



© А.В. Панферова, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй

Молекулярно-генетическая гетерогенность рабдомиосарком у детей

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Agnesa V. Panferova, Dmitry M. Kononov, Alexander E. Druy

Genetic Heterogeneity in Pediatric Rhabdomyosarcomas

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

Результаты молекулярно-генетических исследований позволили приблизиться к пониманию патогенеза рабдомиосарком (РМС), их включение в стандартное тестирование установило новые диагностические критерии для данного вида опухолей. Помимо своей важной роли в диагностике, генетическое тестирование стало необходимым для выбора интенсивности терапии и оценки прогноза у пациентов с РМС. Наиболее значимым диагностическим исследованием является определение химерных генов *PAX3/7::FOXO1* — маркеров альвеолярной РМС (АРМС) и предикторов неблагоприятного прогноза, которое стало широко использоваться для классификации РМС и является основанием для стратификации пациентов в группу высокого риска. АРМС без выявленных перестроек с участием генов *PAX3/7* или *FOXO1* (в т. ч. и с нестандартными генами-партнерами) в настоящее время рассматривается как прогностически более благоприятная форма РМС, близкая с точки зрения молекулярной биологии к эмбриональной РМС (ЭРМС). Стандартная диагностика данных опухолей в настоящее время включает морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярное исследования. Во многих случаях рутинная окраска гематоксилином и эозином и характер экспрессии Desmin, MyoD1 и Myogenin достаточны как для подтверждения диагноза РМС, так и для определения гистологического типа. При этом только определение химерных генов *PAX3/7::FOXO1* позволяет однозначно определить АРМС, особенно при солидном гистологическом варианте. Гистологически однородная группа веретенноклеточных/склерозирующих РМС (ВСРМС) характеризуется очень высокой биологической и клинической гетерогенностью, обусловленной большим количеством прогностически значимых генетических вариантов. Ведущая роль в дифференциальной диагностике ВСРМС принадлежит молекулярно-генетическим методам исследования.

Ключевые слова: дети; рабдомиосаркома; классификация; молекулярно-генетическая гетерогенность

Для цитирования: Панферова А.В., Коновалов Д.М., Друй А.Е. Молекулярно-генетическая гетерогенность рабдомиосарком у детей. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 267-277.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-267-277

✉ Контакты: Панферова Агнеса Владимировна, a.panfyorova@gmail.com

Введение

Рабдомиосаркома (РМС) — группа биологически разнообразных опухолей, объединенных по признаку миогенной дифференцировки клеток. Это наиболее распространенная саркома

The results of molecular genetic studies have brought us closer to understanding the pathogenesis of rhabdomyosarcoma (RMS), and their incorporation into standard testing has established new diagnostic criteria for RMS. In addition to its important role in diagnosis, genetic testing has become necessary to select the intensity of therapy and assess the prognosis of patients with RMS. The most important diagnostic study is the determination of *PAX3/7::FOXO1* fusion genes - markers of alveolar RMS (ARMS) and predictors of poor prognosis, which has become widely used for RMS classification and provides the basis for stratifying patients into a high-risk group. ARMS without identified rearrangements involving the *PAX3/7* or *FOXO1* genes (including those with non-standard partner genes) is currently considered to be a prognostically favourable type of RMS that shares biological similarities with embryonal RMS (ERMS). The standard diagnosis of these tumours currently includes morphological, immunohistochemical and molecular studies. In many cases, routine hematoxylin and eosin staining and desmin, MyoD1 and myogenin expression patterns are sufficient to both confirm the diagnosis and determine the histological type. Simultaneously, only the determination of the *PAX3/7::FOXO1* chimeric proteins allows the unambiguous identification of ARMS, especially in cases with solid histological variant. The histologically homogeneous group of spindle cell/sclerosing RMS (SCRMS) is characterized by very high biological and clinical heterogeneity due to a large number of pathogenic and prognostically significant genetic variants. Molecular genetic techniques are leading the way in the differential diagnosis of SCRMS.

Keywords: children; rhabdomyosarcoma; classification; molecular genetic heterogeneity

For Citation: Agnesa V. Panferova, Dmitry M. Kononov, Alexander E. Druy. Genetic heterogeneity in pediatric rhabdomyosarcomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 267-277. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-267-277

мягких тканей у детей и подростков, составляющая примерно 5 % солидных опухолей и 50 % сарком мягких тканей в этой возрастной категории [1–3]. В первой классификации Horn-Enterline 1958 г. РМС были разделены на группы в соответствие только с морфологическими

признаками, позднее, с накоплением знаний, классификация стала базироваться на комплексе характеристик в сочетании с клиническим течением заболевания, а с появлением и распространением молекулярно-генетических методов исследования, прослеживается тенденция классификации этих опухолей в соответствие с молекулярно-генетическими маркерами, лежащими в основе патогенеза заболевания.

В актуальной классификации Всемирной организации здравоохранения РМС подразделяется на эмбриональную (ЭРМС), альвеолярную (АРМС), веретенчатую/склерозирующую (ВСРМС) и плеоморфную [2, 4, 5]. Каждый из типов РМС связан с определенными рекуррентными молекулярно-генетическими признаками. Большинство РМС с альвеолярной гистологией имеют химерные гены с участием *FOXO1*. Для ЭРМС характерны разнообразные генетические изменения, в т. ч. потеря гетерозиготности хромосомы 11p15.5 и мутации, связанные с RAS-путью, которые часто сопровождаются глобальными числовыми хромосомными изменениями. В свою очередь, среди ВСРМС были выделены три отдельные группы строго в соответствии с молекулярным маркером: ВСРМС с мутацией *MYOD1* L122R, инфантильные РМС с перестройками генов *NCOA2* и *VGLL2*, а также внутрикостные РМС с перестройкой гена *TFCP2* [2]. Молекулярно-генетические маркеры необходимы для верификации диагноза, используются для стратификации пациентов, определения терапевтических стратегий и разработки молекулярно-направленных препаратов.

FOXO1-перестроенные РМС. Наиболее важным молекулярно-генетическим тестом в диагностике РМС является определение наличия химерных генов *PAX3::FOXO1* или *PAX7::FOXO1* (*PAX3/7::FOXO1*), являющихся высокоспецифичными маркерами альвеолярного типа опухоли и основанием для её однозначной верификации [6–9]. Исследования показывают, что между АРМС без химерного гена *PAX3/7::FOXO1* и ЭРМС нет молекулярно-генетических различий. По этим причинам современная практика приравнивает диагноз АРМС к РМС с химерными генами *PAX3/7::FOXO1*, а варианты без химерных генов, составляющие примерно 15 % от всех РМС с альвеолярной гистологией, считаются примитивной формой ЭРМС, согласно Всемирной организации здравоохранения [1, 2].

При АРМС выделяют две гистологические модели роста: классический альвеолярный и солидный вариант в зависимости от соотношения стромы и клеточных элементов опухоли. Классический вариант АРМС, как следует из названия, демонстрирует формирование альвеолярных и псевдоальвеолярных гнездовых структур [1, 2,

4]. Для диагностики АРМС достаточно альвеолярной гистологии в чистом или «смешанном» виде; в смешанных опухолях, согласно исследованиям Children Oncology Group и Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, требуется не менее 50 % объема опухоли с альвеолярной морфологией. Вторым вариантом АРМС — солидный, характеризуется значительным преобладанием клеточных элементов над стромой и более сложен в плане дифференциальной диагностики с ЭРМС и определение наличия химерного гена *PAX3/7::FOXO1* становится принципиальным: солидные варианты АРМС без химерных генов *PAX3/7::FOXO1* или других более редких перестроек являются ЭРМС с примитивным фенотипом. Единичные круглые гигантские опухолевые клетки являются характерными чертами АРМС, хотя их присутствие не является уникальным признаком.

При АРМС выявляют классические и неклассические варианты химерных генов. К классическим химерным генам относятся *PAX3::FOXO1* и *PAX7::FOXO1*, которые встречаются в подавляющем большинстве (> 95 %) случаев [4]. Около 70 % случаев АРМС несут хромосомную транслокацию t(2;13)(q36;q14), реже, в 15 % — t(1;13)(p36;q14), которые приводят к образованию химерных генов *PAX3::FOXO1* и *PAX7::FOXO1* соответственно [1]. Общая выживаемость при АРМС с *PAX3::FOXO1* хуже, чем у пациентов с *PAX7::FOXO1* — 64 % и 87 % соответственно [7]. *PAX3* и *PAX7* представляют собой транскрипционные факторы, играющие важную роль в миогенезе. Химерные белки *PAX3/7::FOXO1* функционируют как онкопротеины, влияющие на рост и дифференцировку клеток через активацию многочисленных нижестоящих генов-мишеней, таких как *MET*, *ALK*, *FGFR4*, *MYCN*, *IGF1R* и *MYOD1* [1]. Амплификация геномных участков 2p24 (в составе онкогена *MYCN*) и 12q13-q14 (в составе онкогена *CDK4*) встречаются чаще всего в АРМС с *PAX3::FOXO1*, амплификация 1p36 (который включает локус *PAX7*) и 13q31 (с *MIR17HG*) специфически связаны с АРМС с перестройкой *PAX7::FOXO1* [1]. Редко выявляют инактивирующие мутации в генах *TP53* и *CDKN2A/CDKN2B*, а также активирующие мутации *FGFR4* [3]. Увеличение числа копий гена *ALK* и цитоплазматическая гиперэкспрессия белка *ALK* характерны для подавляющего большинства АРМС; однако применение таргетных препаратов *in vivo* не показывает терапевтической эффективности [10]. Характерные профили рекуррентных соматических мутаций, экспрессии генов и метилирования ДНК характеризуют АРМС с наличием химерных генов, при этом молекулярные профили АРМС без

соответствующих химерных конструкций, аналогичны профилям ЭРМС [8, 11–13].

В клетках АРМС редко встречаются неклассические варианты химерных генов: *PAX3::NCOA1*, *PAX3::FOXO4*, *PAX3::INO80D* и *FOXO1::FGFR1* [14, 15]. Важно отметить, что во всех случаях неканонических перестроек, одним из генов-партнёров является либо *PAX3*, либо *FOXO1*. Молекулярный патогенез данных опухолей менее изучен, но, очевидно, отличается от классических АРМС. Опухоли с перестройкой генов-гомологов *NCOA1* и *NCOA2*, которые кодируют белки – гистон-ацетилтрансферазы — коактиваторы транскрипции, связанные с рецепторами ядерных гормонов (стероидных, тиреоидных, ретиноидов и витамина D), имеют вариабельную морфологию и молекулярный профиль и могут соответствовать как АРМС, так и ВСРМС (врожденной или внутрикостной эпителиоидноклеточной), принципиально отличающимися по прогнозу. Учитывая неспецифический характер перестроек генов *NCOA1/2*, выявление конкретной перестройки с идентификацией обоих генов-партнёров, становится решающим в верификации диагноза [12–16].

РМС без перестроек PAX3/7 и FOXO1: эмбриональная рабдомиосаркома. ЭРМС встречается у относительно маленьких детей, при этом одна треть случаев приходится на детей младше 5 лет. В возрастной группе до 20 лет ЭРМС составляет примерно от 50 % до 70 % случаев [1]. Опухоль характеризуется вариативными гистологическими проявлениями с широким диапазоном формы и размера клеточных элементов, включая веретеновидные, звёздчатые, округлые, а также непостоянными свойствами стромы, которая носит волокнистый или миксоидный характер. Типичным гистологическим проявлением ЭРМС является неравномерно выраженная клеточность и объём стромы, встречающиеся в довольно широком диапазоне — от гипоклеточных ботриодных ЭРМС до ЭРМС с полностью солидным типом строения. Солидная ЭРМС может соответствовать ЭРМС с примитивным фенотипом и быть ошибочно интерпретирована, как АРМС без химерного гена *PAX3/7::FOXO1*. Для ЭРМС не характерно образование химерных генов, в целом, и *PAX3/7::FOXO1*, в частности, что является ключевым дифференциально-диагностическим критерием [15]. Молекулярно-генетическое исследование может являться методом выбора, поскольку обладает высокой аналитической чувствительностью. Для ЭРМС описаны другие рекуррентные геномные изменения: паттерны увеличения количества копий протяженных регионов на хромосомах 2, 8, 11, 12, 13 и/или 20 и потери генетического материала на хромосомах 10 и 15, потеря гетерозиготности на локусе

11p15.5 [17]. Мутации в гене *TP53* происходят примерно в 10 % ЭРМС и могут быть связаны с анапластической морфологией [4]. Исследование, включавшее более 600 пациентов с РМС, показало, что мутации в гене *TP53* связаны с худшим исходом РМС [18]. Мутации в генах семейства RAS (*NRAS*, *KRAS* и *HRAS*) встречаются примерно в 50 % ЭРМС, а также наблюдаются повторяющиеся мутации эффекторов PI3K (*PTEN*, *PIK3CA*). Генетические варианты в *NRAS* часто встречаются при ЭРМС у подростков, тогда как мутации *HRAS* и *KRAS* встречаются в 70 % случаев ЭРМС младенцев [1, 2].

Ботриодный вариант ЭРМС представляет собой морфологический вариант, обнаруживаемый в органах, выстланных слизистой оболочкой: в общем желчном протоке, мочевом пузыре, орофациальной зоне и влагалище, и обычно представлен в виде полиповидных масс, похожих на гроздь. При гистологическом исследовании обнаруживается заметный слой камбия, линейная гиперклеточная область, плотно прилегающая к поверхности эпителия, которая служит диагностическим критерием. Однако в некоторых случаях слой камбия может быть узким или отсутствовать, что сильно затрудняет диагностику. У детей с ботриодным РМС прогноз лучше, чем при других вариантах РМС [4]. Несмотря на то, что ботриодный вариант РМС был отдельным подтипом в классификации Горна – Энтерлайна, в настоящее время он относится к ЭРМС, а лучший прогноз может быть связан с локализацией опухоли, а не с её биологическим поведением. Анаплазия при ЭРМС, которая может быть очаговой или диффузной, определяется наличием заметно увеличенных гиперхроматических ядер (по меньшей мере, в 3 раза больше соседних) с крупными атипичными причудливыми многополярными митотическими фигурами или без них, встречается в 3–13 % случаев ЭРМС и коррелирует с худшим прогнозом [19, 20]. Амплификация гена *ERBB2* в виде экстрахромосомных «double minutes» часто встречается при ЭРМС с анаплазией [20, 21].

В отличие от РМС с химерными генами *PAX3/7::FOXO1*, являющихся спорадическими опухолями, до 5 % ЭРМС возникают на фоне наследственных синдромов предрасположенности к онкологическому заболеванию, таких как Ли-Фраумени, Беквита-Видеманна, нейрофиброматоз 1 типа, Нунана, Костелло и Горлина. Синдром Нунан — RAS-патия, в основе которой лежат мутации в генах *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* и *KRAS*, а синдром Костелло представляет собой RAS-патию, вызванную герминальными мутациями *HRAS* [22]. При синдроме Горлина выявляются патогенные герминальные варианты в генах *SUFU*, *PTCH1*.

Опухоли, имеющие морфологическое сходство с ЭРМС и развивающиеся в матке, могут быть ассоциированы с *DICER1*-синдромом, при котором также наблюдаются разнообразные новообразования: плевропульмональная бластома (ППБ), кистозная нефрома, пинеобластома, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига и др. [22, 23]. Ген *DICER1* является частью семейства рибонуклеаз III и играет важную роль в модуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне посредством процессинга микроРНК [24]. Исследования показали, что рекуррентные герминальные и соматические мутации *DICER1* возникают в большинстве ЭРМС тела и шейки матки [22]. В то же время, сообщалось лишь о редких случаях *DICER1*-ассоциированной ЭРМС внематочной локализации, преимущественно в мочеполовых путях [25–27]. Кроме того, описано несколько случаев ЭРМС с мутацией в *DICER1*, возникающих в широкой связке матки, яичнике или фаллопиевой трубе [26]. Однако в большинстве случаев РМС влагалища или мочевыводящих путей имеют гистологическое строение, типичное для РМС и не ассоциированы с мутациями в гене *DICER1* [11, 15]. В статье Appellaniz-Ruiz и соавт. было сделано предположение, что мутации в *DICER1* могут предрасполагать к развитию опухолей в тканях мюллеровского происхождения [28]. Мюллеровы протоки онтогенетически дают начало верхней части влагалища, шейке и телу матки, а также фаллопиевым трубам, что потенциально может объяснить тенденцию развития опухолей с мутацией *DICER1* в этих органах. Мутации в генах процессинга микроРНК (*DICER1*, *DROSHA*) описаны с частотой до 20 % при нефробластоме, возникающей из примитивной метанефрогенной мезенхимы (бластымы), которая при нормальном развитии почки получает стимулы к пролиферации и выживанию клеток от мочеточникового зачатка, имеющего происхождение из мезонефрального (Вольфова) протока. При этом случаи РМС, ассоциированной с мутациями в гене *DICER1*, в органах вольфовского происхождения не описаны.

Результаты исследований указывают на клинические различия между РМС с мутацией в *DICER1* и типичной ЭРМС. В отдельных исследованиях было показано, что РМС с мутациями в *DICER1* связана с более старшим возрастом пациентов на момент постановки диагноза (средний возраст 36 лет против 5 лет для классической ЭРМС) [29]. Напротив, результаты метаанализа показали более молодой средний возраст манифестации, *DICER1*-ассоциированной РМС женских половых органов вне зависимости от локализации — 16 лет [28]. При локализации в мочеполовом тракте РМС с мутацией *DICER1*

может иметь более благоприятное клиническое течение, по сравнению с типичной ЭРМС (без мутации в *DICER1*) аналогичной локализации. Интересно, что РМС мочеполового тракта, возникающие в локализациях вне мочевого пузыря и предстательной железы, таких как влагалище или матка, ведут себя менее агрессивно, независимо от статуса мутации *DICER1*, что было показано в двух исследованиях [29]. Хотя клинической информации о *DICER1*-ассоциированных РМС немного, появляются публикации случаев, демонстрирующих потенциально агрессивное поведение этих опухолей [26, 29]. Учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость дальнейшего исследования биологических характеристик и клинического поведения *DICER1*-ассоциированной РМС.

Гистологически ЭРМС мочеполового тракта (с локализацией в органах, выстланных эпителием, таких как влагалище, мочевой пузырь и матка) часто напоминают ботриоидные. Несмотря на схожую или в некоторых случаях даже идентичную морфологию, в *DICER1*-ассоциированных РМС было описано наличие хрящевых узелков [26], в некоторых случаях с формированием остеоида, [26, 28, 29]. Таким образом, идентификация хрящевых узелков и/или остеоидных образований при РМС мочеполового тракта, включая матку, может указывать на ассоциацию с *DICER1*-синдромом, поэтому пациенты с данным диагнозом должны быть направлены на генетическое консультирование.

В настоящее время доминирующей остается гипотеза происхождения РМС от миогенных предшественников, которая подтверждается экспрессией в опухолевых клетках маркеров мышечной дифференцировки *desmin* и *myogenin* и транскрипционных факторов, регулирующих ее (*MYOD1*) [30]. Тем не менее показана возможность развития РМС из дифференцирующихся немиеогенных клеток, например, из клеток-предшественниц эндотелия [31]. Клеточное происхождение РМС не идентифицировано однозначно и может варьироваться в зависимости от контекста, в т. ч. и в случаях РМС с мутацией *DICER1*. В новообразованиях, связанных с *DICER1*-синдромом, мутации с потерей функции белка (нонсенс, сдвиг рамки считывания) обычно возникают вместе с характерной соматической миссенс-мутацией на втором аллеле гена *DICER1* [24]. Однако также описаны спорадические случаи *DICER1*-ассоциированных опухолей, связанных с биаллельными соматическими мутациями *DICER1* при отсутствии герминальных: описывают комбинации мутаций с потерей функции белка с нуклеотидными заменами в «горячих точках» кодирующей последовательности рибонуклеазного домена [11,

29]. Другие случаи РМС, связанной с *DICER1*-синдромом или явлением соматического мозаицизма, имеют множественные миссенс-мутации или гомозиготные мутации в «горячих точках» гена *DICER1*. Интересно, что локус 14q, где располагается *DICER1*, не показал каких-либо изменений числа копий, в частности, делеций/микроделеций [29]. Однако нельзя исключать, что в этих случаях возможна инактивация второго аллеля дикого типа *DICER1* за счет потери гетерозиготности без аномалий числа копий. Анализ числа копий генов в образцах ЭРМС выявил схожие структурные вариации с частыми дупликациями на хромосомах 2, 3 и 8, независимо от статуса гена *DICER1*. РМС с мутациями в *DICER1* и без мутаций в *DICER1* имеют схожий генетический профиль: описаны идентичные паттерны анеуплоидии, а также мутации *TP53* и мутации, активирующие сигнальный каскад RAS (*KRAS*, *NRAS*). Однако анализ профиля метилирования геномной ДНК показал, что РМС с мутацией *DICER1* сегрегированы от других образцов РМС: АРМС, веретеночлеточных/склерозирующих РМС с мутацией *MYOD1*, типичной ЭРМС [29]. Результаты исследований показывают, что РМС с мутацией в *DICER1* может быть квалифицирован в отдельную нозологическую категорию в последующих классификациях.

РМС без перестроек PAX3/7 и FOXO1: веретеночлеточная/склерозирующая РМС. В 2013 г. классификация опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения предложила выделить веретеночлеточные и склерозирующие РМС (ВСРМС) в отдельную категорию в качестве единой нозологической формы [2]. Молекулярно-генетические данные, накопленные с того времени, позволяют разделить ВСРМС по меньшей мере на три подгруппы: врожденная/инфантильная ВСРМС с перестройками *VGLL2/NCOA2/CITED2*; ВСРМС с мутацией *MYOD1* p.Leu122Arg и преимущественно внутрикостная РМС с *EWSR1::TFCP2*, *FUS::TFCP2* или *MEIS1::NCOA2* [16, 32–34]. ВСРМС составляет от 3 % до 10 % РМС и встречается во всех возрастных категориях [16]. Веретеночлеточные РМС состоят из фасцикулярно или сториформно организованных клеточных элементов различного размера веретеновидной формы [2]. Склерозирующий вариант имеет выраженную гиалинизацию и склероз стромы с опухолевыми клетками, расположенными в виде тяжей, гнезд или трабекул, иногда с «микроальвеолярным» видом. Иммуногистохимически ВСРМС характеризуется диффузной экспрессией Desmin, MyoD1 и фокальной экспрессией Myogenin [2].

Примерно у 5–10 % пациентов РМС диагностируется в течение первого года жизни [36].

Инфантильная форма ВСРМС встречается почти исключительно у детей младше 5 лет, часто младше 3 лет, и вовлекает только мягкие ткани. Морфологически большинство опухолей имеют смешанные веретеночлеточные и склеротические признаки и подразделяются на два типа: склерозирующий или клеточный в зависимости от представленности опухолевых клеток и стромы. Врожденный/инфантильный подтип ВСРМС представляет собой опухоли низкой степени злокачественности, характеризуется индолентным течением и благоприятным исходом, редко бывают локальные рецидивы [2]. Однако было показано, что у некоторых пациентов эта опухоль может иметь склонность к трансформации, которая приводит к локальному прогрессированию и отдаленному метастазированию [36].

Из-за редкой встречаемости инфантильная ВСРМС была выделена только с 2013 г., при этом идентифицированы повторяющиеся реаранжировки гена *NCOA2* в небольшом количестве врожденных/инфантильных ВСРМС с участием генов-партнеров *SRF* и *TEAD1* [37]. А позднее, в 2016 г. R. Alaggio с соавт. сообщили о других химерных генах при инфантильной ВСРМС: *TEAD1::NCOA2*, *VGLL2::CITED2* и *VGLL2::NCOA2* [16]. *NCOA2* (Nuclear Receptor Coactivator 2 ко-активатор ядерных рецепторов) является членом семейства генов-ко-активаторов стероидных рецепторов p160, которое состоит из *NCOA1* (SRC-1), *NCOA2* (SRC-2) и *SRC-3* [38]. Эти ко-активаторы не кодируют транскрипционные факторы, но взаимодействуют с ядерными рецепторами, связанными с лигандами, рекрутируя гистон-ацетилтрансферазы и метилтрансферазы в специфические области энхансера/промотора, что облегчает ремоделирование хроматина, сборку общих факторов транскрипции и транскрипцию генов-мишеней. В С-концевой части пептида, присутствующей в химерном белке, имеются два внутренних домена активации транскрипции, TAD1 и TAD2, которые отвечают за взаимодействие с общими коинтеграторами транскрипции, такими как p300 и CBP, а также с гистоновыми метилтрансферазами CARM1 (ко-активатор-ассоциированная аргининметилтрансфераза 1) и PMRT1 (белковая аргининметилтрансфераза 1) [38]. Ген *VGLL2* (vestigial-like family member 2) кодирует белок с доменом взаимодействия с энхансером транскрипционного фактора 1 (TEF-1), который может действовать как ко-фактор экспрессии генов, регулируемой TEF-1, во время развития скелетных мышц [36]. Оба белка *VGLL2* и *NCOA2* являются коактиваторами транскрипции, но их функция в составе химерных онкопротеинов не изучена. *VGLL2* (ранее называвшийся VITO-1) играет роль в развитии мышц и рекрутирует

факторы транскрипции, содержащие домен TEA (TEAD), в соответствующие контексты в процессе дифференцировки [36–37]. *NCOA2* является общим 3-партнером химерных генов при различных опухолях, например, *HEY1::NCOA2* при мезенхимальной хондросаркоме и ангиофибросе (*AHRR::NCOA2*) и остром миелоидном и бифенотипическом лейкозах (*MYST3::NCOA2* и *ETV6::NCOA2*); *MEIS1::NCOA2* при веретеноклеточных саркомах мочевого пузыря и гинекологического тракта и внутрикостных РМС и *PAX3::NCOA2* при АРМС [39–41]. Химерные гены *TEAD1::NCOA2* также были идентифицированы при инфантильной РМС, что указывает на аналогичные процессы развития отдельных вариантов ВСРМС, значительно различающихся между собой [42]. Таким образом, исследования показывают, что *NCOA2* участвует в подмножестве врожденных и детских веретеноклеточных РМС, будучи перестроен с ключевыми транскрипционными факторами, участвующими в дифференцировке скелетных мышц, такими как *SRF* и *TEAD1*.

РМС с мутацией в гене *MYOD1* впервые описана в 2013 г. и связана с соматической миссенс-мутацией *MYOD1* p.Leu122Arg. Опухоль выявляют в любой возрастной категории (от 2 до 94 лет), но чаще у взрослых с преобладанием лиц женского пола. Наиболее распространенные локализации — голова и шея (у 30 %), конечности и туловище. Большинство опухолей демонстрируют гибридный характер роста, но иногда можно увидеть чисто склерозирующий или веретенообразный паттерн. В некоторых случаях очагово наблюдается рабдомиобластная дифференцировка. *Desmin* и *MyoD1* диффузно позитивны с очагово позитивным *Myogenin*. ВСРМС с мутацией *MYOD1* представляет собой опухоль высокой степени злокачественности с неблагоприятным исходом [32, 43, 44].

Ген *MYOD1*, расположенный на хромосоме 11 в регионе 11p15.1, кодирует белок, который является членом семейства основных регуляторных факторов развития мышц, содержащих мотив спираль-петля-спираль (basic helix-loop-helix). *MYOD1* необходим для дифференцировки мышечных волокон, а трансфекция *MYOD1* в мезенхимальные клетки-предшественницы индуцирует миогенную дифференцировку и ингибирует пролиферацию клеток [45]. Миогенная дифференцировка с помощью *MYOD1* регулируется сигнальными путями MAPK и PI3K-AKT [46]. Экспрессия *MYOD1* также может регулироваться специфическими микроРНК, которые также связаны с генами, участвующими в клеточной пролиферации [32, 44].

Иммуногистохимическая ядерная экспрессия *MYOD1* не коррелирует с наличием соот-

ветствующей мутации и является результатом транскрипционной активации гена *MYOD1* сигнальными путями YAP/TAZ и Wnt/ β -catenin [45]. *MYOD1* транслоцируется в ядро и активирует *Myogenin* и другие миогенные факторы транскрипции. Таким образом, отсутствие ядерного белка предполагает отсутствие или нарушение миогенной дифференцировки и более примитивный пролиферативный фенотип. Было показано, что *MYOD1* играет универсальную роль в развитии опухоли, регулируя пролиферацию и апоптоз.

Замена Leu122Arg усиливает связывание белка *MYOD1* с промоторными регионами генов семейства MYC, что приводит к активации MYC-like транскрипционной программы и ингибирует функцию *MYOD1* «дикого типа» доминантно-негативным способом [45]. Миссенс-мутация встречается при ВСРМС в 33–56 %, при этом чаще (33–100 %) — при склерозирующем гистологическом типе ВРМС (который у детей наблюдается реже). При опухолях с преобладанием веретенообразных клеток, данная мутация описана в 25–41 % [16, 45, 46]. Хотя прогноз при ВСРМС с мутацией *MYOD1* у детей лучше, чем у взрослых, в целом, эти опухоли характеризуются неблагоприятным исходом с высокой частотой рецидивов/метастазирования [45].

При ВСРМС с мутацией *MYOD1* Leu122Arg Kohsaka с соавт. отметили сопутствующие мутации в горячих точках *PIK3CA* (E542K, E545K, H1047R), которые встречается в около 30 % случаев как среди детей, так и среди взрослых [32]. Подавляющее большинство опухолей с мутациями *PIK3CA* имеют склерозирующую морфологию. Кроме дополнительных мутаций в *PIK3CA* были выявлены мутации в генах сигнального пути RAS: мутации горячей точки *NRAS* (Q61L) и *HRAS* (G13R). Клиническое значение этих дополнительных мутаций в *PIK3CA*, *NRAS* и *HRAS*, остается неопределенным.

Внутрикостный вариант РМС впервые описан в 2018 г., локализуется чаще всего в костях лицевого скелета (чаще в верхней или нижней челюсти); описаны единичные случаи локализации первичных очагов в других отделах скелета (тазовые кости, позвоночник и др.), брюшной и паховой области [2, 35]. На макроскопическом уровне выявляется солидная ткань с выраженной деструкцией костных трабекул и сосудистой инвазией, с тенденцией к инфильтрации мягких тканей. Возраст пациентов варьируется в широких пределах (11–86 лет) со средним значением в третьей декаде жизни. В структуре заболеваемости отмечено небольшое преобладание женщин (1,7:1) [47]. Морфологически внутрикостный вариант ВСРМС в большинстве случаев имеет смешанный веретенообразный и эпите-

лиоидный клеточный паттерн, но в одной трети случаев наблюдается чисто эпителиоидный или редко — фасцикулярный паттерн [34, 35]; выраженная рабдомиобластная дифференцировка в большинстве случаев отсутствует. Однако опухолевые клетки обычно экспрессируют Desmin, MyoD1 и в меньшей степени Myogenin, хотя экспрессия последнего может быть очаговой. В большинстве случаев также экспрессируются эпителиальные маркеры, такие как панцитокератины (клон AE1/AE3) и дополнительные маркеры — ALK, SATB2 и S100. Подобно другим подтипам РМС, особенно АРМС, РМС с перестройкой *TFCP2* может распространяться как лимфогенным путем в регионарные лимфатические узлы, так и гематогенно в дистальные отделы (другие кости или легкие). Этот подтип РМС представляет собой опухоль высокой степени злокачественности с медианой выживаемости 8 мес. [2, 3]. На данный момент описаны три варианта химерных генов, ассоциированных с этим подтипом ВСРМС: *EWSR1::TFCP2*, *FUS::TFCP2* и, реже, *MEIS1::NCOA2*, хотя не все РМС с химерным геном с участием *TFCP2* являются внутрикостными [4, 35]. Ген *EWSR1* (22q12.2) кодирует мультифункциональный РНК-связывающий белок, родственные белкам FUS и TAF15 [47]. Непрерывная транскрипционная нагрузка на локус *EWSR1* сопряжена с высоким риском соматических хромосомных перестроек. При слиянии фрагментов хромосом может образоваться химерный транскрипт с 5'-концом *EWSR1* и 3'-концом другого гена (в частности, *TFCP2*). Такие химерные варианты выступают в качестве регуляторов транскрипции с нарушенной специфичностью и характеризуются высоким онкогенным потенциалом. Для значительной группы опухолей костей и мягких тканей (саркома Юинга, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, склерозирующая эпителиоидная фибросаркома и проч.) перестройки генов *EWSR1/FUS* являются специфичными, а их идентификация является золотым стандартом диагностики [2]. При этом обнаружение химерного транскрипта (с идентификацией обоих генов-партнеров) является однозначным маркером конкретного типа опухоли.

Ген *TFCP2* (12q13.12) описан только в качестве 3'-партнера в перестройках *EWSR1::TFCP2* и *FUS::TFCP2*, патогномоничных для внутрикостных РМС. Данный ген кодирует белок LSF, проявляющий функции транскрипционного фактора, который рассматривается в качестве новой терапевтической мишени. Ингибиторы LSF или ингибиторы фактора хинолинона (от «Factor Quinolinone Inhibitors» — FQIs) показали устойчивую противоопухолевую активность без наблюдаемой токсичности в нескольких доклини-

ческих моделях. Функциональные исследования показали, что специфическое ингибирование LSF малыми молекулами или микроРНК приводит к митотическим дефектам, ведущим к гибели или старению клеток [48]. Эти результаты обосновывают актуальность и перспективность использования LSF в качестве мишени в отсутствие эффективности стандартных терапевтических опций. Кроме того, гиперэкспрессия ALK в клетках внутрикостных РМС может указывать на потенциальную эффективность ингибиторов ALK, однако данные об их применении очень ограничены, а результаты неоднозначны [35]. Генетически опухоль характеризуется сложным кариотипом и гомозиготными делециями *CDKN2A*. В нескольких случаях описаны делеции в экзонах и интронах *ALK* [35]. Таким образом, вариант веретенноклеточной РМС, локализующийся в кости и включающий эпителиоидный компонент, встречается крайне редко, в связи с чем представляет серьезную диагностическую проблему, имея обширный дифференциально-диагностический ряд. В таких случаях постановка точного диагноза влияет на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Для наиболее точной верификации диагноза, морфологическое и иммуногистохимическое исследование должно дополняться поиском специфичных молекулярно-генетических маркеров.

У детей опухоли с веретенноклеточной гистологией чаще возникают в парастекикулярной области [35, 45]. Многие из этих случаев имеют смешанную гистологическую картину — состоят из эмбриональных и веретенообразных клеток и чаще всего интерпретируются, как ЭРМС. Принадлежность данных опухолей к отдельному молекулярному подтипу ВСРМС или варианту ЭРМС является предметом исследований. Гистологическая картина ВСРМС неоднородна, для диагностики необходимо наличие не менее 80 % веретенообразных клеток в опухоли, чтобы дифференцировать его от некоторых вариантов ЭРМС, которые имеют и круглые и веретенообразные опухолевые клетки. Поскольку морфологически ВСРМС имитирует лейомиосаркому, фибросаркому и другие опухоли веретенноклеточного строения, следует помнить об этих дифференциальных диагнозах. Экспрессия Myogenin и MyoD1 помогает отличить их от лейомиосаркомы, а Desmin, Myogenin и MyoD1 — от фибросаркомы. Молекулярно-генетическое исследование ВСРМС (определение мутации *MYOD1* Leu122Arg, перестроек *VGLL2/NCOA2/CITED2* и *TFCP2*) является принципиально важным, поскольку позволяет не только однозначно верифицировать диагноз, но и определить прогноз, значительно отличающийся среди пациентов с различными типами ВСРМС.

Т. Butel с соавт. в 2020 г. описали три случая ВРМС, верифицированные на основании экспрессии *Desmin* и *Myogenin*, при этом имеющих признаки фибросаркомы: морфологически они состояли из веретенообразных клеток, расположенных в виде пучков, имеющих «фибросаркомоподобный» вид [49]. При молекулярно-генетическом исследовании были найдены химерные транскрипты с участием генов семейства рецепторных или цитоплазматических протеинкиназ *TPM3::NTRK1*, *SYPL1::BRAF* и *TOP2B::RAF1*, ранее описанные при других злокачественных мезенхимальных опухолях, включая инфантильную фибросаркому [50, 51]. Нозологический статус этой подгруппы остается неопределенным. Подобные ВРМС могут представлять собой «серую зону» между РМС и другими опухолями мягких тканей, а с точки зрения терапии могут иметь преимущество в виде возможности применения молекулярно-направленного (таргетного) лечения [52, 53, 54].

Иммуногистохимия как замена молекулярного тестирования. Исследование иммунофенотипа является неотъемлемой частью диагностики РМС, при этом количественная оценка экспрессии мышечных маркеров, таких как *Desmin*, *Myogenin* и *MyoD1*, играет важную роль в прогнозировании молекулярного подтипа опухоли, в частности, статуса химерных генов *PAX3/7::FOXO1*. Как правило, *Myogenin* силь-

но и диффузно экспрессируется в АРМС, тогда как его экспрессия имеет тенденцию быть менее диффузной или очаговой (окрашивание от 10 % до 90 % опухолевых клеток) в ЭРМС [2]. С другой стороны, ВСРМС с мутацией в гене *MYOD1* обычно характеризуется выраженной диффузной экспрессией *MyoD1*, значительно превосходящей экспрессию *Myogenin*, которая может быть даже отрицательной [55]. Несмотря на то, что разделение на АРМС и ЭРМС является принципиальным этапом диагностики, в настоящее время очевидно, что прогноз заболевания определяется, в первую очередь, статусом химерных генов *PAX3/7::FOXO1*.

Исследования экспрессии генов показали, что некоторые белки могут использоваться как суррогатные маркеры при тестировании на химерные гены *PAX3/7::FOXO1*: гиперэкспрессия AP-2beta, NOS1 и Р-кадгерина характерна для *FOXO1*-положительной РМС, а гиперэкспрессия *HMGA2* и *EGFR*, напротив, при перестройке *FOXO1* не выявляется [37, 56]. Комбинация этих маркеров имеет специфичность более чем 90 % и обеспечивает чувствительность больше 60 % [4]. В 2021 г. E. Forgo с соавт. показали исключительную специфичность и высокую чувствительность экспрессии мембранно-ассоциированного гликопротеина *MUC4* в РМС в отношении фьюжн-позитивных АРМС (98,6 и 81 % соответственно), что было подтверждено и другими

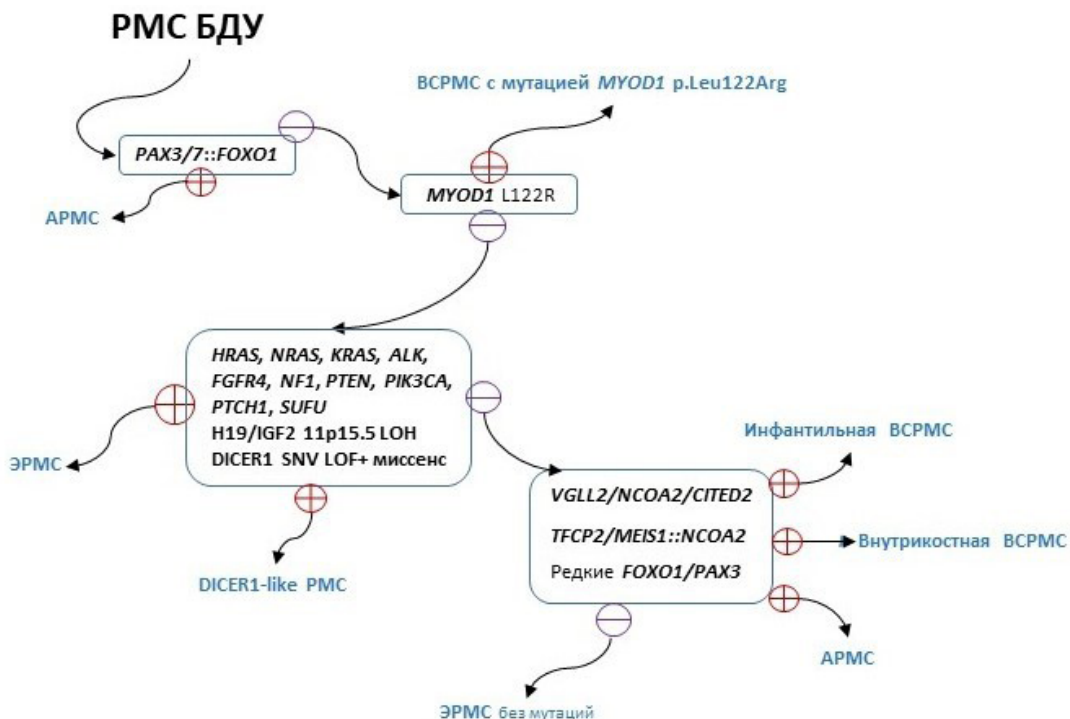


Схема диагностического алгоритма РМС. БДУ — без дополнительных уточнений; SNV (от «single nucleotide variant») — мутация по типу однонуклеотидной замены; LOH (от «loss of heterozygosity») — потеря гетерозиготности; LOF (от «loss of function») — мутация потери функции; DICER1-like РМС — DICER1-ассоциированная РМС

Diagram of the diagnostic algorithm FIG. DBU – without additional clarifications; single nucleotide variant (SNV) is mutation by type of single nucleotide substitution; loss of heterozygosity (LOH) is loss of heterozygosity; loss of function (LOF) is mutation of loss of function; DICER1-like RMS is DICER1-associated RMS

исследовательскими группами [57, 58]. Также было установлено высокое предиктивное значение экспрессии суррогатного маркера OLIG2 в определении генетического статуса АРМС, позволяющее с высокой специфичностью предсказать выявление перестройки гена *FOXO1* [57, 59, 60]. В сочетании с молекулярным тестированием, таким как полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией или флуоресцентная гибридизация *in situ*, вышеупомянутые суррогатные маркеры могут использоваться для однозначного определения статуса химерных генов *PAX3/7::FOXO1*.

Заключение

РМС — генетически гетерогенное заболевание с различными драйверными событиями. Прогноз во многом определяется молекулярным вариантом опухоли, особенно в случае ВСРМС, которые имеют сходные морфологические признаки. Для определения прямых молекулярно-генетических маркеров, высокоспецифичных для различных типов РМС может быть предложен диагностический алгоритм (рисунок), предполагающий использование различных методов молекулярно-генетической диагностики. Использование в рутинной практике ПЦР систем позволяет выявить большинство прогностически неблагоприятных РМС (*PAX3/7::FOXO1* и *MYOD1* р. Leu122Arg). При этом учитывая значительную вариабельность драйверного молекулярно-генетического события, для исчерпывающей характеристики РМС необходимо применение расширенного молекулярного тестирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Панферова А.В. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Коновалов Д.М. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, техническое редактирование;

Друй А.Е. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, техническое редактирование.

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

Authors' contributions

Panferova A.V. — proposed the idea for publication, edited the material, wrote the article, performed data analysis and interpretation;

Kononov D.M. — performed a critical review of the publications on the topics related to the subject of the article, performed technical editing;

Druy A.E. — carried out a critical review of publications on topics related to the subject of the article, and provided technical editing assistance.

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

- Skapek S.X., Ferrari A., Gupta A.A., et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 1.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0051-2>.
- Fletcher C.D.E. WHO classification of tumors: soft tissue and bone tumors. 5th ed. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for *Research in Cancer*. 2020.
- Leiner J., Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch*. 2020; 476(1): 97-108.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02676-9>.
- Parham D.M., Barr F.G. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20(6): 387-397.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d>.
- Rudzinski E.R., Kelsey A., Vokuhl C., et al. Pathology of childhood rhabdomyosarcoma: a consensus opinion document from the Children's Oncology Group, European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, and the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68(3): e28798.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28798>.
- Hibbitts E., Chi Y.Y., Hawkins D.S., et al. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Med*. 2019; 8(14): 6437-6448.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2504>.
- Skapek S.X., Anderson J., Barr F.G., et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(9): 1411-1417.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24532>.
- Williamson D., Missiaglia E., de Reyniès A., et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28(13): 2151-2158.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3814>.
- Missiaglia E., Williamson D., Chisholm J., et al. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1670-1677.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5591>.
- Wierdl M., Tsurkan L., Chi L., et al. Targeting ALK in pediatric RMS does not induce antitumor activity in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 82(2): 251-63.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3615-7>.
- Seki M., Nishimura R., Yoshida K., et al. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun*. 2015; 6: 7557.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms8557>.

12. Nguyen T.H., Barr F.G. Therapeutic approaches targeting PAX3-FOXO1 and its regulatory and transcriptional pathways in rhabdomyosarcoma. *Molecules*. 2018; 23(11): E2798.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23112798>.
13. Sun W., Chatterjee B., Shern J.F., et al. Relationship of DNA methylation to mutational changes and transcriptional organization in fusion-positive and fusion-negative rhabdomyosarcoma. *Int J Cancer*. 2019; 144(11): 2707-17.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32006>.
14. Liu J., Guzman M.A., Pezanowski D., et al. FOXO1-FGFR1 fusion and amplification in a solid variant of alveolar rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol*. 2011; 24(10): 1327-35.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.98>.
15. Shern J.F., Chen L., Chmielecki J., et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discov*. 2014; 4(2): 216-231.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0639>.
16. Alaggio R., Zhang L., Sung Y.-S., et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent vgl12-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(2): 224-35.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000538>.
17. Gripp K.W. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; 137C(1): 72-77.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30065>.
18. Shern J.F., Selve J., Izquierdo E., et al. Genomic classification and clinical outcome in rhabdomyosarcoma: a report from an international consortium. *J Clin Oncol*. 2021; 39(26): 2859-2871.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03060>.
19. Qualman S., Lynch J., Bridge J., et al. Prevalence and clinical impact of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2008; 113(11): 3242-3247.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23929>.
20. Bridge J.A., Liu J., Qualman S.J., et al. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002; 33(3): 310-321.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.10026>.
21. Dias P., Chen B., Dilday B., et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol*. 2000; 156(2): 399-408.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64743-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64743-8).
22. Dehner L.P., Jarzembowski J.A., Hill D.A. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: a report of 14 cases and a discussion of its unusual clinicopathological associations. *Mod Pathol*. 2012; 25(4): 602-614.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.185>.
23. Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., et al. DICER1 and associated conditions: identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. *Clin Cancer Res*. 2018; 24: 2251-61.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3089>.
24. Foulkes W.D., Priest J.R., Duchaine T.F. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14: 662-72.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3802>.
25. de Kock L., Rivera B., Revil T., et al. Sequencing of DICER1 in sarcomas identifies biallelic somatic DICER1 mutations in an adult-onset embryonal rhabdomyosarcoma. *Br J Cancer*. 2017; 116: 1621-6.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.147>.
26. McCluggage W.G., Apellaniz-Ruiz M., Chong A.L., et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the ovary and fallopian tube rare neoplasms associated with germline and somatic DICER1 mutations. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44: 738-47.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001442>.
27. Chen K.S., Stuart S.H., Stroup E.K., et al. Distinct DICER1 hotspot mutations identify bilateral tumors as separate events. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2: 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.17.00113>.
28. Apellaniz-Ruiz M., McCluggage W.G., Foulkes W.D. DICER1-associated embryonal rhabdomyosarcoma and adenocarcinoma of the gynecologic tract: pathology, molecular genetics, and indications for molecular testing. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021; 60(3): 217-233.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22913>.
29. Kommos F.K.F., Stichel D., Mora J., et al. Clinicopathologic and molecular analysis of embryonal rhabdomyosarcoma of the genitourinary tract: evidence for a distinct DICER1-associated subgroup. *Mod Pathol*. 2021; 34: 1558-69.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00804-y>.
30. Sesillo F.B., Fox D., Sacco A. Muscle stem cells give rise to rhabdomyosarcomas in a severe mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Cell Rep*. 2019; 26: 689-701.e686.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.089>.
31. Drummond C.J., Hanna J.A., Garcia M.R., et al. Hedgehog pathway drives fusion-negative rhabdomyosarcoma initiated from non-myogenic endothelial progenitors. *Cancer Cell*. 2018; 33: 108-24.e105.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.12.001>.
32. Kohsaka S., Shukla N., Ameer N., et al. A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K-AKT pathway mutations. *Nat Genet*. 2014; 46(6): 595-600.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2969>.
33. Agaram N.P., LaQuaglia M.P., Alaggio R., et al. MYOD1-mutant spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcoma: an aggressive subtype irrespective of age. A reappraisal for molecular classification and risk stratification. *Mod Pathol*. 2019; 32(1): 27-36.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0120-9>.
34. Agaram N.P., Zhang L., Sung Y.S., et al. Expanding the spectrum of intraosseous rhabdomyosarcoma: correlation between 2 distinct gene fusions and phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43(5): 695-702.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001227>.
35. Le Loarer F., Clevon A.H.G., Bouvier C., et al. A subset of epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcomas is associated with TFCP2 fusions and common ALK upregulation. *Mod Pathol*. 2020; 33(3): 404-419.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0323-8>.
36. Cyrta J., Gauthier A., Karanian M., et al. Infantile rhabdomyosarcomas with vgl12 rearrangement are not always an indolent disease: a study of 4 aggressive cases with clinical, pathologic, molecular, and radiologic findings. *Am J Surg Pathol*. 2021; 45(6): 854-867.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001702>.
37. Mosquera J.M., Sboner A., Zhang L., et al. Recurrent NCOA2 gene rearrangements in congenital/infantile spindle cell rhabdomyosarcoma genes chromosomes. *Cancer*. 2013; 122(6): 538-50.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22050>.
38. Xu J., O'Malley B.W. Molecular mechanisms and cellular biology of the steroid receptor coactivator (SRC) family in steroid receptor function. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002; 3: 185-192.-DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1020016208071>.
39. Xing D., Meyer C.F., Gross J.M., et al. Uterine MEIS1:NCOA2 fusion sarcoma with lung metastasis: a case report and

- review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000951>.
40. Kao Y.-C., Bennett J.A., Suurmeijer A.J.H., et al. Recurrent MEIS1-NCOA2/1 fusions in a subset of low-grade spindle cell sarcomas frequently involving the genitourinary and gynecologic tracts. *Mod Pathol.* 2021; 34(6): 1203-1212.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00744-7>.
 41. Jour G., Serrano J., Koelsche C., et al. Primary CNS alveolar rhabdomyosarcoma: importance of epigenetic and transcriptomic assays for accurate diagnosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019; 78(11): 1073-1075.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz083>.
 42. Tan G.Z.L., Saminathan S.N., Chang K.T.E., et al. A rare case of congenital spindle cell rhabdomyosarcoma with TEAD1-NCOA2 fusion: A subset of spindle cell rhabdomyosarcoma with indolent behavior. *Pathol Int.* 2020; 70(4): 234-236.-DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.12908>.
 43. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Lyden E.R., et al. Myogenin, AP2beta, NOS-1, and HMG2 are surrogate markers of fusion status in rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the Children's Oncology Group. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(5): 654-659.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000195>.
 44. Elnour I.E., Dong D., Wang X., et al. Bta-miR-885 promotes proliferation and inhibits differentiation of myoblasts by targeting MyoD1. *J Cell Physiol.* 2020; 235: 6625-6636.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29559>.
 45. Rekhi B., Upadhyay P., Ramteke M.P., et al. MYOD1 (L122R) mutations are associated with spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcomas with aggressive clinical outcomes. *Mod Pathol.* 2016; 29: 1532-1540.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.144>.
 46. Owosho A.A., Huang S.-C., Chen S., et al. A clinicopathologic study of head and neck rhabdomyosarcomas showing FOXO1 fusion-positive alveolar and MYOD1-mutant sclerosing are associated with unfavorable outcome. *Oral Oncol.* 2016; 61: 89-97.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.017>.
 47. Chrisinger J.S.A., Wehrli B., Dickson B.C., et al. Epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcoma with FUS-TFCP2 or EWSR1-TFCP2 fusion: report of two cases. *Virchows Arch.* 2020; 477(5): 725-732.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02870-0>.
 48. Willoughby J.L.S., George K., Roberto M.P., et al. Targeting the oncogene LSF with either the small molecule inhibitor FQ11 or siRNA causes mitotic delays with unaligned chromosomes, resulting in cell death or senescence *BMC Cancer.* 2020; 20: 552.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07039-1>.
 49. Butel T., Karanian M., Pierron G., et al. Integrative clinical and biopathology analyses to understand the clinical heterogeneity of infantile rhabdomyosarcoma: A report from the French MMT committee. *Cancer Med.* 2020; 9(8): 2698-2709.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2713>.
 50. Kao Y.-C., Fletcher C.D.M., Alaggio R., et al. Recurrent BRAF gene fusions in a subset of pediatric spindle cell sarcomas: expanding the genetic spectrum of tumors with overlapping features with infantile fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(1): 28-38.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000938>.
 51. Suurmeijer A.J.H., Dickson B.C., Swanson D., et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57(12): 611-621.-DOI: <https://doi.org/10.1002/gcc.22671>.
 52. Al-Rohil R.N., Tarasen A.J., Carlson J.A., et al. Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. *Cancer.* 2016; 122(2): 249-257.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29738>.
 53. Doebele R.C., Davis L.E., Vaishnavi A., et al. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015; 5(10): 1049-1057.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0443>.
 54. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016; 1(2): e000023.-DOI: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
 55. Fan R., Parham D.M., Wang L.L. An integrative morphologic and molecular approach for diagnosis and subclassification of rhabdomyosarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2022; 146(8): 953-959.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0183-RA>.
 56. Grass B., Wachtel M., Behnke S., et al. Immunohistochemical detection of EGFR, fibrillin-2, P-cadherin and AP2beta as biomarkers for rhabdomyosarcoma diagnostics. *Histopathology.* 2009; 54(7): 873-879.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03303.x>.
 57. Forgo E., Hornick J.L., Charville G.W. MUC4 is expressed in alveolar rhabdomyosarcoma. *Histopathology.* 2021; 78(6): 905-908.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14321>.
 58. Tarakanova A.V., Sharlay A.S., Konovalov D.M. Alveolar rhabdomyosarcoma: novel surrogate markers associated with oncogenic translocation. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii.* 2023; 85(1): 10-15.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20238501110>.
 59. Kaleta M., Wakulińska A., Karkucińska-Więckowska A., et al. OLIG2 is a novel immunohistochemical marker associated with the presence of PAX3/7-FOXO1 translocation in rhabdomyosarcomas. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1): 103.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0883-4>.
 60. Raghavan S.S., Mooney K.L., Folpe A.L., et al. OLIG2 is a marker of the fusion protein-driven neurodevelopmental transcriptional signature in alveolar rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol.* 2019; 91: 77-85.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.07.003>.

Поступила в редакцию / Received / 19.10.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 04.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Агнеса Владимировна Панферова / Agnesa V. Panferova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>.
 Дмитрий Михайлович Коновалов / Dmitry M. Konovalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>.
 Александр Евгеньевич Друй / Alexander E. Druy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>.

