-145

✉ Контакты: Smirnova Anna Yurevna, smirnova\_a\_yu@almazovcentre.ru

## Введение

Атипичические тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) являются редкими высоко агрессивными эмбриональными новообразованиями, составляющими 1–2 % всех злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) детского возраста и до 20 % у детей младше трех лет [1, 2]. Следует отметить высокую частоту первично-метастатических стадий болезни, составляющих 20–40 % случаев [3]. У 10–35 % пациентов с АТРО имеет место наличие наследственных мутаций в генах *SMARCB1*, реже *SMARCA4*, что ассоциировано с более ранним возрастом манифестации заболевания, а также развитием синхронных или мультифокальных опухолей с агрессивным клиническим течением [4, 5]. Этот синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования, но нередко мутация возникает *de novo* [5].

На сегодняшний день не существует единых рекомендаций по лечению АТРО ЦНС, но все применяемые схемы основаны на мультимодальном подходе с включением хирургического этапа лечения, полихимиотерапии (ПХТ) с/без регионарной ХТ, высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и лучевой терапии (ЛТ). Несмотря на интенсивность проводимого лечения, результаты остаются неудовлетворительными с достижением пятилетней продолжительности жизни в среднем 40 % ± 10 % [6–9].

Наилучшие результаты лечения пациентов с АТРО ЦНС получены группой исследователей Медицинского университета Вены (протокол MUV-ATRT) [10]. Согласно опубликованному клиническому исследованию, в послеоперационном периоде авторами использовались интенсивная ПХТ в комбинации с интравентрикулярной ХТ, а также ВДХТ с аутоТГСК. Проведение локальной лучевой терапии проводилось после завершения ХТ. Профиль токсичности терапии соответствовал удовлетворительному. Пятилетняя ОВ и БСВ в описанной группе составили 100 % и 88,9 % ± 10,58 % соответственно [10]. Следует отметить, что данные были получены на малой выборке пациентов (n = 9), подчеркивая необходимость проведения дальнейших более крупных исследований. В соответствии с литературными данными, факторами благоприятного прогноза являются супратенториальная локализация опухоли, локальная стадия, молекулярно-генетическая группа АТРТ-ТУР, радикальная операция, возраст пациентов старше трех лет, ответ на проводимую ПХТ и/или ЛТ [9, 11].

В отношении рефрактерных и рецидивирующих случаев АТРО на сегодняшний день также

отсутствуют стандарты, а используемые схемы лечения представлены единичными случаями эффективности и одноцентровым опытом применения. Ряд проводимых исследований посвящен применению таргетной и иммунотерапии, а также метрономных режимов ХТ [12–14], преимуществами использования которой являются непрерывное повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки с реализацией антиангиогенного эффекта и удовлетворительная переносимость лечения [15–18]. В сочетании с таргетными препаратами она может являться эффективной опцией, позволяющей достигать контроля над заболеванием у 30–40 % пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС, включая АТРО [14–20].

Нами представлен клинический случай лечения АТРО в сочетании с ганглиоглиомой у пациентки раннего возраста с наличием синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям.

## Описание клинического случая

Пациентка П. в возрасте 4 месяцев обратилась за помощью в связи с клиническими проявлениями нарастающего гипертензионно-гидроцефального синдрома. Из анамнеза известно, что с первого месяца жизни девочку беспокоили периодические рвоты с усилением их интенсивности. Кроме того, отмечалось появление нейрогенной кривошеи. По результатам МРТ головного мозга диагностировано объемное образование правой гемисферы мозжечка и IV желудочка неоднородной кистозно-солидной структуры, прорастающее в правые отделы ножек мозга, продолговатого мозга и моста с их компрессией, активным неоднородным накоплением контрастного препарата и формированием окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии, а также патологические образования пинеальной области с нечеткими и неровными контурами и левой лобной доли, аналогичной МР-структуры, не накапливающие контрастный препарат (рис. 1).

Пациентка госпитализирована в нейрохирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, где выполнено частичное удаление образования. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований верифицирована АТРО. В раннем послеоперационном периоде по данным МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием выявлены признаки остаточного образования переднемедиальных отделов правой гемисферы мозжечка, характеризующегося изоинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ и TIRM (рис. 2), образования пинеальной области и левой лобной доли, визуализируемые ранее. Пато-

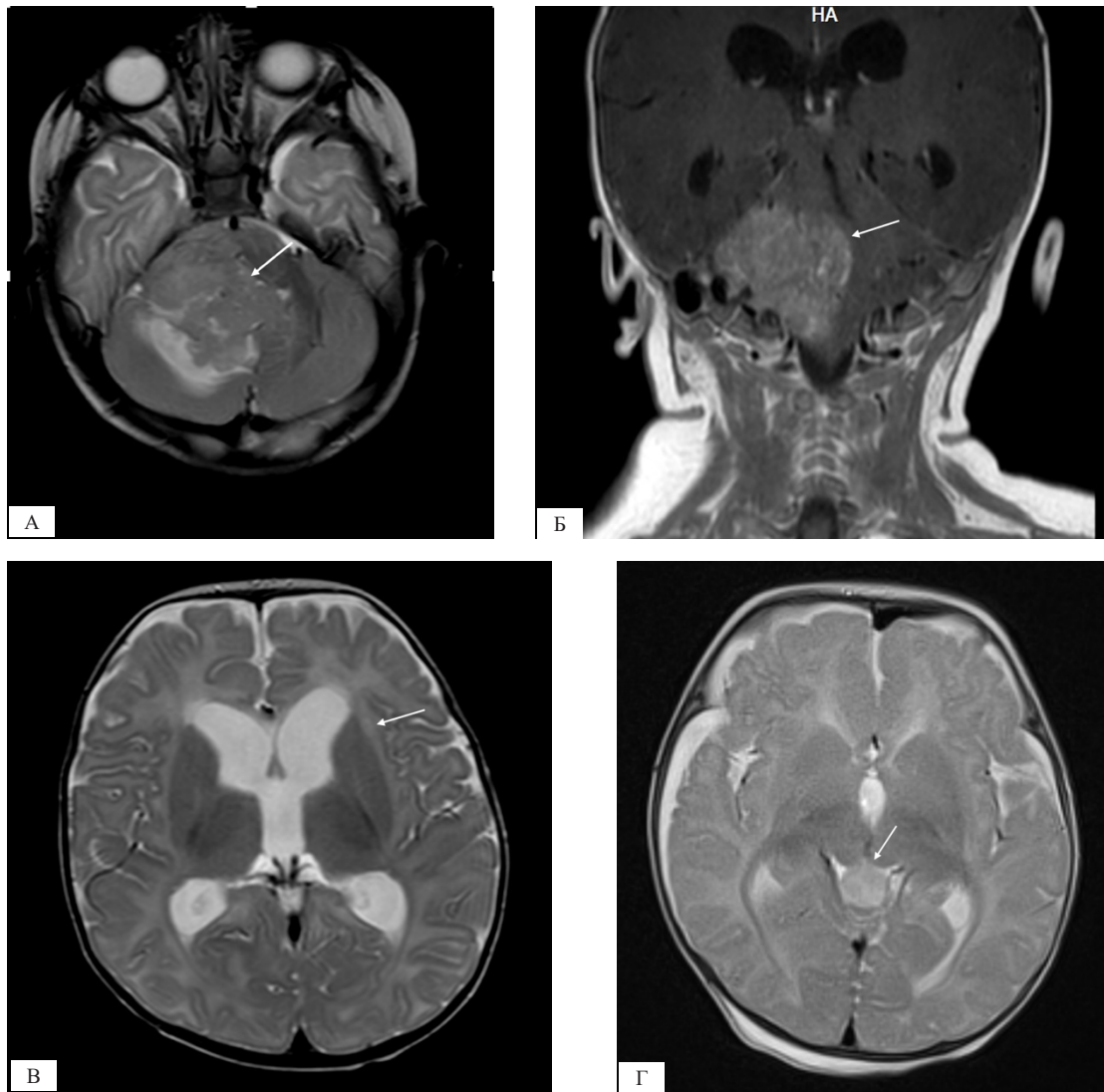


Рис. 1. Образование (А — аксиальный срез и Б — корональный) правой гемисферы мозжечка и IV желудочка кистозно-солидной структуры, накапливающее контраст, размерами  $53 \times 43 \times 37$  мм. 1В — очаг левой лобной доли овальной формы  $6,5 \times 6$  мм, изоинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и T1<sub>гр</sub>, не накапливающее парамагнетик; 1, Г — образование пинеальной области аналогичной МР-структуры размерами  $14 \times 12 \times 16$  мм

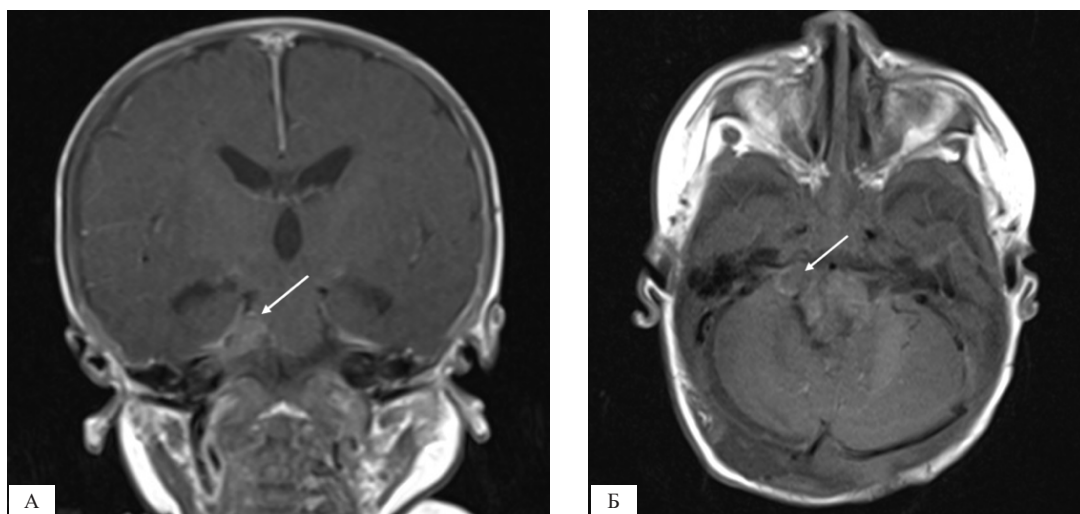


Рис. 2. Остаточное образование (А — корональный и Б — аксиальный срезы) переднемедиальных отделов IV желудочка, правой гемисферы



логических изменений спинного мозга не выявлено. Опухолевых клеток в ликворе, данных за экстраневральное метастазирование получено не было. На основании результатов дообследования установлена стадия R+M<sub>2</sub>. С целью проведения интравентрикулярной (и/в) ХТ был имплантирован резервуар Оммайя.

ПХТ инициирована в течение трех недель после хирургического лечения, согласно протоколу лечения АТРО ЦНС у детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, разработанного на основании рекомендаций MUV-ATRT. Общая длительность ПХТ составила 29 недель, включая альтернирующие циклы циклофосфамид/винкристин, 48-часовой доксорубин, высокодозный метотрексат (5 г/м<sup>2</sup>), ифосфамид/этопозид/цисплатин в сочетании с и/в введениями цитостатиков (этопозид/цитарабин). Наиболее значимыми осложнениями терапии были нейтропенический энтероколит на фоне постцитостатической аплазии кроветворения, метотрексат-индуцированное поражение кожи пери-

анальной области. На фоне лечения достигнут частичный ответ с последующим проведением ВДХТ в режиме карбоплатин /тиотепа /этопозид с аутоТГСК.

По данным МР-контроля, после завершения этапов ПХТ сохранялось образование пинеальной области (без динамики за весь период лечения), тогда как очаги в левой лобной доле и мозжечке полностью регрессировали (рис. 3).

С целью верификации генеза образования пинеальной области выполнена биопсия и по результатам гистологического исследования диагностирована ганглиogliома (grade 1), что позволило установить достижение полной ремиссии по основному заболеванию. С учетом возраста пациентки (18 мес.), ответа на проведенную терапию и в соответствии с рекомендациями протокола, в качестве завершающего этапа лечения выполнена локальная протонная лучевая терапия (ПЛТ) на ложе опухоли до СОД 54,6 Гр и буст на метастаз левой лобной доли до СОД 49,2 Гр.

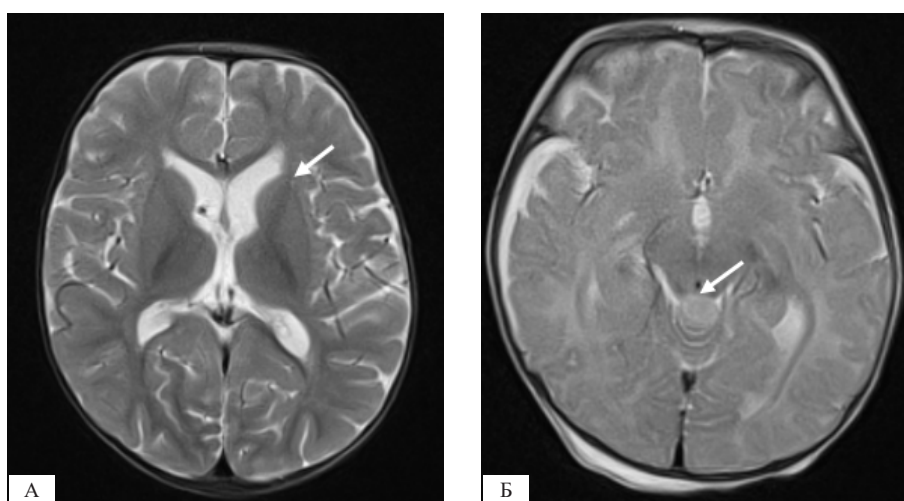


Рис. 3. Регресс патологического образования левой лобной доли (3, А) после завершения интенсивной ПХТ в то время, как образование пинеальной области (3, Б) сохраняется без значимой динамики за весь период лечения

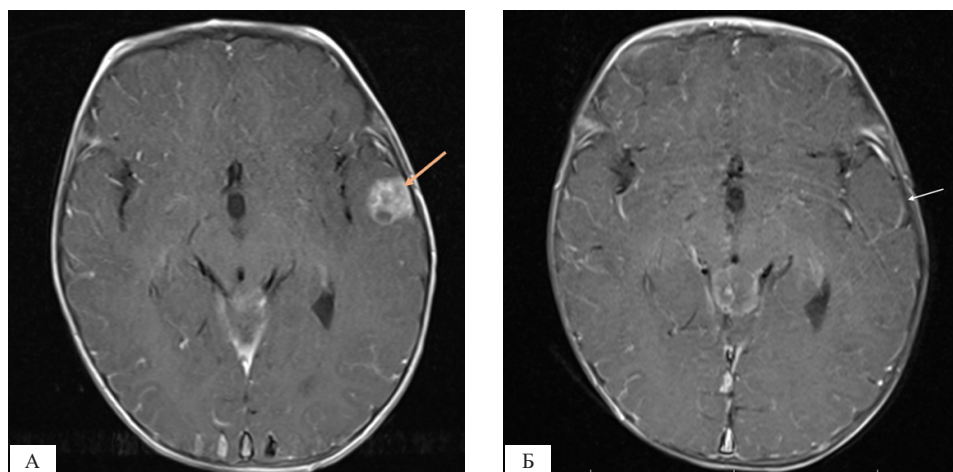


Рис. 4. Постконтрастное изображение метастатического очага левой височной доли (4, А), не визуализируемого ранее (4, Б): образование с четкими контурами, неоднородной структуры, 15 × 15 × 11 мм, изогиперинтенсивное на T2 и TIRM, изогипоинтенсивное на T1-ВИ, с истинным ограничением диффузии на ДВИ и ИКД, выраженным накоплением парамагнетика

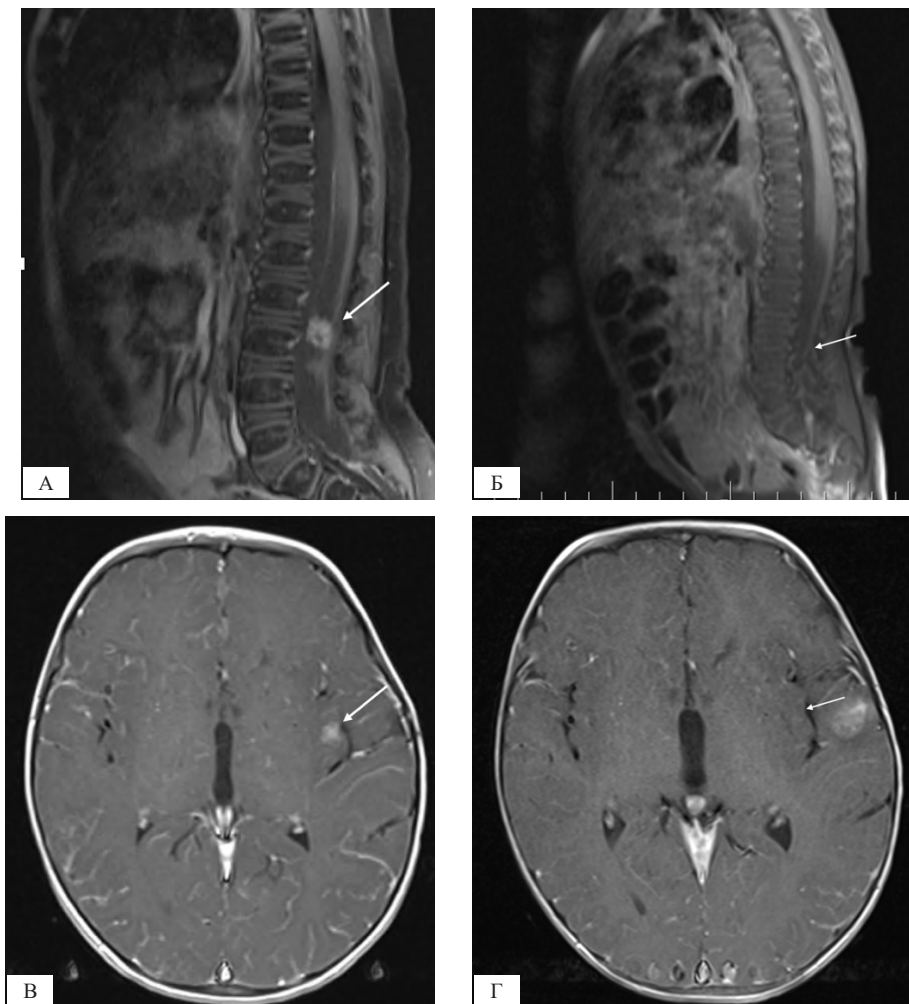


Рис. 5. Образование на уровне L3 позвонка (А), размером  $1,9 \times 1,5 \times 0,9$  см, распространяющееся в правое межпозвонокое отверстие L3-L4, интенсивно накапливающее контрастный препарат, ранее не определяемое (Б). В — очаг в коре левой островковой доли, размерами  $8 \times 9$  мм, накапливающий парамагнетик, не визуализируемый ранее (Г)

Через 4 мес. после завершения лечебной программы при проведении плановой МРТ диагностирован рецидив заболевания с поражением левой височной доли (рис. 4). Выполнено удаление образования, рецидив АТРО подтвержден гистологическим исследованием.

С учетом сверххранных сроков развития рецидива заболевания после завершения комплексной противоопухолевой терапии, крайне высокого риска ассоциированной токсичности, отсутствия единых эффективных методов противорецидивного лечения в РФ и мире, а также пожеланий семьи, принято решение о проведении паллиативной терапии с использованием протокола комбинированной терапии рецидивов и рефрактерных форм опухолей центральной нервной системы у детей: сиролимус в комбинации с метронуомной химиотерапией. Лечение включало альтернирующий режим перорального приема этопозида ( $50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ ) и циклофосамида ( $2,5 \text{ мг/кг/сут}$ ) в сочетании с сиролимусом ( $2 \text{ мг/м}^2$ ) и целекоксибом. По мере достижения суммарной кумулятивной дозы этопозида  $2100 \text{ мг/м}^2$  после 8-го

курса, лечение продолжено без его использования ввиду высокого риска развития вторичных гемобластозов. Переносимость терапии была удовлетворительной.

Через 14 мес. от инициации противорецидивной терапии по данным МРТ визуализировано образование коры левой островковой доли, что требовало дифференциальной диагностики между кавернозной ангиомой и метастазом АТРО. Ввиду невозможности биопсии образования (труднодоступная локализация и малый размер выявленного очага —  $4 \text{ мм}$ ) продолжено динамическое наблюдение за выявленными изменениями. В течение 6 мес. последующего мониторинга прогрессирования не отмечалось. При очередном МР-исследовании диагностировано вторичное поражение корешков конского хвоста на уровне L3-L4 справа с экстрадуральным распространением и увеличением размеров ранее выявленного образования коры левой островковой доли (рис. 5). С целью верификации процесса и, учитывая нодулярный характер поражения спинного мозга, выполнена частичная резекция

образования конского хвоста с экстрадуральным компонентом, подтвержден рецидив АТРО.

Учитывая характер рецидива заболевания на фоне продолжающейся системной метрономной химиотерапии, предшествующий объем комплексного лечения без использования КСО ввиду раннего возраста пациентки, согласно решению междисциплинарного консилиума, проведен курс протонного облучения в объеме КСО до СОД 35,2 Гр с последовательным бустом на области метастатического поражения головного и спинного мозга до СОД 55 Гр и 49,6 Гр соответственно. С целью определения возможности опций последующей химиотерапии в комбинации с таргетной терапией проведено исследование опухолевого материала методом NGS (секвенирование нового поколения) на аппарате NextSeq 550 (Illumina) с использованием рекомендованного программного обеспечения для детекции соматических мутаций MuTest v.2, по результатам которого мишеней для таргетной терапии выявлено не было. Пациентка обследована на наличие наследственных мутаций: по результатам молекулярно-генетического исследования лейкоцитарной ДНК методом NGS мутаций гена *SMARCB1* не обнаружено, однако при дополнительном исследовании крови методом MLPA (множественная лигазо-зависимая амплификация) с набором зондов P324 22q11 (MRC Holland) выявлена делеция участка 22q11, соответствующая последовательности гена *SMARCB1*. Таким образом, подтверждено наличие генетического синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям I типа. У матери ребенка данная мутация не обнаружена. Отец и сиблинг пациентки не обследованы в связи с отказом. За период лечения девочки в семье по материнской линии были диагностированы 3 случая злокачественных опухолей различной локализации. Отец, сиблинг пациентки здоровы, случаев детской смертности в семье отмечено не было.

Последующие рецидивирующие инфекционные эпизоды, а также прогрессирующие постлучевые нарушения ликвородинамики, не позволили инициировать противоопухолевую терапию. Через 2,5 мес. после завершения повторного курса лучевой терапии пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Общая продолжительность жизни после первичной постановки диагноза составила 44 мес.

### Обсуждение

АТРО у детей раннего возраста, в целом, характеризуется неблагоприятным прогнозом [1, 2], при этом у нашей пациентки к факторам дополнительного риска следует отнести первично метастатическую стадию (M2), инфратенториальную локализацию опухоли (мозжечок и IV

желудочек), а также наличие синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям, обусловленного герминальной мутацией в гене *SMARCB1* [4–9, 11].

Проведение интенсифицированной терапии с включением ВДХТ с аутоТГСК на основании рекомендаций MUV-ATRT в представленном случае позволило достичь ремиссии и отложить проведение лучевой терапии до 18-месячного возраста, что является важным аспектом в лечении детей раннего возраста, позволяющим минимизировать побочные эффекты лучевой терапии на незрелые развивающиеся структуры головного мозга [6]. Следует отметить, что наличие образования пинеальной области, оставшегося стабильным на фоне проводимого лечения, в отличие от полностью регрессировавших очагов в задней черепной ямке и левой лобной доле, требовало дифференциальной диагностики между метастазом АТРО и другой опухолью. Проведение биопсии с последующим гистологическим исследованием позволило верифицировать глиому низкой степени злокачественности (ганглиоглиома grade 1) и зафиксировать полную ремиссию по основному заболеванию после завершения программной ПХТ, что также являлось принципиальным для адекватного планирования объема лучевой терапии. Согласно данным литературы, помимо рабдоидных опухолей различной локализации в структуре генетического синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям встречаются крибриформная (решетчатая) нейроэпителиальная опухоль, медуллярный рак почки, эпителиоидная саркома, синовиальная саркома, ганглиоглиома, шваннома, менингиома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов и другие более редкие варианты [5, 21]. Синхронное возникновение нескольких опухолей также является типичной особенностью данного синдрома [5], что продемонстрировано в нашем случае.

Лечение рецидивов АТРО представляет собой сложную задачу, в т. ч. ввиду интенсивности первичного лечения и высокой вероятности приобретенной рефрактерности к стандартным режимам ПХТ, а также высокой кумулятивной токсичности. Одним из вариантов противорецидивной терапии является использование метрономных режимов ХТ в комбинации с препаратами таргетного действия и/или иммунотерапии [12]. У нашей пациентки проведение метрономной ХТ в сочетании с сиролимузом позволило добиться отсутствия прогрессирования на протяжении 14-месячного периода при сохранении удовлетворительной переносимости терапии и хорошего качества жизни. Проведение молекулярно-генетического исследования опухоли методом NGS не выявило потенциальных мише-



ней для таргетной терапии, что является весьма специфичным для АТРО, которые характеризуются стабильным геномом, нередко представленным изолированно мутациями *SMARCB1*, с различными эпигенетическими механизмами дисрегуляции, определяемыми методами метилирования ДНК, секвенирования РНК [12, 13].

Интересной особенностью данного случая является наличие отягощенного семейного анамнеза по онкологическим заболеваниям со стороны материнской линии. Данные семейного анамнеза, а также особенности клинического течения заболевания у пациентки были причиной направления крови на молекулярно-генетическую диагностику, что позволило верифицировать синдром генетической предрасположенности к рабдоидным опухолям I типа. При этом синхронная презентация 2 опухолей (АТРО и ганглиogliомы), ранний возраст дебюта (4 месяца), первично метастатическая форма АТРО, агрессивное течение опухоли, несмотря на проводимую интенсивную терапию, являются характерными его проявлениями. Отсутствие герминальной мутации *SMARCB1* у матери пациентки может свидетельствовать о возникновении данной мутации *de novo*. Злокачественные образования, диагностированные у родственников девочки, не являются типичными для данного синдрома, но, вероятно, ассоциированы с наличием генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям, что требует дополнительного дальнейшего обследования семьи по материнской линии.

### Выводы

АТРО у пациентов раннего возраста характеризуются агрессивным течением и неудовлетворительными результатами лечения. Нами представлен случай первично-метастатической АТРО ЦНС, дебютировавшей в возрасте 4 месяца с синхронным возникновением 2 опухолей у пациентки с подтвержденным синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям (вероятно *de novo*), умершей от прогрессирования через 44 месяца после первичной диагностики. Проведение интенсифицированных режимов ПХТ в сочетании с ВДХТ с аутоТГСК, ЛТ, метромной ПХТ позволило достичь пролонгированного контроля над заболеванием у данной пациентки с приемлемым качеством жизни. Отсутствие мишеней для таргетной терапии по результатам молекулярно-генетической диагностики ткани опухоли не позволило применить методы таргетной терапии, а стремительное прогрессирование заболевания привело к летальному исходу, несмотря на попытки достижения контроля с использованием метода ЛТ. Наличие отягощенного семейного анамнеза по онкологическим заболе-

ваниям требует дополнительного обследования родственников пациентки с поиском генетических детерминант, обуславливающих развитие раковых заболеваний внутри семьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных. *Compliance with patient rights and principles of bioethics*  
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

#### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022), гранта РФФ 22-45-08004.

#### Funding

This work was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301), Russian Science Foundation grant 22-45-08004.

#### Участие авторов

Смирнова А.Ю. — разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме;  
Суспицын Е.Н. — проведение молекулярно-генетического исследования, анализ полученных данных, дополнение и редактирование текста рукописи;  
Имянитов Е.Н. — анализ данных молекулярно-генетического исследования, научное и литературное редактирование, финальное одобрение текста рукописи;  
Белогурова М.Б. — научное и литературное редактирование, финальное одобрение текста рукописи;  
Диникина Ю.В. — разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование, финальное одобрение текста рукописи.

#### Authors' contributions

Smirnova A.YU. — provided article design, performed data collection, scientific material analysis, literature review, manuscript writing, reference list preparation, and summary drafting;  
Suspitsin E.N. — conducted molecular genetic studies, analyzed the obtained data, and contributed to the manuscript text through additions and editing;  
Imyanitov E.N. — analyzed the molecular genetic study data, provided scientific and literary editing, and gave final approval to the manuscript text;  
Belogurova M.B. — contributed to scientific and literary editing and provided final approval of the manuscript;  
Dinikina Yu.V. — conceptualized and designed the article, contributed to scientific editing, and gave final approval of the manuscript.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Woehrer A, Slavic I, Waldhoer T, et al. Incidence of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: a population-based study by the Austrian Brain Tumor Registry, 1996-2006. *Cancer*. 2010; 116(24): 5725-32.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.25540>.
2. Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.187>.
3. Rechberger J.S., Nesvick C.L., Daniels D.J. Atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT): disease mechanisms and potential drug targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2022; 26(3): 187-192.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2040017>.
4. Bourdeaut F., Lequin D., Brugières L., et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(1): 31-38.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1795>.
5. Del Baldo G., Carta R., Alessi I., et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome: from clinical suspicion to general management. *Front Oncol*. 2021; 11: 586288.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.586288>.
6. Nemes K., Johann P.D., Steinbügl M., et al. Infants and newborns with atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) and extracranial malignant rhabdoid tumors (eMRT) in the EU-RHAB registry: a unique and challenging population. *Cancers*. 2022; 14: 2185.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14092185>.
7. Reddy A.T., Strother D.R., Judkins A.R., et al. Efficacy of high-dose chemotherapy and three-dimensional conventional radiation for atypical teratoid/rhabdoid tumor: a report from the children's oncology group trial ACNS0333. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 1175-85.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO19.01776>.
8. Park M., Han J.W., Hahn S.M., et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in children under the age of 3 years. *Cancer Res Treat*. 2021; 53(2): 378-388.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2020.756>.
9. Hoffman L.M., Richardson E.A., Ho B., et al. Advancing biology-based therapeutic approaches for atypical teratoid rhabdoid tumors. *Neuro Oncol*. 2020; 22(7): 944-954.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa046>.
10. Slavic I., Chocholous M., Leiss U., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.161>.
11. Fruhwald M.C., Hasselblatt M., Nemes K., et al. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro. Oncol*. 2020; 22: 1006-1017.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz244>.
12. Alva E., Rubens J., Chi S., et al. Recent progress and novel approaches to treating atypical teratoid rhabdoid tumor. *Neoplasia*. 2023; 37: 100880.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100880>.
13. Zhang C., Li H. Molecular targeted therapies for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Investig*. 2022; 6(2): 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ped4.12325>.
14. Berland M., Padovani L., Rome A., et al. 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: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00792>.
15. Kerbel R.S., Kamen B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 423-436.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1369>.
16. Bowers D.C., Aquino V.M., Leavey P.J., et al. Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 93-98.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.10456>.
17. Sterba J., Pavelka Z., Andre N., et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(4): 616-7.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.22382>.
18. Stoeltzing S., Trefzer T., Kisro J., et al. Low-dose oral metronomic chemotherapy prevents mobilization of endothelial progenitor cells into the blood of cancer patients. *In Vivo*. 2008; 22(6): 831-6.
19. Peyrl A., Chocholous M., Kieran M.W., et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(3): 511-7.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24006>.
20. Winnicki C., Leblond P., Bourdeaut F., et al. Retrospective national "Real Life" experience of the SFCE with the Metronomic MEMMAT and MEMMAT-like Protocol. *J Clin Med*. 2023; 12(4): 1415.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041415>.
21. Fruhwald M.C., Nemes K., Boztug H., et al. Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from SIOPE Host Genome Working Group. *Familial Cancer*. 2021; 20: 305-316.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00229-1>.

Поступила в редакцию 21.05.2023

Прошла рецензирование 03.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 21.05.2023

Reviewed 03.07.2023

Accepted for publication 31.08.2023

## Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Смирнова Анна Юрьевна / Smirnova Anna Y. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5293-9568>.

Суспицын Евгений Николаевич / Suspitsyn Evgeny N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>.

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov Evgeny N. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Белогурова Маргарита Борисовна / Belogurova Margarita B. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>.

Диникина Юлия Валерьевна / Dinikina Yulia V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.

