



© А.Д. Колтакова<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>

## Воспалительная ревматическая патология как осложнение гормонотерапии рака молочной железы

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Anastasia D. Koltakova<sup>1</sup>, Aleksandr M. Lila<sup>1,2</sup>

## Inflammatory Rheumatic Disorders as a Complication of Endocrine Therapy for Breast Cancer

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

Гормоночувствительный рак молочной железы (РМЖ) является распространённым типом злокачественного новообразования. Его терапия подразумевает назначение гормонотерапии, которая зачастую осложняется развитием боли в суставах. Причина развития артралгий у таких больных до сих пор неясна, однако имеются основания полагать, что они могут носить воспалительный характер. В статье представлено текущее понимание данной проблемы, а также возможные патофизиологические аспекты развития аутоиммунной и аутовоспалительной патологии у пациенток, получающих эстроген-депривационную терапию РМЖ.

**Ключевые слова:** артралгии; ингибиторы ароматазы; тамоксифен; рак молочной железы; скелетно-мышечные заболевания; ревматические заболевания; гормонотерапия

**Для цитирования:** Колтакова А.Д., Ли́ла А.М. Воспалительная ревматическая патология как осложнение гормонотерапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 259-266.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-259-266

Hormone-sensitive breast cancer (HSC) is a common neoplastic disorder. HSC treatment involves endocrine therapy, which is strongly associated with joint pain. The cause of arthralgia in these patients is still unclear, but there are indications that it may be inflammation driven. The article presents the current understanding of this issue and highlights the pathophysiological mechanisms of the autoimmune and auto-inflammatory pathology development in BC patients receiving estrogen deprivation therapy.

**Keywords:** arthralgia; aromatase inhibitors; tamoxifen; breast cancer; musculoskeletal disorders; rheumatic disorders; hormone therapy

**For Citation:** Anastasia D. Koltakova, Aleksandr M. Lila. Inflammatory rheumatic disorders as a complication of endocrine therapy for breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 259-266 (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-259-266

✉ Контакты: Колтакова Анастасия Дмитриевна, koltakova.a.d@gmail.com

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространённому типу злокачественных новообразований в мире [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, только за 2020 г. было зарегистрировано более двух миллионов новых случаев этого заболевания [1].

Примерно две трети случаев РМЖ составляют гормоночувствительные опухоли [3], что подразумевает экспрессию их клетками рецепторов, аффинных к женским половым гормонам, чаще всего эстрогенам. Их активация играет непосредственную роль в росте и развитии новообразования. Изучение биологических особенностей этого типа РМЖ способствовали

внедрению в клиническую практику гормонотерапии, в большинстве случаев основанной на эстрогенной депривации, что может достигаться хирургическим (овариэктомия) и лекарственными методами или их комбинацией.

Лекарственная гормонотерапия играет ключевую роль в терапии эстрогензависимых форм РМЖ на современном этапе. Принципы ее проведения подразумевают назначение лекарственных препаратов с различным механизмом действия (табл. 1) на длительный срок, в большинстве случаев на 5 лет и более [4].

Гормонотерапия увеличивает безрецидивную выживаемость пациенток с РМЖ и является важнейшим этапом противоопухолевого лечения. В то же время ее применение сопряжено

**Таблица 1. Препараты, используемые для эстрогенной депривации больных гормоночувствительным РМЖ****Table 1. Estrogen suppression drugs used in patients with hormone-sensitive breast cancer**

Класс препаратов	Действующее вещество	Механизм действия
Селективные модуляторы ЭР	Тамоксифен Торемифен	Имеют различную аффинность к ЭРа и ЭРβ и оказывают как про-, так и антиэстрогенную активность на различные типы клеток-мишеней
Антагонисты ЭР	Фулвестрант	Конкурирующий антагонист ЭР, блокирует трофическое действие эстрогенов, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности
Ингибиторы ароматазы третьего поколения	Анастрозол Летрозол Эксеместан	Блокируют действие ароматазы — фермента, трансформирующего андрогены в эстрогены; вызывают критическое снижение уровня эндогенного эстрогена в тканях и сыворотке крови
Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона*	Гозерилин Трипторелин Бусерилин Лейпрорелин	Блокируют синтез лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, в результате чего снижается концентрация эстрогенов до постклимактерического уровня

\* используются только у больных в менопаузе при необходимости овариальной супрессии, назначаются совместно с селективными модуляторами ЭР или ингибиторами ароматазы; ЭР — эстрогеновые рецепторы

с рядом осложнений, большая часть которых представлена климактерическими, сердечно-сосудистыми, метаболическими и скелетно-мышечными (артралгии, миалгии, остеопороз) проявлениями [5].

Боли в суставах являются одним из наиболее частых осложнений гормонотерапии РМЖ, однако их истинная распространенность остается неизвестной. Так, например, в клинических испытаниях ингибиторов ароматазы представлен большой разброс данных о частоте развития боли в суставах с колебаниями от 20 до 73 % [6].

Тесная взаимосвязь артралгий с терапией ингибиторами ароматазы привела к возникновению термина «артралгии/скелетно-мышечная боль, индуцированная ингибиторами ароматазы», который используется в большинстве научных публикаций. В то же время в ряде работ фигурирует и более общий термин: «артралгия, индуцированная гормонотерапией РМЖ», что, по-видимому, более оправдано: распространенность скелетно-мышечной боли среди пациентов, получающих препараты с другим механизмом действия, в т. ч. тамоксифен, хоть и ниже, чем при лечении ингибиторами ароматазы, но все равно остается достаточно высокой [7, 8].

Развитие артралгий приводит к существенно-му снижению качества жизни и является основной причиной преждевременного отказа пациенток от дальнейшего лечения [9–12]. В свою очередь, снижение комплаенса к гормонотерапии увеличивает смертность пациенток с РМЖ от всех причин [13].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, на настоящий момент отсутствует определение «артралгий, индуцированных гормонотерапией РМЖ». Однако одна из основных теорий, объясняющих это явление, основана на

возможной индукции воспалительного процесса в суставах в условиях дефицита эстрогенов.

### История изучения проблемы

Впервые на появление болей в суставах при проведении терапии ингибиторами ароматазы обратил внимание P. Donnellan и соавт. в письме редактору Journal of Clinical Oncology в 2001 г. [14]. Авторы описали истории болезни 77 пациенток с метастатическим РМЖ, которые получали гормонотерапию этими препаратами. У 16 % женщин в период лечения развились боли в кистях, плечевых, коленных, тазобедренных суставах и спине, что побудило каждую четвертую из них прекратить терапию. В каждом случае после прекращения гормонотерапии боли в суставах купировались.

В дальнейшем было показано, что распространенность артралгий у таких больных может быть выше ранее описанной и, по суммарной оценке, достигать 39,7–52 % [6]. Однако их природа оставалась неизвестной: в большинстве публикаций авторы не указывали причину развития боли в суставах, и только в единичных исследованиях проводилась инструментальная оценка состояния пораженных областей скелетно-мышечного аппарата с описанием явлений теносиновита и синовита [15–19].

Развитие воспалительных изменений суставов и периартикулярных тканей у таких пациенток могло быть проявлением системного ревматического заболевания, что показали последующие работы. Так, например, интересные результаты были получены R. Scarpa и соавт. [20], проанализировавших 18 случаев обращений в ревматологическое отделение пациенток со скелетно-мышечными жалобами, получающих терапию ингибиторами ароматазы: у 10 из них имеющиеся поражение суставов было рас-

ценено как недифференцированный спондилоартрит, а у 2 — олигоартрит.

В работе М. Laroche и соавт. [21] были проанализированы истории болезней 24 пациенток с артралгией, развившейся на фоне терапии ингибиторами ароматазы. У 10 из них было отмечено наличие сухости во рту и глазах, а у 9 пациенток — антинуклеарные аутоантитела в титре 1/160 и более, в связи с чем авторы предположили о возможном развитии у них болезни Шегрена. Однако достоверно это заболевание было диагностировано только у одной пациентки. Изучив динамику суставного синдрома у 17 пациенток после отмены гормонотерапии, авторы отметили, что у 10 из них боль купировалась и у 2 — наблюдалось ее уменьшение [22].

На протяжении последних лет были также проведены несколько ретроспективных популяционных когортных исследований, посвященных вопросу распространения ревматических заболеваний у пациенток, получающих гормонотерапию РМЖ.

В одном из исследований, включавшем около 190 620 пациенток с РМЖ, было проанализировано влияние эстроген-депривационной терапии на риски развития таких заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. В результате проведенной работы авторами был выявлен повышенный кумулятивный риск развития ревматоидного артрита у женщин, получавших терапию ингибиторами ароматазы, на 32 % — при длительности терапии 2–11 мес. и на 85 % — при длительности терапии более года. В то же время у женщин, получавших терапию селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, установлен повышенный риск развития как ревматоидного артрита (на 26 % — при длительности терапии 2–11 мес. и на 141 % — при длительности терапии более года), так и системной красной волчанки (на 41 % — при длительности терапии 2–11 мес. и в два раза — при длительности терапии более года) [23].

В свою очередь, М. Carpioli и соавт. [24], проанализировавшие истории болезни 7 533 женщин, выявили повышенный риск развития ревматоидного артрита на 60 % у пациенток, принимавших ингибиторы ароматазы, по сравнению с получающими тамоксифен.

А в работе Н. Chien и соавт. [25] на когорте из 32 055 больных РМЖ было продемонстрировано, что более чем у 10 % женщин, получающих эстроген-депривационную терапию, развивается артрит. При этом у пациенток, получавших терапию ингибиторами ароматазы, в течение первого года терапии был повышенный на 21 % риск развития артрита и на 68 % синдрома

запястного канала, по сравнению с пациентками, принимающими тамоксифен.

Опираясь на эти данные, нами было выполнено пилотное исследование [26], в котором мы изучили выборку из 16 пациенток (средний возраст  $61 \pm 14$  лет) с РМЖ и артралгиями, развившимися в период лечения ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан) и имеющими причинно-следственную взаимосвязь с проводимой терапией согласно алгоритму Наранжо. У всех пациенток были выявлены воспалительные скелетно-мышечные проявления, подтвержденные данными ультразвукового исследования, в т. ч. синовита — у 15 (94 %), теносиновита — у 15 (94 %). При локализованном опухолевом процессе развитие артралгий сопровождалось повышением скорости оседания эритроцитов более 29 мм/ч и сывороточного уровня С-реактивного белка более 5 мг/л в 6 (38 %) и 7 (44 %) случаях соответственно. Кроме того, у 8 (53 %) из 15 обследованных пациенток был выявлен антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp2, в т. ч. титрах  $\geq 1:640$  в 4 случаях. При этом специфические антинуклеарные антитела в диагностически значимых титрах были выявлены только у 2 пациенток: у одной они были представлены антителами к Ro/SSA-антигену, у второй — к La/SSB-антигену. В то же время наиболее характерные для ревматоидного артрита серологические маркеры (ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) мы не обнаружили ни в одном случае. После проведенного обследования чаще всего нами был диагностирован артрит, который у 6 пациенток носил недифференцированный характер, а у 3 соответствовал классификационным или диагностическим критериям ревматических заболеваний: псориатическому артриту, серонегативному ревматоидному артриту и ревматической полимиалгии. Еще у 4 больных было диагностировано воспалительное поражение периартикулярных тканей, включая множественный, часто симметричный, теносиновит и стенозирующий лигаментит, и у 3 — упорный синовит коленных суставов с выраженным экссудативным компонентом [26].

Несмотря на разночтения данных о развитии определенных ревматических нозологий у пациенток, получающих гормонотерапию РМЖ, можно заключить, что наиболее вероятно воспалительные изменения в суставах и периартикулярных тканях являются непосредственной причиной артралгий у таких больных. Это также подкрепляется патофизиологическими механизмами действия препаратов и их возможным влиянием на развитие аутовоспалительных и аутоиммунных реакций.

## Влияние дефицита эстрогена на механизмы аутовоспаления и аутоиммунитета в контексте воспалительных заболеваний суставов

Ключевую роль в развитии боли в суставах при лекарственной гормонотерапии РМЖ отводят эстрогенной депривации, что наиболее выражено проявляется при лечении ингибиторами ароматазы. Эти препараты угнетают ферментзависимый синтез эстрогенов из тестостерона в периферических тканях организма, при этом, как упоминалось ранее, их применение тесно ассоциируется с развитием артралгий.

Аналогичное развитие боли в суставах на фоне снижения уровня эстрогенов можно наблюдать у женщин с естественной гормональной перестройкой организма. Так, например, при менопаузе среди всех климактерических симптомов в 20 % случаев доминирует скелетно-мышечная боль [27], при этом у части женщин она приобретает хронический характер, и является одним из симптомов дебютировавшего заболевания суставов, например, ревматоидного артрита или остеоартрита [28–30].

Влияние дефицита эстрогенов на развитие воспалительных заболеваний суставов может быть обусловлено их непосредственным участием в гомеостазе хряща, субхондральной кости и синовиальной ткани [31–33]. Кроме того, эти гормоны проявляют выраженную иммуномодулирующую активность. Так, известно, что эстрадиол способен проявлять как иммуносупрессивное, так и иммуностимулирующее действие в зависимости от типа клеток-мишеней и концентрации гормона, продолжительности его воздействия, а также присутствия других гормонов и их рецепторов [34, 35].

При высокой концентрации, например, в период овуляции или беременности, эстрадиол оказывает супрессивное действие на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Так, он подавляет Т-клеточную аутореактивность и влияет на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов, способствуя их трансформации в Th2-клетки и блокируя превращение в Th1- и Th17-клетки [36, 37]. Также эстрадиол регулирует активность внутриклеточных сигнальных путей, в результате чего снижается экспрессия клетками таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-17, ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) [38–41]. Кроме того, этот гормон способен угнетать активность неспецифических воспалительных систем, благодаря чему отмечается снижение синтеза простаноидов и оксида азота [42, 43].

Ингибирующее влияние высоких концентраций эстрогенов на течение воспалительных

реакций нашло свое подтверждение на биологических моделях коллаген-индуцированного артрита, остеоартрита и спондилоартрита [36–38], а также в наблюдениях о влиянии эстрогенной терапии на подавление активности воспалительных заболеваний суставов у человека [44–46].

Наоборот, дефицит эстрогенов (эстрадиола) индуцирует воспалительные реакции [35]. Так, на модели коллаген-индуцированного артрита было показано, что введение животным классического ингибитора ароматазы – анастразола приводило к обострению артрита, что сопровождалось повышением уровня провоспалительных Th1-зависимых цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12) и снижением уровня противовоспалительных Th2-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). У таких животных наблюдалось нарушение дифференцировки наивных Т-лимфоцитов до Т-регуляторных клеток и смещение Th1/Th2-баланса в сторону Th1-клеток, и как результат, повышение соотношения IgG2/IgG1 антиколлагеновых антител [47, 48], что способствовало активации каскада комплемента [49]. В свою очередь, было показано, что экспрессия провоспалительных Th1-цитокинов и снижение уровня Т-регуляторных клеток может индуцировать пролиферативную и секреторную активность основных эффекторных клеток синовиальной ткани — макрофагоподобных и фибробластоподобных синовиоцитов [50].

Описанные выше механизмы хоть и упрощенно, но демонстрируют, что развитие воспалительной патологии суставов может быть обусловлено дефицитом эстрогенов и укладывается в текущее понимание последствий ингибирования ароматазы. В то же время последние данные, полученные на биологических моделях, показали, что индукция воспалительных изменений в тканях суставов и периартикулярных тканях может быть и эстроген-независимой.

В частности, было продемонстрировано, что введение летрозола самкам мышей BALB/C-Tg(NFkB-RE-luc)-Xen [с меченым люциферазой ядерным фактором-kB (NF-kB)] вызывало активацию NF-kB и развитие воспалительных изменений в суставах и периартикулярных тканях, сопровождавшихся повышением сывороточной концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и хемокинового (мотив С-Х-С) лиганда 1 (CXCL1), что не зависело от факта овариоэктомии у мышей и концентрации сывороточного эстрадиола. В результате авторы предположили, что индукция воспалительной реакции в этом случае может быть эстроген-независимой, что требует проведения дальнейших исследований [51, 52].

Другой интригующий аспект о возможных осложнениях терапии ингибиторами ароматазы связан с сообщениями о развитии синдрома

Шегрена у пациенток, принимающих эти препараты [21, 22]. Это также согласуется с данными, полученными на биологических моделях. Так, у мышей с инактивированным геном ароматазы регистрируется повышенная частота спонтанного развития аутоиммунных нарушений. В частности, в их слюнных железах обнаруживаются воспалительные изменения, обусловленные гиперплазией В-клеток и продукцией ими аутоантител, схожих с таковыми при синдроме Шегрена [53, 54].

В то же время точные механизмы, приводящие к индукции описанных изменений при инактивации ароматазы, до конца неизвестны, как и не вполне понятна роль оси ароматаза-эстроген в развитии аутоиммунных заболеваний.

### **Роль эстрогеновых рецепторов в развитии воспалительной и аутоиммунной патологии при применении гормонотерапии РМЖ**

Особенность взаимодействия эстрогенов с клетками-мишенями через специфические эстрогеновые рецепторы (ЭР) является еще одним механизмом возможного влияния гормонотерапии на развитие воспалительных изменений суставов. Активация классических ядерных ЭР — ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , может приводить к перекрывающимся или даже антагонистическим эффектам. Это определяется множеством факторов, включающих в себя особенности распределения, экспрессии, димеризации и вариативной изоформы ЭР, а также от типа запускаемых сигнальных путей и взаимодействия ЭР со специфическими ко-активаторами или репрессорами.

Проблема в большей степени связана с терапией РМЖ селективными модуляторами ЭР. Эти препараты, в частности, тамоксифен, появились в клинической практике намного раньше ингибиторов ароматазы. При этом стоит отметить, что они способны проявлять как про-, так и антиэстрогенную активность в зависимости от типа клеток-мишеней. Например, тамоксифен является антагонистом ЭР в тканях молочной железы, но агонистом ЭР в костной ткани, эндотелии сосудов и матке. Вместе с тем его влияние на иммунные механизмы и воспаление до сих пор окончательно не изучено [55].

В свете этого интерес вызывает наблюдение J.Y. Chen и соавт. [23], сообщивших об увеличении кумулятивного риска развития системной красной волчанки при применении тамоксифена (но не ингибиторов ароматазы), что не согласуется с предыдущими сообщениями о супрессивном действии этого препарата в отношении биологической модели заболевания [56].

В то же время влияние тамоксифена на течение системной красной волчанки у человека

практически не изучено. Единственная известная нам работа, исследовавшая эту проблему, была выполнена в 1984 г. с малым количеством пациенток ( $n = 11$ ), и ни у одной из них состояние на фоне применения тамоксифена не улучшилось, а у двух и вовсе наблюдалось обострение заболевания [57]. Кроме того, при его применении описаны единичные случаи развития подострой красной волчанки, а также повышение титра антинуклеарных антител [58].

Таким образом, в настоящее время нет достаточного количества исследований, которые могли бы дать однозначный ответ на вопрос о возможности индукции аутоиммунной патологии при применении селективных модуляторов ЭР. Вместе с тем данные ряда авторов о повышении кумулятивного риска системной красной волчанки у женщин с РМЖ требуют более детального изучения проблемы [23].

### **Заключение**

Имеются все основания полагать, что артралгии при применении гормонотерапии РМЖ могут быть проявлением воспалительной скелетно-мышечной патологии. Однако на настоящий момент нет достаточного количества исследований, позволяющих получить окончательный ответ на этот вопрос. Дальнейшее изучение данной проблемы открывает возможность лучшего понимания роли женских половых гормонов в развитии аутоиммунной и аутовоспалительной патологии, а междисциплинарное взаимодействие онкологов с ревматологами видится необходимым условием как для лучшей интерпретации скелетно-мышечных проявлений, так и улучшения терапии пациенток с гормоночувствительным РМЖ.

#### *Конфликт интересов*

Конфликт интересов отсутствует.

#### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

#### *Финансирование*

Исследование выполнено в рамках научной темы FURS-2022-003 (номер государственного задания 1021051402790-6). Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### *Funding*

The study has been conducted within the framework of the scientific topic FURS-2022-003 (state assignment № 1021051402790-6). The work was performed without external funding.

#### *Участие авторов*

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

*Authors' contributions*

The authors agreed to be accountable for the final version of the manuscript. All the authors made a substantial contribution the conception of the article and to drafting of the manuscript. All the authors have approved the final version of the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 286-293.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1373>. [Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 286-293.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1373>. (In Rus)].
- Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5): dju055.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018; 29(8): 1634-57.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>.
- Конonenko И.Б., Снеговой А.В., Гребенникова О.П., et al. Побочные эффекты адъювантной гормонотерапии. *Медицинский совет.* 2018; (10): 64-69.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-64-69>. [Kononenko I.B., Snegovoi AV, Grebennikova O.P., et al. Adverse effects of adjuvant endocrine therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018; (10): 64-69.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-64-69>. (In Rus)].
- Beckwée D., Leysen L., Meuwis K., Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2017; 25(5): 1673-86.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3613-z>.
- Rangel-Méndez J.A., Rubi-Castellanos R., Sánchez-Cruz J.F., Moo-Puc R.E. Tamoxifen side effects: pharmacogenetic and clinical approach in Mexican mestizos. *Transl Cancer Res.* 2019; 8(1): 23-34.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.12.27>.
- Friedman A.J., Juneau-Norcross M., Rein M.S. Adverse effects of leuprolide acetate depot treatment. *Fertil Steril.* 1993; 59(2): 448-50.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55701-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55701-x).
- Owens C., Andelkovic V., Pathmanathan S., et al. Early discontinuation rates of aromatase inhibitors due to musculoskeletal side effects. *Breast Cancer Management.* 2016; 5(1):13-20.-DOI: <https://doi.org/10.2217/bmt.15.29>.
- Henry N.L., Azzouz F., Desta Z., et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 936-42.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0261>.
- Wendling D., Letho-Gyselinck H., Guillot X., et al. Arthralgia and aromatase inhibitors. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(2): 187-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.06.011>.
- Chim K., Xie S.X., Stricker C.T., et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer.* 2013; 13: 401.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-401>.
- Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H., et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126(2): 529-37.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1132-4>.
- Donnellan P.P., Douglas S.L., Cameron D.A., Leonard R.C. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10): 2767.
- Moxley G. Rheumatic disorders and functional disability with aromatase inhibitor therapy. *Clin Breast Cancer.* 2010; 10(2): 144-7.-DOI: <https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.019>.
- Henry N.L., Giles J.T., Ang D., et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111(2): 365-72.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9774-6>.
- Lintermans A., Laenen A., Van Calster B., et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Ann Oncol.* 2013; 24(2): 350-5.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds290>.
- Shin D.J., Nam K.E., Song D.H., et al. Carpal tunnel syndrome and tenosynovitis in women with breast cancer associated with hormone therapy: A multi-institutional analysis using a clinical data warehouse. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(5): e28786.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028786>.
- Morales L., Pans S., Paridaens R., et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 104(1): 87-91.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9394-6>.
- Scarpa R., Attenu M., Peluso R., et al. Rheumatic complaints in women taking aromatase inhibitors for treatment of hormone-dependent breast cancer. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17(4): 169-72.-DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821bfc48>.
- Laroche M., Borg S., Lassoued S., et al. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2007; 34(11): 2259-63.
- Laroche M., Seniow M., Roché H., et al. Arthralgia associated with autoimmune abnormalities under aromatase inhibitor therapy: outcome after cessation of treatment. *J Rheumatol.* 2016; 43(10): 1945-6.-DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160254>.
- Chen J.Y., Ballou S.P. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol.* 2015; 42(1): 55-9.-DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140367>.
- Caprioli M., Carrara G., Sakellariou G., et al. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: results from a large population-based study of the Italian Society for Rheuma-

- tology. *RMD Open*. 2017; 3(2): e000523.-DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000523>.
25. Chien H.C., Kao Yang Y.H., Kwoh C.K., et al. Aromatase Inhibitors and Risk of Arthritis and Carpal Tunnel Syndrome among Taiwanese Women with Breast Cancer: A Nationwide Claims Data Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9(2): 566.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020566>
  26. Колтакова А.Д., Лиля А.М., Алексеева О.Г. Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев). *Современная ревматология*. 2023; 17(1): 51-7.-DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-51-57>. [Koltakova A.D., Lila A.M., Alekseeva O.G. Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(1): 51-57.-DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-51-57>. (In Rus)].
  27. Szoek C.E., Cicuttini F.M., Guthrie J.R., et al. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric*. 2008; 11(1): 55-62.-DOI: <https://doi.org/10.1080/13697130701746006>.
  28. Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990; 17(12): 1620-2.
  29. Cecil R.L., Archer B.H. Arthritis of the menopause: a study of fifty cases. *J Am Med Assoc*. 1925; 84: 75-9.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660280001001>.
  30. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas*. 2010; 67(1): 29-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.009>.
  31. Cutolo M., Accardo S., Villaggio B., et al. Presence of estrogen-binding sites on macrophage-like synoviocytes and CD8+, CD29+, CD45RO+ T lymphocytes in normal and rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(8): 1087-97.-DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780360809>.
  32. Richmond R.S., Carlson C.S., Register T.C., et al. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(9): 2081-90.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2081::AID-ANR20>3.0.CO;2-I).
  33. Chen X., Cai C., Liu J., et al. Impact of estrogen-related receptor  $\alpha$  on the biological characteristics of rat mandibular condylar chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2014; 10(1): 195-202.-DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2210>.
  34. Nalbandian G., Kovats S. Estrogen, immunity & autoimmune disease. *Curr Med Chem – Immun, Endoc & Metab Agents*. 2005; 5: 85-91.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1568013053005418>.
  35. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007; 28(5): 521-74.-DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>.
  36. Josefsson E., Tarkowski A. Suppression of type II collagen-induced arthritis by the endogenous estrogen metabolite 2-methoxyestradiol. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(1): 154-63.-DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400120>.
  37. Wang J.X., Zhang Q.Y., Jin S., et al. Genistein modulate immune responses in collagen-induced rheumatoid arthritis model. *Maturitas*. 2008; 59(4): 405-12.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.04.003>.
  38. Jeong H., Bae E.K., Kim H., et al. Estrogen attenuates the spondyloarthritis manifestations of the SKG arthritis model. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 198.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1407-9>.
  39. Liu Y.P., Li J., Xin S.B., X J. Study the relevance between inflammatory factors and estradiol and their association with knee osteoarthritis in postmenopausal women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(2): 472-478.-DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201801\\_14197](https://doi.org/10.26355/eurrev_201801_14197).
  40. Vural P., Canbaz M., Akgul C. Effects of menopause and postmenopausal tibolone treatment on plasma TNFalpha, IL-4, IL-10, IL-12 cytokine pattern and some bone turnover markers. *Pharmacol Res*. 2006; 53(4): 367-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.01.005>.
  41. Afzal S., Khanam A. Serum estrogen and interleukin-6 levels in postmenopausal female osteoarthritis patients. *Pak J Pharm Sci*. 2011; 24: 217-9.
  42. Saito S., Aras R.S., Lou H., et al. Effects of estrogen on nitric oxide synthase expression in rat aorta allograft and smooth muscle cells. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18(10): 937-45.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(99\)00060-1](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(99)00060-1).
  43. Huang N., Wang C., Zhang N., et al. Effect of estrogen on prostaglandin synthetase in bovine oviduct smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2018; 818: 287-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.058>.
  44. Jung J.H., Bang C.H., Song G.G., et al. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2018; 26(6): 598-602.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001280>.
  45. Xiao Y.P., Tian F.M., Dai M.W., et al. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 151.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1045-7>.
  46. Jimenez-Balderas F.J., Tapia-Serrano R., Madero-Cervera J.I., et al. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. *J Rheumatol*. 1990; 17(4): 497-502.
  47. Cortés M., Canellada A., Miranda S., et al. Placental secreted factors: their role in the regulation of anti-CII antibodies and amelioration of collagen induced arthritis in rats. *Immunol Lett*. 2008; 119(1-2): 42-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2008.04.001>.
  48. Jingxuan W., Qingyuan Z., Shi J., et al. Immoderate inhibition of estrogen by anastrozole enhances the severity of experimental polyarthritis. *Experimental Gerontology. Exp Gerontol*. 2009; 44(6-7): 398-405.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.03.003>.
  49. Watson W.C., Townes A.S. Genetic susceptibility to murine collagen II autoimmune arthritis. Proposed relationship to the IgG2 autoantibody subclass response, complement C5, major histocompatibility complex (MHC) and nonMHC loci. *J Exp Med*. 1985; 162(6): 1878-9.-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.162.6.1878>.
  50. Zhao J., Li R., He J., et al. Mucosal administration of an altered CII263–272 peptide inhibits collagen-induced arthritis by suppression of Th1/Th17 cells and expansion of regulatory T cells. *Rheumatol Int*. 2008; 29(1): 9-16.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0634-4>.
  51. Young N.A., Hampton J., Sharma J., et al. Aromatase inhibitor induced musculoskeletal inflammation is observed independent of oophorectomy in a novel mouse model. *BioRxiv*. 2022.-DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.06.22.497263>.
  52. Young N.A., Hampton J., Sharma J., et al. Aromatase-inhibitor-induced musculoskeletal inflammation is observed independent of oophorectomy in a novel mouse model. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(12): 1578.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15121578>.

53. Shim G.J., Warner M., Kim H.J., et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(34): 12628-33.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0405099101>.
54. Iwasa A., Arakaki R., Honma N., et al. Aromatase controls Sjögren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. *Am J Pathol*. 2015; 185(1): 151-61.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.09.006>.
55. Fuentes N., Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019; 116: 135-70.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>.
56. Sthoeger Z.M., Zinger H., Mozes E. Beneficial effects of the anti-oestrogen tamoxifen on systemic lupus erythematosus of (NZBxNZW)F1 female mice are associated with specific reduction of IgG3 autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(4): 341-6.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.62.4.341>.
57. Sturgess A.D., Evans D.T., Mackay I.R., Riglar A. Effects of the oestrogen antagonist tamoxifen on disease indices in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol*. 1984; 13(1): 11-4.
58. Mohammed E.A., Sharief N., Abukashawa S., et al., Tamoxifen-induced lupus erythematosus. *J Drug Metab Toxicol*. 2013; 4: 1.-DOI: <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000138>.

Поступила в редакцию / Received / 05.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.10.2023

Принята в печать / Accepted for publication / 19.10.2023

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

Анастасия Дмитриевна Колтакова / Anastasia D. Koltakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870> / eLibrary SPIN-код: 1822-2475.

Александр Михайлович Ли́ла / Aleksandr M. Lila / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080> / eLibrary SPIN-код 7287-8555.







© 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*-патией, 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. Второй вариант 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