Герасимович В.Д., Кальченко К.О., Михалевская Т.М., Савицкая Т.В., Киселёв Л.П.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Herasimovich V., Kalchenko K., Mihaleuskaya T., Savitskaya T., Kisialeu L.
Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Рабдомиосаркома у пациентов детского возраста: вклад деятельности Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Беларусь) в изучение перспективных молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса

Rhabdomyosarcoma in Pediatric Patients: the Contribution
of the Belarussian Research Center for Pediatric Oncology,
Hematology and Immunology to the Study of Promising
Molecular Genetic Characteristics of the Tumor Process

Резюме

Поиск новых возможностей для индивидуализации терапии пациентов детского возраста с рабдомиосаркомами (РМС) представляется актуальным направлением современных научно-практических исследований. Молекулярно-генетические характеристики опухоли могут быть эффективно использованы для более точного прогнозирования клинического исхода заболевания, генетически направленной терапии, а также посттерапевтического мониторинга качества ремиссии. Такой подход может быть эффективен для селекции случаев с агрессивным поведением новообразования с целью использования максимально интенсивных терапевтических подходов, но в то же время выделить когорты пациентов, которым показано менее интенсивное (и менее токсичное) лечение без ущерба онкологической безопасности. В настоящем сообщении проведен анализ данных литературы и представлена характеристика исследований молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с РМС, осуществляемых в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь).

Ключевые слова: рабдомиосаркома, биологические маркеры, транслокации, рекуррентные мутации, солидная опухоль, клинический прогноз.

Abstract

The search for new treatment opportunities of personalized treatment among pediatric patients with rhabdomyosarcoma (RMS) is a promising area of current research and clinical practice. The tumor molecular-genetic characteristics can be effectively used for more accurate prediction of the disease outcome, genetical therapy, as well as a post-therapeutic monitoring of the remission quality. This approach can be effective for selecting cases with aggressive behavior of the neoplasm in order to use the most intensive therapeutic approaches, but at the same time identify cohorts of patients who are indicated for less intensive (and less toxic) treatment without compromising oncological safety. This report provides the literature analysis and presents the characteristics of the conducted research of molecular genetic markers associated with RMS, carried out at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Belarus).

Keywords: rhabdomyosarcoma, biological markers, translocations, recurrent mutations, solid tumor, clinical prognosis.

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее часто встречающаяся опухоль мягких тканей у детей, которая представляет собой высокоагрессивное, быстрорастущее злокачественное новообразование, развивающееся из недифференцированных мезенхимальных клеток. Существует несколько гистологических подтипов рабдомиосаркомы с различными подходами к лечению и прогнозом. Как правило, выделяется четыре подтипа рабдомиосарком: эмбриональная, альвеолярная, плеоморфная и веретенновидная. Эмбриональный подтип РМС (ЭРМС) является наиболее распространенным, на него приходится около 60% всех случаев рабдомиосаркомы. Эмбриональная РМС обычно диагностируется у детей младше 5 лет; локализуется в основном в области головы, шеи и мочеполовых органов [1]. ЭРМС представляет собой гиперклеточную опухоль из типичных рабдомиобластов, расположенных в виде листов и больших гнезд внутри миксоидного матрикса [2]. Клеточные элементы опухоли данного подтипа имеют вытянутую веретенновидную или звездчатую форму, неравномерно распределены среди стромального компонента. В зависимости от выраженности ядерного полиморфизма, формы и размеров клеток, количества митозов выделяют плеоморфный и анапластический варианты эмбриональной рабдомиосаркомы [2, 3]. Альвеолярная РМС (АРМС) проявляется в возрасте 10–25 лет в области туловища и конечностях. Общая гистологическая характеристика альвеолярной РМС, в отличие от эмбрионального подтипа опухоли и при сохранении признаков поперечно-полосатой дифференцировки, отличается фиброзным характером стромы, образующей альвеолярные и псевдоальвеолярные структуры, выстланные опухолевыми клетками. Выделяют два типа альвеолярной рабдомиосаркомы: типичный и солидный. Данные типы различаются соотношением стромального и клеточного компонентов. Клеточные компоненты, составляющие гистологический субстрат альвеолярной рабдомиосаркомы, в большей степени имеют округлую форму с различным ядерно-цитоплазматическим соотношением. Среди клеток альвеолярной РМС часто встречаются клеточные элементы с гиперхромными ядрами, признаками повреждения ядра, кариорексиса. Также могут встречаться многоядерные клетки,

клетки с эпителиоидной дифференцировкой, однако большинство клеток опухоли редко являются дифференцированными [2, 4, 5].

Веретеночлещечная рабдомиосаркома (ВРМС) – сравнительно недавно описанный подтип РМС. Известно о широком возрастном диапазоне развития данного подтипа РМС. Опухоль локализуется преимущественно в области головы и шеи, а также конечностях. ВРМС может возникать в виде безболезненных опухолевых масс или проявлять симптомы из-за сдавления других органов и тканей [6, 7]. ВРМС состоит в основном из пучков веретеновидных клеток с бледно-эозинофильной цитоплазмой, диффузно смешанной с редкими полигональными, округлыми или ленточными рабдомиобластами с ярко-эозинофильной цитоплазмой. В некоторых опухолях данного подтипа можно обнаружить рабдомиобласты с поперечной исчерченностью [7]. При подтверждении диагноза веретеночлещечной рабдомиосаркомы могут быть использованы молекулярные исследования. Отдельно выделяемый подтип плеоморфной рабдомиосаркомы (ПРМС) встречается довольно редко и описан только у взрослых. По гистологической картине данный подтип схож с иными плеоморфными саркомами, а его отношение к группе рабдомиосарком устанавливается с помощью специальных методов исследования [4]. РМС данного вида состоит из полигональных, круглых и веретеночлещечных клеток, включающих признаки дифференцировки скелетных мышц с плотной эозинофильной цитоплазмой в веретене. Опухоли данного подтипа обычно встречаются в глубоких мягких тканях нижних конечностей, но известно и о иных локализациях ПРМС. У большинства пациентов с данным типом рабдомиосаркомы наблюдается быстро нарастающая болезненная припухлость. Размер данной опухоли обычно в диапазоне 5–15 см, новообразование хорошо очерчено, часто окружено псевдокапсулой [7].

Клинические признаки и прогноз течения РМС различны и зависят от множества факторов, включающих локализацию, возраст пациента, наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Патологическое подтверждение рабдомиосаркомы бывает затруднено из-за сходства данного новообразования с другими мелкокруглочлещечными опухолями костей и мягких тканей у детей. Для точного подтверждения диагноза рабдомиосаркомы практически во всех случаях необходимы иммуногистохимические, молекулярно-генетические, ультраструктурные методы. Также на сегодняшний день молекулярно-генетические характеристики активно исследуются для прогнозирования клинических исходов заболевания и индивидуализации терапевтического плана.

Молекулярно-генетические характеристики рабдомиосаркомы

Два основных подтипа РМС – эмбриональный и альвеолярный – значительно отличаются по клиническим и молекулярным характеристикам, отражающим различия в биологических механизмах [8–12]. Эмбриональная рабдомиосаркома не имеет специфических транслокаций в качестве маркеров опухоли. В большинстве случаев для ЭРМС характерны потеря гетерозиготности (LOH) в локусе 11p15 гена IGF-II [7, 13] и наличие дополнительной хромосомы 8 [14–16]. Эмбриональный подтип РМС имеет более высокую частоту спонтанных мутаций в отличие

от других подтипов данного новообразования. Также высока частота соматических мутаций в генах семейства RAS (NRAS, KRAS, HRAS и NF1), которые наблюдаются примерно в одной трети случаев РМС. Известно и о других генах, мутации в которых связаны с патогенезом ЭРМС: FGFR4, PIK3CA, CTNNB1, FBXW7 и BCOR. На долю этих мутаций приходится около 10% случаев РМС [17, 18]. Пациенты с синдромом DICER1 имеют повышенный риск развития эмбриональной рабдомиосаркомы и ряда других редких опухолевых образований. Синдром DICER1 представляет собой синдром наследственной предрасположенности к опухолям, вызванный патогенными мутациями гена DICER1 [19]. Эмбриональный подтип с анаплазией наблюдается у небольшого количества пациентов с РМС и в основном возникает у детей младше 10 лет [20, 21]. Рабдомиосаркома с эмбриональной анапластической морфологией может быть характерной особенностью для детей с синдромом Ли-Фраумени и для пациентов с мутациями в гене TP53 [22]. В общей статистике РМС эмбрионального типа ассоциируется с более благоприятным прогнозом лечения.

При альвеолярном подтипе РМС примерно от 70% до 80% случаев характеризуются перестройкой в гене FOXO1: t (1; 13) (PAX3-FOXO1) или t (2; 13) (PAX7-FOXO1) [20, 23]. Другие, более редкие транслокации включают PAX3-NCOA1 и PAX3-INO80D [17]. Транслокации с участием гена PAX3 встречаются приблизительно в 60% случаев альвеолярных РМС. Транслокации с участием гена PAX7 встречаются реже – в 20% АРМС [24]. Также известно, что пациенты с солидным типом альвеолярной РМС имеют более низкую частоту транслокаций генов PAX-FOXO1, чем пациенты с типичной гистологией альвеолярной РМС [25]. При диагностике альвеолярной рабдомиосаркомы перестройка гена FOXO1 может быть обнаружена с использованием либо флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), либо методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-time PCR) [26]. Альвеолярный подтип РМС является довольно агрессивной опухолью и, как правило, связан с плохим прогнозом. Альвеолярный подтип РМС с изменениями в гене PAX7 у детей в раннем возрасте связан с несколько лучшей безрецидивной выживаемостью по сравнению с генной перестройкой PAX3 [27–32]. Для пациентов более старшего возраста и типичного вида АРМС в дополнении с перестройками гена PAX3 ассоциируется более высокая частота гематогенного метастазирования [12, 25].

Веретенноклеточная рабдомиосаркома (ВРМС) в зависимости от типа генетических изменений ВРМС классифицируется на три вида:

- Врожденные ВРМС, характеризующиеся рекуррентными мутациями в генах NCOA2 и VGLL2, которые ассоциированы со следующими перестройками: VGLL2-CITED2, VGLL2-NCOA2, TEAD1-NCOA2 и SRF-NCOA2;
- ВРМС у взрослых и детей с мутациями в генах MYOD1 (р. L122R) и PIK3CA.
- ВРМС без известных рекуррентных аномалий [7].

Известно, что у пациентов, имеющих врожденные транслокации VGLL2-CITED2, VGLL2-NCOA2, TEAD1-NCOA2 и SRF-NCOA2, отмечается хороший прогноз выживаемости и гораздо меньшая вероятность наличия отдаленных метастазов. В то же время ВРМС с мутациями в гене

MYOD1 считается довольно агрессивной опухолью и ассоциируется с плохим прогнозом у детей и взрослых с 3- и 4-летней выживаемостью 36% и 18% соответственно. Так как данный подтип РМС описан относительно недавно, необходимы дальнейшие исследования для более точного определения распространенности и прогностического значения описанных генных реаранжировок, особенно у детей раннего возраста с ВРМС [19].

Плеоморфный подтип РМС имеет комплексный кариотип с многочисленными несбалансированными транслокациями, но без рекуррентных структурных перестроек. Исследования позволили идентифицировать рекуррентные соматические мутации как небольшие делеции, инсерции и увеличение копий определенных генов. Данный подтип опухоли относится к довольно агрессивным новообразованиям и ассоциируется с частым метастазированием в легкие. Медиана выживаемости составляет 7 месяцев, у 80% пациентов с ПРМС констатируется летальный исход заболевания. Пациенты с поверхностными опухолями (20%) имеют более благоприятный прогноз заболевания.

Молекулярно-генетические исследования у пациентов детского возраста с рабдомиосаркомой на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Поиск новых биологических маркеров при РМС преследует следующие основные задачи: определить группу риска, подобрать оптимальную терапию для каждого пациента индивидуально, осуществить мониторинг минимальной остаточной болезни и выявление рецидивов на раннем этапе. Поиск новых мишеней для таргетной терапии также открывает дополнительные перспективы для улучшения результата лечения пациентов с РМС. На базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии для пациентов с рабдомиосаркомой выполняется исследование активности методом Real-time PCR следующего перечня генов, ассоциированных с РМС:

- Рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF). Выполняют функцию контроля энергетического обмена клетки, принимают участие в антиапоптотических механизмах, способны позволить клеткам опухоли избежать воздействия химиотерапии, лучевой терапии, противостоять цитотоксическому действию [18, 33]. Белок IGF кодирует гены IGF1R и IGF2R, высокий уровень экспрессии которых обеспечивает важнейшее свойство опухолевых клеток – независимый рост и деление. IGF1 и IGF2 стимулируют переход из фазы G0 к клеточному делению, что наблюдается при раке кишечника, легких, поджелудочной железы, печени, предстательной железы, а также саркомах костей и мягких тканей [34].
- Рецепторы эпидермального фактора роста (EGF). Располагаются на поверхности нормальных и опухолевых клеток и принимают участие в регуляции клеточного роста и дифференцировке. Белок EGF кодирует гены EGFR1 и EGFR2, высокий уровень экспрессии которых приводит к гиперактивации эпидермального фактора роста, что вызывает увеличение клеточной пролиферации и каскад биологических реакций, ассоциированных с опухолевой прогрессией.

Отмечена взаимосвязь и влияние белка EGF на процессы формирования опухоли собственной сосудистой сети (неоангиогенез) с помощью гиперэкспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF). Активность EGF показана при широком спектре неоплазий, и гиперэкспрессия генов EGFR1 и EGFR2 может свидетельствовать о высокой вероятности химиорезистентности опухоли к системной полихимиотерапии [35, 36].

- TP53 является важным опухолевым супрессором, который активируется при повреждении ДНК, его белок P53 активирует транскрипцию группы генов, что приводит к прекращению клеточного цикла. Уровень экспрессии данного гена может изменяться относительно уязвимости рабдомиосарком к воздействию цитостатиков и лучевой терапии [37, 38].
- Функцию обеспечения связи между плазматической мембраной и цитоскелетом выполняет белково-мембранный комплекс Ezrin. Данный комплекс кодирует ген EZR. Ключевой ролью Ezrin является контроль за процессами адгезии и клеточной миграции. Значительное ухудшение клинического исхода заболевания обусловлено распространением метастазов, поэтому белково-мембранный комплекс Ezrin может выступать в качестве маркера метастатического потенциала при РМС [39].
- Семейство глутатион-S-трансфераз (GSTs, glutathione S-transferase) объединяет белки, основной функцией которых является детоксикация широкого спектра экзогенных и эндогенных компонентов, а также блокирование лекарственно-индуцированного апоптоза не через субстрат GST, а посредством ингибирования MAP-киназ (MAP, Mitogen-Activated Protein kinase). Гены MGST1 (microsomal GST1) и сравнительно недавно открытый GSTM4 (glutathione S-transferase M4) характеризуются влиянием на механизмы химиорезистентности при злокачественных новообразованиях. Экспрессия генов MGST1 и GSTM4 ассоциируется с резистентностью в первую очередь к доксорубину – компоненту системной терапии рабдомиосарком [40–42].

Использование технологии высокопроизводительного секвенирования для диагностики рабдомиосаркомы на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

За последнее время произошло увеличение объема знаний о патогенезе РМС, и для точного определения биологического поведения требуется гораздо больше молекулярно-генетических исследований. Некоторые реаранжировки генов, участвующих в патогенезе РМС, могут быть диагностированы методом FISH. Альтернативой данного метода является таргетное секвенирование РНК с использованием высокопроизводительного секвенирования. Значимые мутации гена MYOD1 могут быть идентифицированы методом ПЦР и секвенирования по Сенгеру либо таргетного секвенирования ДНК с использованием высокопроизводительного секвенирования.

Большинство часто встречаемых мутаций в генах, ассоциированных с РМС, являются мишенями и позволяют осуществлять контроль

проводимого лечения, что обеспечивает раннее выявление рецидивов и, следовательно, своевременное их предотвращение. Однако около 40–50% пациентов с РМС не имеют рекуррентных мутаций, что создает трудности лечения. Разработка и внедрение метода высокопроизводительного секвенирования позволят значительно расширить перечень генов, мутации которых участвуют в патогенезе РМС и могут выступать в качестве мишеней для таргетной терапии лечения.

На основании обзора данных литературы нами была подобрана максимально подходящая панель генов TruSight™ Tumor 170 powered by SOPHiA™ для исследования на приборе NextSeq500/550. В панель вошли 170 генов (см. таблицу), которые условно делятся на 3 группы:

- Однонуклеотидные замены, короткие инсерции и делеции – для 153 генов из 170 предложенных в панели.
- Амплификация (увеличение количества копий гена) – для 152 генов из 170 предложенных в панели.
- Перестройки генов – для 55 генов из 170 предложенных в панели.

В зависимости от выполняемых функций белки, кодируемые представленными в панели генами, представляется целесообразным разделить на следующие группы:

- белки сигнальной трансдукции (ALK, BRAF, CSF1R, CTNNB1, EGFR, FBXW7, GNAS, KRAS, NRAS, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PIK3CA, SMO и т. д.);
- белки регуляции клеточного цикла (ABL1, CDK6 и т. д.);
- транскрипционные факторы (CEBPA, CREBBP, MYC, MYCN, PAX3, PAX7, TERT и т. д.);
- белки инициации трансляции и посттрансляционной модификации гистонов, белки метилирования ДНК (DNMT3A, TET2 и т. д.);
- опухолевые супрессоры (APC, NF1, PTCH1, PTEN, TP53 и т. д.).

Перечень генов панели TruSight™ Tumor 170 powered by SOPHiA™

List of genes of panel TruSight™ Tumor 170 powered by SOPHiA™

*ABL1	BRIP1	CSF1R	EWSR1	FGF9	AK2	MSH2	NTRK2	RAD51	TET2
AKT1	BTK	CTNNB1	EZH2	FGFR1	JAK3	MSH3	NTRK3	RAD51B	TFRC
AKT2	CARD11	DDR2	FAM175A	FGFR2	KDR	MSH6	PALB2	RAD51C	TMPRSS2
AKT3	CCND1	DNMT3A	FANCI	FGFR3	KIF5B	MTOR	PAX3	RAD51D	TP53
ALK	CCND2	EGFR	FANCL	FGFR4	KIT	MUTYH	PAX7	RAD54L	TSC1
APC	CCND3	EML4	FBXW7	FLI1	KMT2A	MYC	PDGFRA	RAF1	TSC2
AR	CCNE1	EP300	FGF1	FLT1	KRAS	MYCL	PDGFRB	RB1	VHL
ARID1A	CD79A	ERBB2	FGF10	FLT3	LAMP1	MYCN	PIK3CA	RET	XRCC2
ATM	CD79B	ERBB3	FGF14	FOXL2	MAP2K1	MYD88	PIK3CB	RICTOR	
ATR	CDH1	ERBB4	FGF19	GEN1	MAP2K2	NBN	PIK3CD	ROS1	
AXL	CDK12	ERCC1	FGF2	GNA11	MCL1	NF1	PIK3CG	RPS6KB1	
BAP1	CDK4	ERCC2	FGF23	GNAQ	MDM2	NOTCH1	PIK3R1	SLX4	
BARD1	CDK6	ERG	FGF3	GNAS	MDM4	NOTCH2	PMS2	SMAD4	
BCL2	CDKN2A	ESR1	FGF4	HNF1A	MET	NOTCH3	PPARG	SMARCB1	
BCL6	CEBPA	ETS1	FGF5	HRAS	MLH1	NPM1	PPP2R2A	SMO	
BRAF	CHEK1	ETV1	FGF6	IDH1	MLLT3	NRAS	PTCH1	SRC	
BRCA1	CHEK2	ETV4	FGF7	IDH2	MPL	NRG1	PTEN	STK11	
BRCA2	CREBBP	ETV5	FGF8	INPP4B	MRE11	NTRK1	PTPN11	TERT	

В большинстве случаев экзоны указанных генов кодируют важные функциональные домены, изменение аминокислотной последовательности или потеря которых приводят к нарушению функций белка или его аномальной активности.

При выборе панели учитывались показатели, отражающие роль гена в патогенезе РМС, частота встречаемости мутаций при РМС у детей, прогностическое значение для пациентов с РМС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для более точного прогнозирования клинического исхода заболевания необходимо руководствоваться пониманием молекулярно-биологического поведения новообразования и индивидуальным спектром опухолевых маркеров у конкретного пациента. Увеличение числа новых лекарственных препаратов для терапии злокачественных опухолей также подразумевает разработку четких критериев систематизации, имеющих значение для формирования максимально эффективного терапевтического плана. Результаты современных исследований констатируют важность максимально точной оценки характеристик молекулярного патогенеза опухолей мягких тканей. Такой подход может быть эффективным для селекции случаев с агрессивным поведением новообразования с целью использования максимально интенсивных терапевтических подходов, но в то же время выделить когорты пациентов, которым показано менее интенсивное (и менее токсичное) лечение без ущерба онкологической безопасности.

Таким образом, основными направлениями поиска и изучения клинической значимости молекулярно-генетических особенностей при РМС, осуществляемыми в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, являются прогнозирование клинического исхода заболевания, контроль качества ремиссии и определение новых целей терапевтического воздействия.

Вклад авторов: Герасимович В.Д. – секвенирование методом высокопроизводительного секвенирования; Кальченко К.О. – анализ данных; Михалевская Т.М. – анализ данных; Савицкая Т.В. – секвенирование по Сенгеру; Киселёв Л.П. – анализ данных.

Authors' contribution: Herasimovich V. – sequencing by high-performance sequencing; Kalchenko K. – data analysis; Mihaleuskaya T. – data analysis; Savitskaya T. – Sanger sequencing; Kisialeu L. – data analysis.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sultan I. (2013) Pediatric hematology-oncology in countries with limited resources: a practical manual. *Springer*, pp. 303–322.
2. Melcón S., Codina J. (2005) Rhabdomyosarcoma: present and future perspectives in diagnosis and treatment. *Clinical and Translational Oncology*, vol. 7 (1), pp. 35–41.
3. Dagher R., Helma L. (1999) Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist*, vol. 4 (1), pp. 34–44.
4. Casanova M., Meazza C., Favini F. et al. (2009) Rhabdomyosarcoma of the extremities: a focus on tumors arising in the hand and foot. *Pediatric Hematology and Oncology*, vol. 26 (5), pp. 321–331.
5. Warren M., Hiemenz M.C., Schmidt R. et al. (2019) Expanding the spectrum of dicer1-associated sarcomas. *Modern Pathology*, vol. 33 (1), pp. 164–174.
6. Mentzel T. (2010) Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults: a new entity in the spectrum of malignant mesenchymal tumors of soft tissues. *Pathologie*, no 31, pp. 91–96.

7. Kashi V, Hatley M, Galindo R. (2015) Probing for a deeper understanding of rhabdomyosarcoma: insights from complementary model systems. *Nature Reviews Cancer*, vol. 15 (7), pp. 426–439.
8. Barr F.G., Smith L.M., Lynch J.C., et al. (2006) Examination of gene fusion status in archival samples of alveolar rhabdomyosarcoma entered on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-III trial: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Molecular Diagnostics*, vol. 8 (2), pp. 202–208.
9. Kelly K.M., Womer R.B., Barr F.G. (1996) Minimal disease detection in patients with alveolar rhabdomyosarcoma using a reverse transcriptase-polymerase chain reaction method. *Cancer*, vol. 78 (6), pp. 1320–1327.
10. Edwards R.H., Chatten J., Xiong Q.B., et al. (1997) Detection of gene fusions in rhabdomyosarcoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of archival samples. *Diagnostic Molecular Pathology*, vol. 6 (2), pp. 91–97.
11. Sartori F., Alaggio R., Zanazzo G., et al. (2006) Results of a prospective minimal disseminated disease study in human rhabdomyosarcoma using three different molecular markers. *Cancer*, vol. 106 (8), pp. 1766–1775.
12. Davicioni E., Anderson M.J., Finckenstein F.G., et al. (2009) Molecular classification of rhabdomyosarcoma—genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. *American Journal of Pathology*, vol. 174 (2), pp. 550–564.
13. Parham D., Barr F. (2013) Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Advances in Anatomic Pathology*, vol. 20 (6), pp. 387–397.
14. Merlino G., Helman L.J. (1999) Rhabdomyosarcoma – working out the pathways. *Oncogene*, vol. 18 (38), 5340–5348.
15. Koufos A., Hansen M.F., Copeland N.G., et al. (1985) Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature*, vol. 316 (6026), pp. 330–334.
16. Scrabble H., Witte D., Shimada H., et al. (1989) Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*, vol. 1 (1), pp. 23–35.
17. Shern J.F., Chen L., Chmielecki J., et al. (2014) Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. *Cancer Discovery*, vol. 4 (2), pp. 216–231.
18. Chen X., Stewart E., Shelat A.A., et al. (2013) Targeting oxidative stress in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell*, vol. 24 (6), pp. 710–724.
19. Koelsche C., Mynarek M., Schrimpf D., et al. (2018) Primary intracranial spindle cell sarcoma with rhabdomyosarcoma-like features share a highly distinct methylation profile and DICER1 mutations. *Acta Neuropathologica*, vol. 136 (2), pp. 327–337.
20. Qualman S., Lynch J., Bridge J., et al. (2008) Prevalence and clinical impact of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer*, vol. 113 (11), pp. 3242–3247.
21. Kodet R., Newton W.A., Hamoudi A.B., et al. (1993) Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 17 (5), pp. 443–453.
22. Hettmer S., Archer N.M., Somers G.R., et al. (2014) Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer*, vol. 120 (7), pp. 1068–1075.
23. Arnold M.A., Anderson J.R., Gastier-Foster J.M., et al. (2016) Histology, Fusion Status, and Outcome in Alveolar Rhabdomyosarcoma With Low-Risk Clinical Features: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 63 (4), pp. 634–639.
24. Barr F.G., Smith L.M., Lynch J.C., et al. (2006) Examination of gene fusion status in archival samples of alveolar rhabdomyosarcoma entered on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-III trial: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Molecular Diagnostics*, vol. 8 (2), pp. 202–208.
25. Parham D.M., Qualman S.J., Teot L., et al. (2007) Correlation between histology and PAX/FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 31 (6), pp. 895–901.
26. Thway K., Wang J., Wren D., et al. (2015) The comparative utility of fluorescence in situ hybridization and reverse transcription-polymerase chain reaction in the diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma. *Virchows Archiv*, vol. 467 (2), pp. 217–224.
27. Sorensen P.H., Lynch J.C., Qualman S.J., et al. (2002) PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 20 (11), pp. 2672–2679.
28. Krsková L., Mrhalová M., Sumerauer D., et al. (2006) Rhabdomyosarcoma: molecular diagnostics of patients classified by morphology and immunohistochemistry with emphasis on bone marrow and purged peripheral blood progenitor cells involvement. *Virchows Archiv*, vol. 448 (4), pp. 449–458.
29. Kelly K.M., Womer R.B., Sorensen P.H., et al. (1997) Common and variant gene fusions predict distinct clinical phenotypes in rhabdomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 15 (5), pp. 1831–1836.
30. Barr F.G., Qualman S.J., Macris M.H., et al. (2002) Genetic heterogeneity in the alveolar rhabdomyosarcoma subset without typical gene fusions. *Cancer Research*, vol. 62 (16), pp. 4704–4710.
31. Missiaglia E., Williamson D., Chisholm J., et al. (2012) PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30 (14), pp. 1670–1677.
32. Duan F., Smith L.M., Gustafson D.M., et al. (2012) Genomic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Genes Chromosomes Cancer*, vol. 51 (7), pp. 662–674.
33. Camirand A., Pollak M. (2004) Co-targeting IGF-1R and c-kit: synergistic inhibition of proliferation and induction of apoptosis in H 209 small cell lung cancer cells. *British Journal of Cancer*, vol. 90, pp. 1825–1829.
34. Veenma D.C., Eussen H. J., Govaerts L. C., et al. (2010) Phenotype-genotype correlation in a familial IGF1R microdeletion case. *Journal of Medical Genetics*, vol. 47 (7), pp. 492–498.
35. Vlastos F., Zinszner J., Hussenet T., et al. (2010) Mapping EGFR1 mutations in patients with lung adenocarcinoma. *Diagnostic Molecular Pathology*, vol. 19 (4), pp. 209–217.
36. Fromm J.A., Johnson S. A., Johnson D.L. (2008) Epidermal growth factor receptor 1 (EGFR1) and its variant EGFRvIII regulate TATA-binding protein expression through distinct pathways. *Journal of Molecular Cell Biology*, vol. 28 (20), pp. 6483–6495.
37. Olivier V., Hollstein M., Hainaut P. (2010) TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 2 (1), a001008.
38. Oren M., Rotter V. (2010) Mutant p53 gain-of-function in cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 2 (2), a001107.
39. Derouiche A., Geiger K.D. (2019) Perspectives for Ezrin and Radixin in Astrocytes: Kinases, Functions and Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20 (15), pp. 3776.
40. Chatterjee A., Gupta S. (2018) The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer. *Cancer Letters*, vol. 1 (433), pp. 33–42.
41. Hetland T. E., Nymoen D. A., Emilsen E., et al. (2012) MGST1 expression in serous ovarian carcinoma differs at various anatomic sites, but is unrelated to chemoresistance or survival. *Gynecologic Oncology*, vol. 126 (3), pp. 460–465.
42. Zhuo R., Kosak K. M., Sankar S., et al. (2014) Targeting Glutathione S-transferase M4 in Ewing sarcoma. *Frontiers in Pediatrics*, vol. 6 (2), pp.83.

Подана/Submitted: 11.10.2021

Принята/Accepted: 01.12.2021

Контакты/Contacts: Vika04091995@gmail.com