



© Е.В. Тюрина¹, Т.Т. Валиев¹, Э.В. Кумирова^{1,2}, О.М. Романцова¹,
С.Р. Варфоломеева¹

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

© Elizaveta V. Tyurina¹, Timur T. Valiev¹, Ella V. Kumirova^{1,2}, Olga M. Romantsova¹,
Svetlana R. Varfolomeeva¹

Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors of Central Nervous System in Children. Literature Review

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) — высокоагрессивные злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно диагностируемые у детей раннего возраста. Несмотря на комплексные подходы в терапии, включающие хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое лечение, применение таргетных препаратов и иммунотерапии, результаты остаются крайне неблагоприятными. Современные эпидемиологические и молекулярно-биологические исследования, направленные на изучение этиологии возникновения опухолей, молекулярных характеристик злокачественных новообразований, определение возможности применения таргетных препаратов, позволят продвинуться в понимании структуры процесса и улучшить выживаемость пациентов.

Ключевые слова: атипичная тератоид-рабдоидная опухоль; опухоли центральной нервной системы; дети раннего возраста; лечение

Для цитирования: Тюрина Е.В., Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Романцова О.М., Варфоломеева С.Р. Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 622-632.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632

Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT) are highly aggressive malignant tumors of the central nervous system (CNS), predominantly diagnosed in young children. Despite complex treatment approaches including surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy, outcomes remain extremely unfavorable. Modern epidemiological and molecular biological research aims to study the etiology of tumors, the molecular characteristics of malignant neoplasms, and to determine the possibility of using targeted drugs, which will help to increase the understanding of the structure of the process and give a chance of improving the survival of patients with ATRT.

Keywords: atypical teratoid/rhabdoid tumors; tumors of the central nervous system; young children; treatment

For Citation: Elizaveta V. Tyurina, Timur T. Valiev, Ella V. Kumirova, Olga M. Romantsova, Svetlana R. Varfolomeeva. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system in children. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 622-632. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-622-632

✉ Контакты: Валиев Тимур Теймуразович, timurvaliev@mail.ru,
Тюрина Елизавета Владимировна, liiilerman@gmail.com

Введение

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) относятся к гетерогенной группе высокоагрессивных злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС), преимущественно встречаются у детей в возрасте до 3-х лет. По данным мировой литературы, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьирует от 15 % до 50 %. К неблагоприятным факторам прогноза относятся:

возраст пациента (младше 2 лет), нерадикальная резекция, метастатическое поражение, герминальные мутации генов *SMARCB1/SMARCA4* [1–3].

Согласно профилю метилирования ДНК, выделяют 3 молекулярные подгруппы АТРО: SHH, TYR/Group 2A, MYC/Group 2B, принадлежность к которым также влияет на прогноз заболевания. Согласно данным мировой литературы, подгруппа TYR характеризуется более благоприятным исходом [4–6].

В связи с неблагоприятным прогнозом заболевания в настоящее время ведутся исследования по определению места высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками в лечении АТРО и дополнительных (таргетных и иммунных) опций, направленных на повышение показателей выживаемости больных.

Эпидемиология и классификация

В структуре опухолей ЦНС среди детского населения (0–19 лет) эмбриональные опухоли составляют порядка 15 %. Показатель первичной заболеваемости на 1 миллион детского населения составляет 7,9 [7, 8].

Согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (в пересмотре от 2016 г.) выделены следующие нозологические варианты эмбриональных опухолей: медуллобластома, атипичная тератоид-рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли ЦНС с рабдоидными свойствами, эмбриональная опухоль с многослойными розетками с альтерацией C19MC, медуллоэпителиома, эмбриональные опухоли NOS [9, 10].

В 5 пересмотре классификации ВОЗ от 2021 г. эмбриональные опухоли ЦНС были разделены на 2 группы: медуллобластома и другие эмбриональные опухоли. АТРО стали относить к категории «другие эмбриональные опухоли» с выделением 3 молекулярных подгрупп: АТРО-TYR, АТРО-SHN (SNN-1A, SNN-1B, SHN-2), АТРО- MYC (табл. 1) [11, 12].

АТРО составляют 1–2 % в структуре опухолей ЦНС среди детского населения, однако у детей в возрасте до 3-х лет частота диагностики АТРО достигает 20 %. Средний возраст манифестации заболевания 16–18 мес. [1].

Клиническая картина и морфологические характеристики опухоли

АТРО может локализоваться в различных отделах ЦНС, но преимущественно в мозжечке, IV желудочке и больших полушариях головного мозга. Согласно данным Европейского регистра рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB), в 49 % поражается мозжечок или IV желудочек, 34 % — гемисферы большого мозга, 4 % — мезенцефальная и пинеальная области, 1,7 % — спинной мозг [2]. Макроскопически АТРО представлены крупными гетерогенными массами с некрозами, кровоизлияниями и перитуморальным отеком.

Гистологическое строение АТРО включает сочетание компонентов глиальной, мезенхимальной и нейрональной линий дифференцировки клеток. Опухоль представлена плохо дифференцированными клетками с эозинофильной цитоплазмой, центрально расположенным ядром и наличием выраженных ядрышек, морфологически напоминающими рабдомиобласты.

В структуре АТРО выделяют 3 молекулярные подгруппы: SHN, TYR, MYC, но ряд авторов определяет 4-ю подгруппу — SMARCA4 [13].

Таблица 1. Классификация ВОЗ опухолей ЦНС (в пересмотре от 2016 и 2021 гг.) [11, 12]
Table 1. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (CNS) (publications from 2016 and 2021) [11, 12]

Классификация ВОЗ 2016 г.	Классификация ВОЗ 2021 г.
<p>Медуллобластома, генетическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медуллобластома, с активацией сигнального пути WNT • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, с мутацией гена TP53 • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, TP53 дикий тип • Медуллобластома, не - WNT/ не - SHN • Медуллобластома, Группа 3 • Медуллобластома, Группа 4 	<p>Медуллобластома, генетическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Медуллобластома, с активацией сигнального пути WNT • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, с мутацией гена TP53 • Медуллобластома, с активацией сигнального SHN, TP53 дикий тип • Медуллобластома, не - WNT/не – SHN
<p>Медуллобластома, гистологическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • классический вариант; • десмопластический/нодулярный вариант; • медуллобластома с выраженной нодулярностью; • крупноклеточный/анапластический вариант • Медуллобластома, NOS 	<p>Медуллобластома, гистологическая классификация:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Классическая медуллобластома • Десмопластическая/нодулярная медуллобластома • Медуллобластома с выраженной нодулярностью • Крупноклеточная/анапластическая медуллобластома • Медуллобластома, NOS
<ul style="list-style-type: none"> • Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль • Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными свойствами • Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с альтерацией C19MC • Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, NOS • Медуллоэпителиома • Нейробластома ЦНС • Ганглионейробластома ЦНС • Эмбриональная опухоль ЦНС, NOS 	<p>Другие эмбриональные опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль - АТРО-TYR - АТРО-SHN (SHN-1A, SHN-1B, SHN-2) - АТРО-MYC • Крибриформная нейроэпителиальная опухоль • Эмбриональная опухоль с многослойными розетками • ЦНС нейробластома, с активацией гена FOXR2 • Нейроэпителиальная опухоль высокой степени злокачественности с внутренней тандемной дупликацией гена BCOR

В зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе можно выделить преобладание того или иного клеточного компонента. Так, для подгруппы АТРО-SHH характерно преобладание клеток нейрональной природы, для АТРО-TYR — эпителиального компонента, для АТРО-MYC — мезенхимального или рабдоидного компонента. Нейроэпителиальный компонент представлен мелкими округлыми клетками с выраженным ядром. Клеточные элементы формируют пласты или розетки Homer-Wright. Эпителиальный компонент представлен эпителиальными клетками, которые образуют гнездовые и железистые структуры. Изредка наблюдаются участки плоского эпителия, продуцирующие кератин. Мезенхимальный компонент характеризуется беспорядочными скоплениями мелких веретенообразных клеток, явно напоминающих клеточный субстрат саркомы (рис. 1) [4].

Иммуногистохимически рабдоидные клетки почти всегда экспрессируют виментин и ЕМА (epithelial membrane antigen — эпителиальный мембранный антиген), также позитивны в отношении синаптофизина и GFAP (glial fibrillary acidic protein — маркер глиальных клеток), цитокератина и SMA (smooth muscle actin — маркер гладкомышечных клеток). Одним из основных характерных признаков клеток данной опухоли является отсутствие экспрессии белка INI1 (integrase interactor 1 — интерактор интегразы 1). Данный белок является продуктом гена *SMARCB1*, и при нормальных условиях синтезируется всеми клетками организма. *INI1* считается геном-супрессором опухолевого роста. Этиология возникновения АТРО связана преимущественно с инактивацией гена *SMARCB1*, локализованного в локусе 22q11.23. Также в основе возникновения опухолей может быть

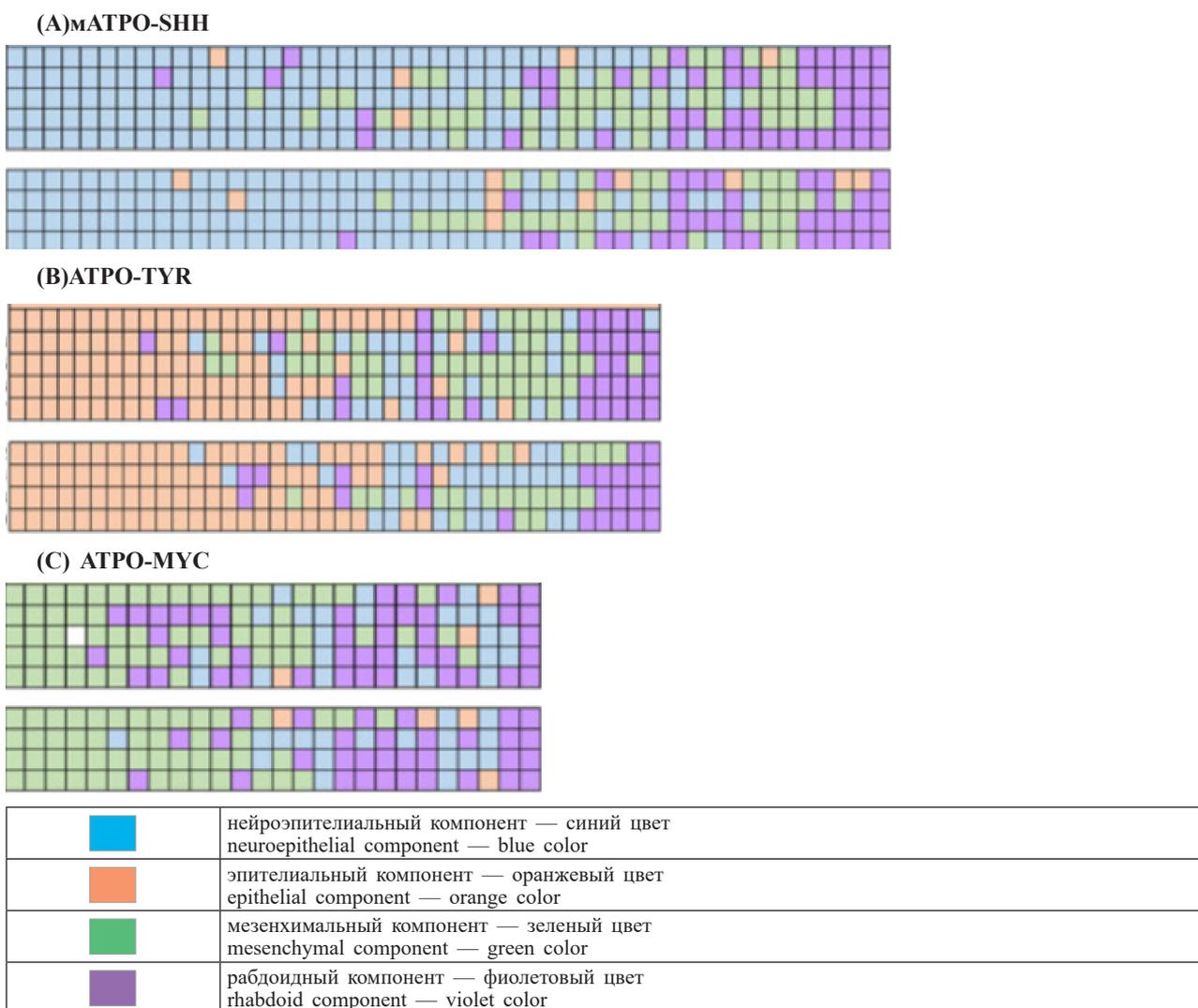


Рис. 1. Особенности гистологического строения АТРО в зависимости от принадлежности к молекулярной подгруппе [4]
(А) — АТРО-SHH подгруппа, (В) — АТРО-TYR подгруппа, (С) — АТРО-MYC подгруппа. Данные образцы были представлены для исследования морфологических характеристик 9 независимым экспертам. В результате удалось выявить преобладание определенного гистологического компонента в каждой подгруппе

Fig. 1. Peculiarities of the histological structure of ATRT depending on the molecular subgroup [4]
(A) — ATRT-SHH, (B) — ATRT-TYR and (C) — ATRT-MYC subgroups. Nine independent pathology experts examined the samples for morphological characteristics. A predominance of a specific histological component was found in each subgroup

повреждение гена *SMARCA4* (< 5 %). Случаи возникновения новообразования могут быть как спорадическими, так и проявлением синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей (RTPS — rhabdoid tumor predisposition syndrom). Герминальные мутации гена *SMARCB1* встречаются в 35 % случаев, у детей в возрасте до одного года могут достигать 82 %. Герминальные мутации в гене *SMARCB1* свидетельствуют о наличии синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа (RTPS1), повреждение гена *SMARCA4* — о синдроме предрасположенности к рабдоидным опухолям 2-го типа (RTPS2) [3].

Клиническая картина АТРО не специфична, может быть представлена как общемозговой симптоматикой на фоне развития гипертензионно-гидроцефального синдрома, проявляющегося головными болями, тошнотой, рвотой, судорогами, потерей сознания, так и локальной симптоматикой, в зависимости от локализации основного очага (нарушение моторики, глотания, речи). Для АТРО характерны случаи синхронных злокачественных опухолей.

В 2016 г. в исследовании J. Torchia с соавт. были проанализированы первичные материалы тканей опухолей [14]. Благодаря расширению возможностей изучения экспрессии генов и определения профиля ДНК метилирования, в структуре АТРО были выделены 3 молекулярные подгруппы: АТРО-МҮС, АТРО-SHH, АТРО-ТҮР. Принадлежность к определенной подгруппе влияла, в т. ч. на характер течения заболевания, на прогноз и выбор тактики лечения. Так, подгруппа АТРО-ТҮР встречается у новорожденных и детей раннего возраста, характеризуется инфратенториальной локализацией. Определяется экспрессия BMP (bone morphogenic protein — костные морфогенетические белки). BMP являются трансмембранными димерными белками. По современным научным представлениям, BMP — это многофункциональные ростовые факторы, принадлежащие к суперсемейству В-трансформирующего фактора роста. BMP действуют на рецепторы клеточной мембраны и играют значительную роль в регулировании роста, дифференцирования и апоптоза различных типов клеток, включая остеобласты, хондробласты, нервные и эпителиальные клетки [15].

Подгруппа АТРО-SHH характерна для детей 2–3 лет, опухоль распространяется преимущественно супратенториально. Определяется повышенная экспрессия генов *GLI2*, *PTCH1*, *BOC* (гены, участвующие в сигнальном пути SHH), или *ASCL1*, *HES1*, *DTX1* (гены-регуляторы и гены сигнального пути Notch).

Согласно последним исследованиям АТРО-SHH, в свою очередь, подразделяются еще на

3 подгруппы: АТРО-SHH-1А, АТРО-SHH-1В, АТРО-SHH-2 [16].

– АТРО-SHH-1А — средний возраст манифестации 18 мес., характерна преимущественно супратенториальная локализация, отмечаются герминальные мутации гена *SMARCB1* в 20 %.

– АТРО-SHH-1В — средний возраст манифестации 107 мес., также характерна супратенториальная локализация, герминальные мутации гена *SMARCB1* не встречаются.

– АТРО-SHH-2 — средний возраст манифестации 13 мес., определяется преимущественно инфратенториальная локализация, герминальные мутации гена *SMARCB1* определяются в 63 %.

Наиболее благоприятный прогноз у пациентов с АТРО подгруппы SHH-1В. Так, средняя продолжительность жизни в данной когорте составляет 60 мес., тогда как в подгруппах SHH-1А и SHH-2 — 23 и 13 мес. соответственно.

Подгруппа АТРО-МҮС диагностируется у детей старше 3-х лет, опухоль локализуется как супратенториально, так и инфратенториально. Характерны нарушение сигнального пути МҮС и повышенная экспрессия кластера генов *Hox*. Гены семейства *Hox* представляют собой комплекс транскрипционных факторов, которые обеспечивают правильную архитектуру органов и тканей.

В литературе представлено ретроспективное исследование из Германии, под руководством М.С. Frühwald [17], в котором проанализирована когорта пациентов из регистра EU-RHAB с 2009 по 2017 гг. В исследование вошло 143 пациента (76 мальчиков и 67 девочек). На момент постановки диагноза 35 % детей (n = 50) были младше 1 года; 51 % (n = 73) — от 1 года до 3 лет; 14 % (n = 20) — старше 3 лет. Инфратенториальная локализация опухоли отмечена у 60 % (n = 86), супратенториальная — 37 % (n = 49), в 2 % случаев (n = 3) — распространение опухоли было по ходу спинного мозга. У одного пациента образование распространялось как супратенториально, так и инфратенториально. Метастатическое распространение на момент диагноза было установлено в 30 % случаев (n = 43). Пациенты получали терапию согласно протоколу EU-RHAB. На первом этапе у 49 пациентов (34 %) была выполнена тотальная резекция опухоли, у 94 (66 %) — субтотальная. 107 детей (75 %) завершили протокол, в то время как у 36 (25 %) возникли осложнения в процессе лечения или прогрессия заболевания, не позволившие завершить терапию. Среди отмеченных осложнений у 11 пациентов — веноокклюзионная болезнь (ВОБ), у 5 — нейротоксичность, 1 — пневмония, 3 — развитие второй опухоли — острого миелоидного лейкоза. Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная

выживаемость (БСВ) в течение 5 лет составили 34,7 % и 30,5 % соответственно. Средняя продолжительность наблюдения — 49,9 мес. В 64 % (n = 91) отмечался рецидив или прогрессия заболевания.

В 58 % случаев (n = 84) метилирование профиля ДНК позволило выделить 3 молекулярные подгруппы, среди которых: 47 % (n = 39) — SHH, 33 % (n = 28) — TYR, 20 % (n = 17) — MYC (табл. 2). Прогрессия или возникновение рецидива во время химиотерапии по протоколу EU-RHAB встречались примерно с одинаковой частотой во всех 3 подгруппах (АТРО-MYC — 65 %, АТРО-SHH — 67 %, АТРО-TYR — 57 %). Однако для пациентов из подгруппы TYR 5-летняя ОВ составила 48,8 %, в то время как в подгруппах MYC — 36,4 %, SHH — 19 % соответственно (рис. 2). Таким образом, ретроспективное исследование показало, что пациенты из подгруппы TYR обладали более благо-

приятным прогнозом, по сравнению с другими молекулярными подгруппами.

Подходы к лечению

В настоящее время нет единого стандарта лечения АТРО. В клинической практике используется комплексный подход, включающий хирургический этап, химиотерапию, в т. ч. высокодозную с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), лучевую терапию.

В лечении АТРО применяются 2 основных протокола EU-RHAB (в странах Европы) [18] и АТРО-2006 (Американское сообщество детских онкологов) [19].

Ключевым этапом в терапии является инициальное проведение оперативного вмешательства с максимально возможным объемом резекции первичного очага.

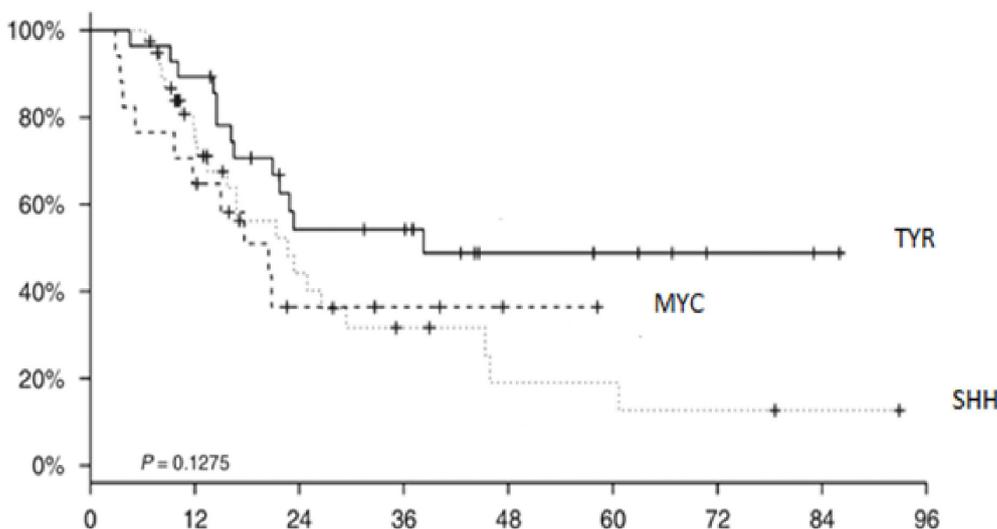


Рис. 2. 5-летняя ОВ в зависимости от молекулярной подгруппы АТРО [18].

TYR: 5-летняя ОВ = 48,8 % ± 10,2 % (n = 28); TYR: 5-year OS = 48,8 % ± 10,2 % (n = 28); MYC: 5-летняя ОВ = 36,4 % ± 12,5 % (n = 17)

Fig. 2. 5-year OS depending on molecular ATRT subgroup [18].

MYC: 5-year OS = 36.4 % ± 12.5 % (n = 17); SHH: 5-летняя ОВ = 19 % ± 8.8 % (n = 39); SHH: 5-year OS = 19 % ± 8.8 % (n = 39)

Таблица 2. Клинические характеристики молекулярных подгрупп АТРО [18]

Table 2. Clinical characteristics of molecular ATRT subgroup [18]

Критерии сравнения	SHH [n = 39]		TYR [n = 28]		MYC [n = 17]		p
		%		%		%	
Возраст на момент постановки диагноза (месяцы)	15,9 (0–72)		18,8 (1–84)		29,9 (7–136)		0,05
Средний возраст (месяцы)	16		12,5		25		
Синхронные опухоли	2/39	5	1/28	4	0/17	0	0,6
M+	10/39	26	6/28	21	5/17	29	0,8
Тотальная резекция	17/39	44	11/28	39	8/17	47	0,9
Прогрессия	26/39	67	16/28	57	11/17	65	0,7
Полный ответ	21/39	54	20/28	71	9/17	53	0,3
Выжившие	16/39	41	15/28	54	7/17	41	0,6

Согласно протоколу EU-RHAB (рис. 3), после проведения хирургического этапа пациенты получают 6 курсов химиотерапии с двухнедельными интервалами и интравентрикулярным введением метотрексата через резервуар Оммаи в дозах, соответствующих возрасту пациента (< 2 лет — 0,5 мг, 2–3 года — 1 мг, > 3 лет — 2 мг).

Этап ПХТ предполагает лечение по схемам: DOX (доксорубин 37,5 мг/м² — 2 дня, интравентрикулярное введение метотрексата 1–4 дни), ICE (ифосфамид 2 000 мг/м² — 3 дня, карбоплатин 500 мг/м² — 1 день, этопозид 100 мг/м² — 3 дня, интравентрикулярное введение метотрексата 1–4 дни), VCA (винкристин 1,5 мг/м² — 1,8 дни, дактиномицин 0,25 мг/кг — 1,2 дни, циклофосфамид 1 500 мг/м² — 1 день, интравентрикулярное введение метотрексата 1–3 дни). Возможно проведение люмбальных пункций однократно в 1 день курса с введением метотрексата, дозы рассчитаны также с учетом возраста больного (1–2 года — 8 мг, 2–3 года — 10 мг, > 3 лет — 12 мг).

Для лечения детей старше 18 мес. применяется опция лучевой терапии. При M0-статусе опухоли СОД (суммарная очаговая доза) составляет 54 Гр на ложе первичной опухоли, M1-M3-статусе у детей младше 3 лет КСО (кранио-спинальное облучение) в дозе 24 Гр + буст (дополнительное локальное лучевое воздействие) на ложе первичного очага до СОД 54,6 Гр, при M1-M3-статусе у детей старше 3 лет — КСО 35,2 Гр + буст на ложе первичного

очага 55 Гр. Максимальная доза облучения не должна превышать 59,4 Гр.

После проведения 6 курсов ПХТ с параллельной лучевой терапией, возможно рассмотреть вопрос о ВДХТ (высокодозная химиотерапия) с ауто-ТГСК в режиме карбоплатин 500 мг/м² (-6–4 дни), тиотепа 300 мг/м² (-6 – 4 дни). Решение о ВДХТ, согласно протоколу, сохраняется за лечебным центром. На сегодняшний день отсутствует единое мнение о роли ВДХТ в лечении АТРО ввиду небольшого клинического опыта. Метод ВДХТ с ауто-ТГСК может использоваться в качестве интенсификации терапии 1-й линии в целях отсрочки проведения ЛТ у детей младшего возраста.

Общий дизайн протокола АТРО-2006 (рис. 4) после проведения операции на инициальном этапе предполагает проведение индукционной химиотерапии (суммарно 18 нед. с применением химиопрепаратов: винкристин 2 мг/м², 1–13, 16 нед., цисплатин 90 мг/м², 1, 4, 7, 10 недели, доксорубин 30 мг/м² 1, 4, 13 недели, циклофосфамид 300 мг/м² 1, 13, 16 недели, этопозид 100 мг/м² 4, 7, 10 недели, дактиномицин 0,015 мг/кг 16 неделя, интравентрикулярное введение метотрексата 15 мг/м², цитарабина 60 мг/м², преднизолон 30 мг/м² 1, 2, 4, 7, 13 недели). По результату обследования после 6 недели протокола с 7 по 12 неделю возможно параллельное проведение лучевой терапии, далее с 19 по 42 неделю проведение поддерживающей химиотерапии.

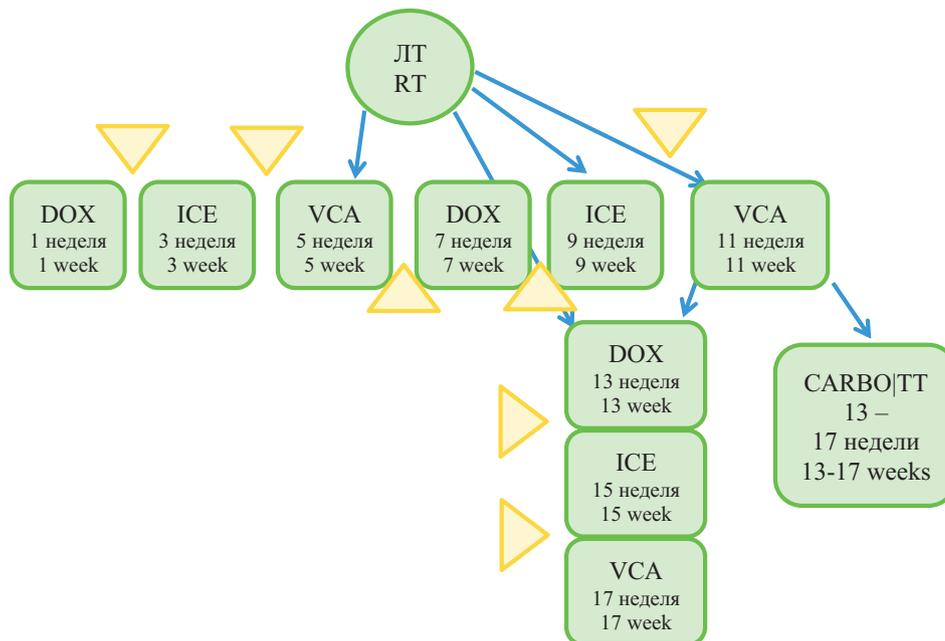


Рис. 3. Общий дизайн протокола EU-RHAB [18]
Fig. 3. Overall design of the EU-RHAB protocol [18]

Желтый треугольник — интратекальная терапия; ЛТ — лучевая терапия; RT — radiation therapy; DOX, ICE, VCA, CARBO|TT — названия схем химиотерапии (названия препаратов, дозы и дни введения приведены в тексте)
DOX, ICE, VCA, CARBO|TT — names of chemotherapy regimens (drug names, doses and days of administration are given in the text above)

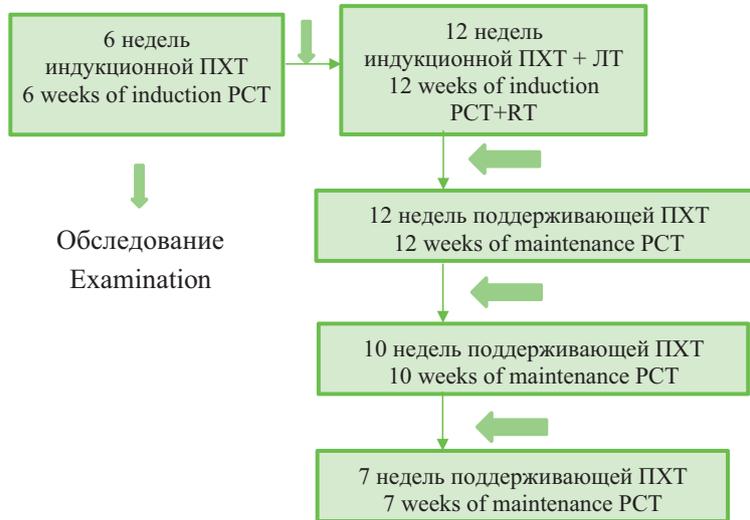


Рис. 4. Общий дизайн протокола АТРО-2006 [17]
 Fig. 4. Overall design of the АТРТ-2006 protocol [17]

ПХТ — полихимиотерапия; PCT — polychemotherapy; ЛТ — лучевая терапия; RT — radiation therapy

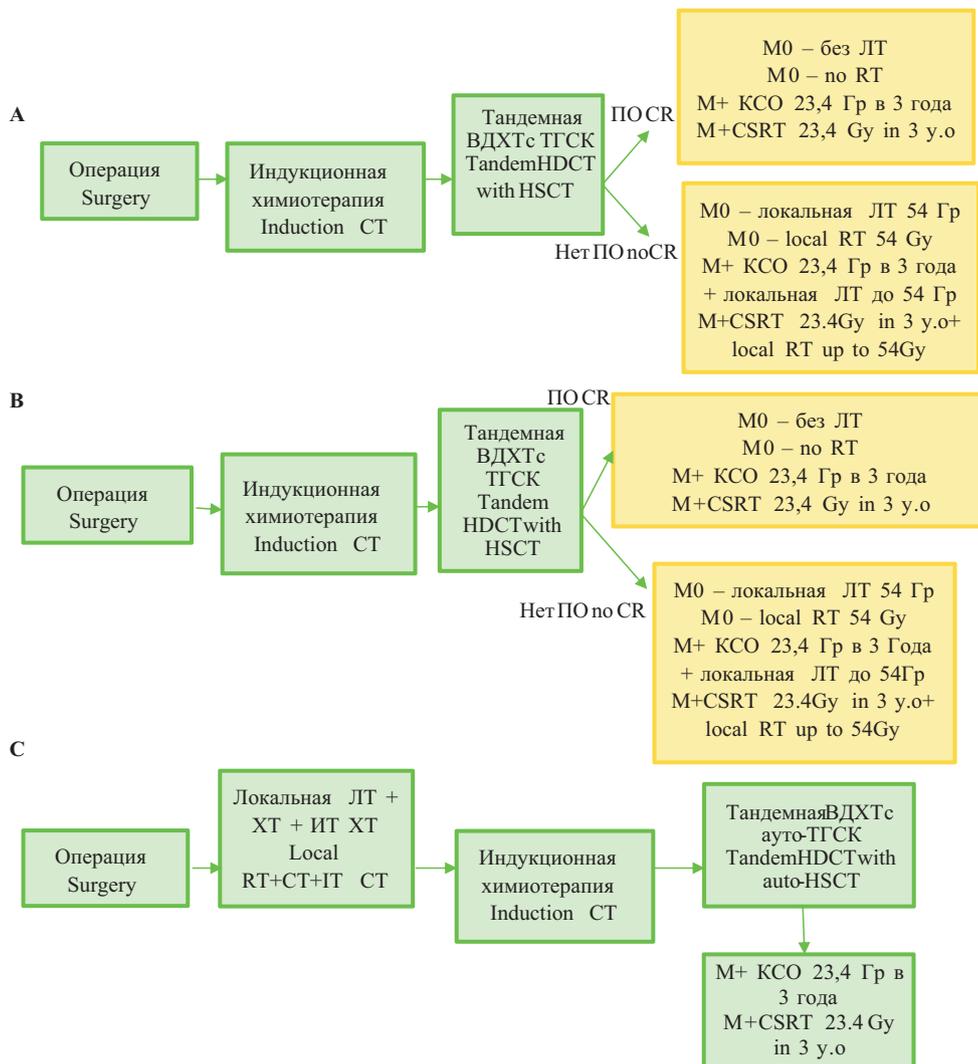


Рис. 5. Рекомендации KSPNO по лечению АТРО ЦНС в 2005–2007 гг. (А), 2008–2010 (В) и 2011 по настоящее время (С)
 Fig. 5. KSPNO recommendation in CNS ATRT treatment in 2005–2007 (A), 2008–2010 (B) and 2010 (B) and 2011 till present (C)
 ПО — полный ответ; CR — complete response; ХТ — химиотерапия; СТ — chemotherapy; ИТ ХТ — интрагекральная химиотерапия;
 ИТ СТ — intrathecal chemotherapy; КСО — кранио-спинальное облучение; CSRT – craniospinal radiation therapy; ЛТ – лучевая терапия;
 RT — ra-diation therapy; ВДХТ — высокодозная химиотерапия; HDCT — high-dosed chemotherapy; ТГСК — трансплантация
 гемопоэтических стволовых клеток; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation

Согласно протоколам, также существует опция second-look операции, которая в ряде случаев обоснована и направлена на удаление остаточной опухоли после проведения адьювантной химиотерапии.

В 2023 г. опубликована работа Корейского общества детских нейроонкологов (KSPNO) [20], в которой сравнивались 3 протокола лечения детей с АТРО младше 3-х лет, применяемые в 2005, 2008 и 2011 гг. (рис. 5).

Схемы терапии 2005 (KSPNO-S052) и 2008 (KSPNO-S082) гг. отличались лишь редукцией доз химиопрепаратов. Общий дизайн обеих версий протоколов включал оперативное вмешательство на первом этапе, далее 6 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, этап высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, лучевую терапию. В связи с чем дети, получавшие лечение по протоколам 2005 и 2008 гг. были объединены в одну общую группу пре-2011.

В 2011 г. в исследовании KSPNO-S1102 на втором этапе после оперативного вмешательства применяли лучевую терапию с параллельным системным и интратекальным введением химиопрепаратов. Далее проводилось 4 курса химиотерапии в альтернирующем режиме, ВДХТ с ауто-ТГСК и при инициальном статусе М+ на момент постановки диагноза — КСО в дозе 23,4 Гр.

В сравнительное ретроспективное исследование включено 43 пациента, средний возраст детей — 13 мес. На момент постановки диагноза 20 пациентов (46,5 %) были младше 1 года. 19 пациентам (44,2 %) диагноз установлен до 2011 г., 24 (55,8 %) — после 2011 г. Соответственно было сформировано 2 группы: пре-2011 и пост-2011. 1 ребенок из группы пре-2011 исключен из анализа в связи с отсутствием лечения после проведения операции.

В первой группе 18 пациентов (100 %) получили лекарственное противоопухолевое лечение, 12 (66,7 %) — лучевую терапию, 9 (50 %) — ВДХТ, 8 (44,4 %) — тандемный режим ВДХТ с ауто-ТГСК.

Во второй группе 24 детям (100 %) также была проведена химиотерапия, 17 (70,8 %) — лучевая терапия, 12 (50 %) — лучевая терапия в раннем послеоперационном периоде, 15 (62,5 %) — ВДХТ, 7 (29,2 %) — тандемный режим ВДХТ с ауто-ТГСК. ОВ в первой группе составила 22,2 %, во второй — 45,8 %. Средняя продолжительность наблюдения — 90 мес.

В 2013 г. опубликована статья Irene Slavc [21] о результатах применения нового протокола лечения у детей с АТРО. В ретроспективное исследование было включено 22 пациента за период с 1992 по 2012 гг. Больные были разделены на 2 группы. Группа А — 9 пациентов с инициально верифицированным диагнозом

АТРО (средний возраст — 24 мес.), которые получали терапию, согласно новому протоколу MUV-ATRT. Дизайн протокола включал в себя хирургическое лечение на инициальном этапе, 3 курса химиотерапии с 9-недельными интервалами: винкристин 1,5 мг/м² — 2, 7, 8 недели курса, метотрексат 5 г/м² — 7, 8 недели, ифосфамид 1,5 г/м² — 1–5 дни на 5 неделе курса, цисплатин 20 мг/м² — 1–5 дни на 5 неделе курса, этопозид 100 мг/м² — 1–3 дни на 5 неделе курса, циклофосфамид 800 мг/м² — 1–3 дни 3 неделя курса, доксорубин 30 мг/м² — 1–2 дни 1 неделя курса. Интравентрикулярная терапия предполагала введение этопозида 0,25 мг (для детей младше 1 года), 0,5 мг (для детей старше 1 года) в течение 5 дней 2, 6 недели курса, липосомальный цитарабин 25 мг — для детей до 3 лет, старше 3 лет — 35 мг 1 день 5 неделя курса. На 30 неделе протокола пациентам проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК — карбоплатин 500 мг/м², этопозид 250 мг/м², тиотепа 300 мг/м², 6–4 дни. Лечение завершалось локальным этапом лучевой терапии, через 6 недель после проведения ВДХТ, СОД 54 Гр.

Вторая группа пациентов — группа В, включала 13 пациентов, средний возраст — 30 мес., диагноз АТРО, которым был установлен ретроспективно, после пересмотра гистологических препаратов и иммуногистохимического исследования. Дети данной когорты получали лечение согласно протоколам НТ. 4 пациента данной группы получили КСО в дозе 23,4 Гр, 3 пациента — локальную ЛТ 50,4 Гр.

Согласно протоколу, у преимущественного большинства пациентов с АТРО развивалась прогрессия заболевания через 24 мес. от начала лечения. При анализе выживаемости были получены следующие результаты: в группе А 5-летняя ОВ составила 56,3 %, БСВ — 52,9 %, в группе В ОВ и БСВ не превысили 30 %.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинированного подхода к терапии АТРО, необходимости использования различного спектра химиопрепаратов, чтобы преодолеть резистентность опухолевых клеток. Кроме того, ключевую прогностическую роль играет возраст манифестации заболевания (у детей младше 2 лет ОВ не превышает 20 %), и инициально правильно установленный диагноз. Результаты этого исследования подтверждают эффективность ЛТ на инициальном этапе даже у детей раннего возраста. Проведение высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК ассоциировано с более благоприятным прогнозом.

Одним из ключевых этапов в лечении АТРО ЦНС является хирургический. Так, в 2021 г. опубликованы данные исследования, проведенного на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.

акад. Н.Н. Бурденко» [22]. Ретроспективно было проанализировано 105 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет (медиана — 21 месяц). Было выполнено 134 операции, 11 из которых — операции «second-look», 18 — удаление опухоли при рецидиве заболевания. Сравнивая общую выживаемость в зависимости от объема проведенного оперативного вмешательства, было доказано, что тотальная резекция опухоли на инициальном этапе достоверно улучшает прогноз заболевания. По данным, представленным в статье, наибольшее число выживших больных наблюдалось в группе с тотальной резекцией опухоли (67,6 %), после субтотальной резекции выжило 40,5 %, после частичной резекции — 30 %, а после биопсии — 25 %.

Таргетная терапия

Поиск таргетных препаратов, имеющих положительный результат в лечении АТРО, за последние десятилетия не завершился успехом. В настоящее время отсутствуют зарегистрированные таргетные препараты для лечения АТРО. Тем не менее с учетом расширения наших представлений о молекулярных механизмах онкогенеза, АТРО появляются потенциальные мишени для таргетного воздействия. В патогенезе АТРО одну из ведущих ролей играет модификация комплекса SWI/SNF гистонами ацетилирования и деацетилирования (HDACs). Так, в исследовании К. Kerl [23] было показано, что ингибитор субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA, или вориностат) обладал синергизмом с доксорубицином. Эффект заключался в снижении пролиферации клеток и активации апоптоза. Применение вориностата в экспериментальных моделях повышало радиочувствительность опухоли. Другие ингибиторы HDAC (панобиностат и ресминостат) также показали свое преимущество в комплексе со стандартными химиопрепаратами. Использование ингибитора EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2, энхансер Zeste гомолога 2) таземетостата *in vitro* вызвало подавление роста опухоли, в т. ч. до полной регрессии [24]. В исследовании J. Torchia [14] было показано, что клеточные линии подгруппы АТРО-SHN высоко чувствительны к ингибитору EZH2. В исследовании Н.М. Tran и соавт. [25] отмечено, что в сравнении с АТРО-SHN, клеточные линии подгруппы АТРО-МУС более чувствительны к ингибитору протеасом — бортезомибу. В своем исследовании авторы также показали, что продолжительность жизни у мышей с ксенотрансплантацией клеток АТРО-МУС, получавших бортезомиб, была выше.

Перспективным направлением в таргетной терапии является исследование мультифунк-

ционального белка PARP (Poly ADP-ribose polymerases, Поли (АДФ-рибоза)-полимеразы) [26], играющего значимую роль в восстановлении повреждений ДНК и поддерживающего стабильность генома. Рукапариб, ингибитор PARP, снижает клональный потенциал клеток АТРО, вызывает их апоптоз. Более того, применение рукапароба приводит к накоплению повреждений ДНК опухолевых клеток, что проявляется гиперэкспрессией *uH2AX* при проведении иммуноферментного анализа. Также рукапариб повышает чувствительность опухолевых клеток к лучевой терапии. В настоящее время исследование по применению PARP-ингибитора, рукапароба проводится *in vivo* на мышиных моделях. Однако полученные на данный момент результаты весьма перспективны.

Возможно рассмотреть применение ингибиторов CDK4/6 (палбоцилиб, рибоцилиб, абемацилиб), показавших свою эффективность в терапии рака молочной железы. Однако их применение целесообразно только при наличии амплификации гена CDK6. В настоящий момент данных о применении этих таргетных препаратов у больных с АТРО нет [27].

Проводятся исследования по применению иммунотерапии в лечении опухолей, характеризующихся повреждением гена *SMARCB1*. Так, в исследовании под руководством Suzanne J. Forrest [28] в когорте из 30 пациентов, с генетически подтвержденными альтерациями гена *SMARCB1*, у 14 (47 %) была выявлена экспрессия PDL1. Что открывает дополнительную опцию применения ингибиторов иммунных контрольных точек в лечении АТРО.

Заключение

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли являются высокоагрессивными новообразованиями, характерны преимущественно для детей раннего возраста. В настоящее время не удалось достичь желаемого результата в лечении, медиана выживаемости варьирует от 6 до 12 мес., несмотря на комплексный подход в лечении. К благоприятным факторам прогноза относятся: тотальная резекция опухоли, раннее начало ЛТ и применение интенсивных курсов химиотерапии. По данным мировой литературы, наиболее эффективным является протокол MUV ATRT, при проведении которого 5-летняя БСВ составляет 88,9 %. Изучение молекулярных особенностей АТРО способствует разработке и патогенетически обоснованному применению молекулярно-направленных и эпигенетических препаратов, роль и место которых в комплексной терапии АТРО продолжает активно изучаться.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Тюрина Е.В., Валиев Т.Т. — разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;

Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Романцова О.М., Варфоломеева С.Р. — научное редактирование статьи.

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

Tyurina E.V., Valiev T.T. — developed article design, analyzed scientific data, reviewed publications on the topic of the article, prepared the list of references, wrote the text of the article;

Valiev T.T., Kumirova E.V., Romantsova O.M., Varfolomeeva S.R. — carried out scientific edition of the article.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fossey M., Li H., Afzal S., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. *J Neurooncol.* 2017; 132(1): 155-62.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2353-0>.
- Judkins A.R., Eberhart C.G., Wesseling P. Atypical teratoid/rhabdoid tumor. In: World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of central nervous system. Lyon: IARC Press. 2007: 147-149.
- Nesvick C.L., Lafay-Cousin L., Raghunathan A., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: molecular insights and translation to novel therapeutics. *J Neurooncol.* 2020; 150(1): 47-56.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03639-w>.
- Fruwald M., Hasselblatt M., Nemes K., et al. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Neuro Oncol.* 2019; 22(7): 1006-17.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz244>.
- Nemes K. Infants and newborns with atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) and extracranial malignant rhabdoid tumors (eMRT) in the EU-RHAB registry: a unique and challenging population. *Cancers.* 2022; 14(9): 2185.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14092185>.
- Upadhyaya S.A., Robinson G.W., Thomaset A.O. Relevance of molecular groups in children with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: results from prospective st. jude multi-institutional trials. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(10): 2879-2889.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4731>.
- McNeill K.A. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2016; 34(4): 981-98.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>.
- Ostrom Q., Patil N., Cioffi G., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020; 22(Supplement_1): iv1-96.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>.
- Louis D., Perry A., Reifeberger G., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803-20.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Cosnarovici M.M., Cosnarovici R.V., Piciu D. Updates of the 2016 World Health Organization Classification of Pediatric Tumors of the Central Nervous System - a systematic review. *Med Pharm Rep.* 2021; 94(3): 282-8.-DOI: <https://doi.org/10.15386/mpr-1811>.
- Louis D., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231-51.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Rushing E.J. WHO classification of tumors of the nervous system: preview of the upcoming 5th edition. *MEMO.* 2021; 14(2): 188-91.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00680-x>.
- Ольхова Л.В. Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства». 2022; 169. URL: https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/%D0%9E%D0%BB%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0/%D0%9A%D0%B0%D0%BD%D0%B4.%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%90%D0%A2%D0%A0%D0%9E_%D0%A6%D0%9D%D0%A1_%D0%9E%D0%B%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%9B.pdf. [Olkhova L.V. Prognostic factors and the influence of high-dosed polychemotherapy with autologous stem cell transplantation on treatment results of pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. FSBI «Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical-Biological Agency». 2022; 169. 2022; 169. URL: https://www.lspbgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/%D0%9E%D0%BB%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0/%D0%9A%D0%B0%D0%BD%D0%B4.%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%90%D0%A2%D0%A0%D0%9E_%D0%A6%D0%9D%D0%A1_%D0%9E%D0%BB%D1%8C%D1%85%D0%BE%D0%B2%D0%B0_%D0%9B.pdf (in Rus)].

14. Torchia J., Golbourn B., Feng S., et al. Integrated (epi)-genomic analyses identify subgroup-specific therapeutic targets in CNS rhabdoid tumors. *Cancer Cell*. 2016; 30: 891-908.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.11.003>.
15. Frühwald M.C., Graf N. European Rhabdoid Registry. A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site V2.2010. 2010; 398. URL: <https://www.orpha.net/pdfs/data/prj/DE/Reg77865GB.pdf>.
16. Zimmerman M.A., Turner Ch., Chordas Ch., et al. Chemo/radiation therapy for CNS AT/RT. Version 1.7/6-9-2006.
17. Park M., Han J.W., Hahn S.M., et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in children under the age of 3 years. *Cancer Res Treat*. 2021; 53(2): 378-88.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2020.756>.
18. Zhang C., Li H. Molecular targeted therapies for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Investig*. 2022; 6(2): 111-22.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ped4.12325>.
19. Tran H.M., Wu K.S., Sung S.Y., et al. Upregulation of protein synthesis and proteasome degradation confers sensitivity to proteasome inhibitor bortezomib in myc-atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancers*. 2020; 12.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030752>.
20. Kim S.H. Yesterdays, today's, and tomorrow's – Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology. *Brain Tumor Res Treat*. 2023; 11(3): 177-182.-DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt2023.0018>.
21. Slavc I., Chocholous M., Leiss U., et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med*. 2013; 3(1): 91-100.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.161>.
22. Ольхова Л.В., Кушель Ю.В., Кадыров Ш.У., et al. Влияние радикальности оперативного вмешательства на результаты лечения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021; 85(2): 17-25. [Olkhova L.V., Kushel Yu.V., Kadyrov Sh.U. et al. The influence of radical surgery on treatment results of pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors of central nervous system. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021; 85(2): 17-25. (in Rus)].
23. Kerl K., Ries D., Unland R., et al. The histone deacetylase inhibitor SAHA acts in synergism with fenretinide and doxorubicin to control growth of rhabdoid tumor cells. *BMC Cancer*. 2013; 13: 286.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-286>.
24. Zhang C., Li H. Molecular targeted therapies for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Pediatr Investig*. 2022; 6: 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ped4.12325>.
25. Tran H.M., Wu K.S., Sung S.Y. et al. Upregulation of protein synthesis and proteasome degradation confers sensitivity to proteasome inhibitor bortezomib in myc-atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancers*. 2020;12. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030752>.
26. Alimova I. ATRT-01. PARP Inhibition as a therapeutic target in ATRO. *Neuro Oncol*. 2023; 25(Suppl 1): i1.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad073.001>.
27. Zhibin Li. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with CDK6 amplification in a child: a case report and literature review. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1237572.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1237572>.
28. Forrest S.J. Genomic and immunologic characterization of INI1-deficient pediatric cancers. *Clin Cancer Res*. 2020; 26 (12): 288202890.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3089>.

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Елизавета Владимировна Тюрина / Elizaveta V. Tyurina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>.

Тимур Теймуразович Валиев / Timur T. Valiev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>.

Элла Вячеславовна Кумирова / Ella V. Kumirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>.

Ольга Михайловна Романцова / Olga M. Romantsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>.

