

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.09.2020
Принята к печати 10.11.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87

Распространенность аномалий гена *FOXO1* в группе круглоклеточных рабдомиосарком с альвеолярной морфологией

А.С. Шарлай¹, Г.К. Ботиралиева², А.Е. Друй¹, В.Ю. Рощин¹, Д.М. Коновалов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ООО «Ipsium Pathology», Республика Узбекистан, Ташкент

Рабдомиосаркомы (РМС) – группа злокачественных опухолей мягких тканей, как считалось, преимущественно детского возраста. Альвеолярная РМС (аРМС) является вторым по частоте встречаемости вариантом РМС. В подавляющем большинстве случаев при аРМС обнаруживается транслокация гена *FOXO1*. Такие опухоли агрессивны, рано метастазируют и ассоциированы с худшим прогнозом для пациента. Однако часть случаев аРМС относятся к РМС без классических хромосомных перестроек. Данные опухоли также имеют альвеолярную морфологию, но в неопластических клетках отсутствует транслокация гена *FOXO1*. Эти неперестроенные круглоклеточные РМС клинически ведут себя иначе и имеют более благоприятный прогноз. Цель работы: провести оценку частоты встречаемости перестроек гена *FOXO1* в группе круглоклеточных РМС с альвеолярной морфологией. Исследуемую группу составили 250 образцов опухолевой ткани пациентов с РМС. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Цитогенетическое исследование проводилось методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с локус-специфичным зондом *FOXO1* (13q14). Выявление химерных транскриптов *PAX3-FOXO1* (COSF247) и *PAX7-FOXO1* (COSF287) проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В исследуемой группе 1 (аРМС) перестройка *PAX3/7-FOXO1* была выявлена в 44% случаев, в 32% была обнаружена сочетанная перестройка с амплификацией 3' конца гена *FOXO1*. В 1 случае выявлена амплификация 3' конца гена *FOXO1* без перестройки, данный образец был отправлен на дополнительное исследование методом ПЦР, в результате которого был обнаружен химерный транскрипт *PAX3-FOXO1*. В 22% случаев не было выявлено никаких изменений. В группе 2 (эмбриональные РМС) в 100% случаев не было выявлено перестройки гена *FOXO1*. Группа круглоклеточных РМС с генетической точки зрения является неоднородной и представлена 3 вариантами генетических событий, определяющих прогноз течения болезни. В то же время в группе РМС с неальвеолярной морфологией аномалии гена *FOXO1* не встречаются.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, альвеолярная морфология, *FOXO1*, *PAX3*, *PAX7*.

Шарлай А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 82–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87

Prevalence of *FOXO1* gene abnormalities in a group of round-cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology

A.S. Sharlai¹, G.K. Botiraliyeva², A.E. Druy¹, V.Yu. Roshchin¹, D.M. Konovalov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Ipsium Pathology LLC, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Rhabdomyosarcomas (RMS) are group of soft tissue malignant tumours predominantly childhood. Alveolar rhabdomyosarcoma (aRMS) is the second most common variant of RMS. The majority of aRMSs display a translocations of *FOXO1* gene. Such tumours are aggressive, metastasize early and are associated with a worse prognosis for the patient. However, some aRMS cases are rhabdomyosarcomas without classic chromosomal rearrangements. These tumors also have alveolar morphology, but neoplastic cells lack the *FOXO1* gene translocation. Such fusion-negative round-cell RMSs behave clinically differently and have a better prognosis. The aim of the present study was to assess the prevalence of *FOXO1* gene rearrangements in the group of round cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The study group consisted of 250 formalin-fixed paraffin-embedded samples from patients with RMS. The cytogenetic study was performed by fluorescence in situ hybridization with a locus-specific identifier (LSI) for *FOXO1* (13q14). The *PAX3-FOXO1* (COSF247) and *PAX7-FOXO1* (COSF287) fusion transcripts was detected by RT-PCR. In the study group 1 (aRMS), the rearrangement of *PAX3/7-FOXO1* was detected in 44% of cases, in 32% of cases was detected a combined rearrangement with amplification of the 3' *FOXO1*. In one case, the amplification of the 3' end of the *FOXO1* gene was detected without rearrangement; this sample was sent for additional PCR study, as a result of which the chimeric *PAX3-FOXO1* transcript was detected. In 22% cases cytogenetic abnormalities were not found, has not been identified. In group 2 (embryonal RMS) we did not detect translocation. The group of round-cell PMCs is heterogeneous and is represented by three variants of genetic events that determine the disease prognosis. At the same time, *FOXO1* gene abnormalities are not found in the RMS group with non-alveolar morphology.

Key words: rhabdomyosarcoma, alveolar morphology, *FOXO1*, *PAX3*, *PAX7*

Sharlai A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 82–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87

Контактная информация:

Коновалов Дмитрий Михайлович,
канд. мед. наук, заведующий
патологоанатомическим отделением
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmk_nadf@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 30.09.2020
Accepted 10.11.2020

Correspondence:

Dmitry M. Konovalov,
MD, PhD, head of the Pathology Anatomy
Department, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: dmk_nadf@mail.ru

Рабдомиосаркомы (РМС) – группа злокачественных опухолей мягких тканей, как считалось, преимущественно детского возраста. Примерно 50% всех случаев РМС приходится на первую декаду жизни, пик возникновения – на 4 года [1–7]. Большинство случаев РМС являются спорадическими и возникают *de novo*, но некоторые ассоциированы с такими генетическими заболеваниями, как синдром Ли–Фраумени, синдром Беквита–Видемана, нейрофиброматоз 1-го типа [8–11]. Существуют сообщения о развитии РМС у взрослых и пожилых людей не только за счет плеоморфных форм [12–14].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2019), группа РМС включает в себя эмбриональный (эРМС), альвеолярный (аРМС), плеоморфный и вретеноклеточный/склерозирующий варианты [15]. Наиболее распространенными являются эРМС и аРМС, которые отличаются морфологией, генетикой, локализацией, клиническим течением и прогнозом [16].

эРМС составляет примерно 70% всех случаев РМС. Пик возникновения приходится на возрастной диапазон от 0 до 4 лет. Наиболее часто эРМС поражает уrogenитальный тракт, область головы и шеи (особенно орбиту) [1, 2, 16, 17]. В настоящий момент нет описанных геномных аномалий, строго ассоциированных с эРМС, поскольку в отличие от аРМС она имеет множественные аномалии генома на цитогенетическом и молекулярном уровнях [18]. В основном эРМС характеризуется комплексными генетическими изменениями, включающими в себя аномалии числа копий и потерю гетерозиготности крупных хромосомных регионов, а также нуклеотидные замены в онкогенах и генах-супрессорах опухолевого роста [19–21].

На долю аРМС приходится около 30% всех РМС. Самая частая локализация – глубокие мягкие ткани верхних и нижних конечностей [22]. аРМС более агрессивна, рано метастазирует и ассоциирована с худшим прогнозом по сравнению с эРМС [16]. Примерно в 70–95% случаев при аРМС обнаруживается 1 из 2 возможных сбалансированных транслокаций, которые являются цитогенетическими маркерами данной опухоли. В результате перестроек $t(2;13)(q35;q14)$ и $t(1;13)(p36,q14)$ происходит слияние 5' конца гена *PAX3* (хромосома 2) или *PAX7* (хромосома 1) и 3' конца гена *FOXO1* (хромосома 13) [22, 23]. Продукты химерных генов – онкопротеины *PAX3-FOXO* и *PAX7-FOXO1* являются онкогенными транскрипторными факторами [24]. Остальные аРМС, в которых отсутствует перестройка *PAX3/7-FOXO1*, демонстрируют клиническое поведение и генетические изменения, сходные с эРМС. Это подразумевает, что статус химерного гена *PAX3/7-FOXO1* независимо от гистологии является критическим фактором для стратификации пациентов на группы риска [25].

Оставшиеся 5–30% случаев аРМС относятся к РМС без классических хромосомных перестроек. Это опухоли, имеющие альвеолярную морфологию, в клетках которых не обнаружена транслокация гена *FOXO1*. Данный вариант аРМС представляет особый интерес, поскольку опухоли из этой подгруппы демонстрируют клиническое поведение и генетические изменения, сходные с эРМС. В связи с чем возникает вопрос о происхождении, клиническом течении и адекватном лечении пациентов с круглоклеточными РМС без классических хромосомных перестроек.

Цель настоящей работы: провести оценку частоты встречаемости перестроек гена *FOXO1* в группе круглоклеточных аРМС. Кроме того, учитывая феномен аРМС и РМС без классических перестроек, целью ставилось оценить наличие химерных генов с вовлечением *FOXO1* в РМС с некруглоклеточной морфологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, у которых за период с 2013 по 2019 г. был верифицирован диагноз РМС.

На основании данных сопроводительных документов и результатов исследования микроскопических препаратов из архива отделения были отобраны 250 парафиновых блоков пациентов с РМС. Вместе с парафиновыми блоками для каждого случая был произведен подбор гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином. Отбор архивного материала производился в соответствии с требованиями этического комитета учреждения и с информированного добровольного согласия на исследование пациентов или их представителей. В каждом отдельном случае несколькими специалистами был произведен пересмотр гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в результате чего для данной работы из всего объема материала были отобраны образцы аРМС и эРМС.

Всего в исследование было включено 183 образца опухолевой ткани. Подготовку к микродиссекции опухолевого материала из парафиновых блоков проводили под контролем среза, окрашенного гематоксилином и эозином.

Из полученного объема материала были собраны мультиблоки (*tissue microarray*) для проведения последующих исследований. Случаи в блоках картированы с использованием заведомо чужеродных контролей.

Техническую часть исследования осуществляли с помощью EverBio AutoTiss 10C (EverBio Technology Inc., Тайвань) – автоматизированной системы для создания тканевых матриц (ТМА) на блоках-реципиентах. Диаметр используемого панча (core) 2 мм. На полученных серийных срезах ТМА проводилось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с локус-специфичным зондом Vysis LSI FOXO1 (13q14) Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott, США) согласно инструкции производителя.

Анализ результатов FISH производился в соответствии с международной цитогенетической классификацией 2016 г. (ISCN 2016) [26]. В каждом случае анализировали не менее 200 интерфазных ядер с четкими сигналами.

Для части образцов проводилось выявление химерных транскриптов *PAX3-FOXO1* (COSF247) и *PAX7-FOXO1* (COSF287) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Таблица 1
Инициальные данные 183 случаев РМС

Table 1
The initial characteristics of 183 patients with rhabdomyosarcomas (RMS)

Показатель Parameter	эРМС (n = 118) eRMS (n = 118)	аРМС (n = 65) aRMS (n = 65)
Возраст, годы Age, years		
< 1	5	0
1–18	113	64
> 18	0	1
Пол Gender		
Мужской Male	70	31
Женский Female	48	34
Локализация Location		
Область головы и шеи Head and neck	52	22
Конечности Extremities	8	19
Туловище Torso	3	4
Область таза Pelvis	2	6
Урогенитальный тракт Urogenital tract	38	7
Брюшная полость Abdominal cavity	11	–
Локализация неизвестна Unknown location	4	7

Notes. Here and in table 2: eRMS – embryonal rhabdomyosarcoma; aRMS – alveolar rhabdomyosarcoma.

Таблица 2
Результаты исследования статуса гена *FOXO1* (FISH)

Table 2
The *FOXO1* gene status evaluated by FISH

Группа Group	Транслокация Translocation	Изолированная амплификация Amplification	Транслокация + амплификация Translocation + amplification	Норма Normal results
аРМС aRMS	18/41	0/41	13/41	9/41
эРМС eRMS	–	–	–	80/80

Для этого 300 нг РНК, выделенной из срезов парафинового блока, содержащего ткань опухоли, подвергались реакции обратной транскрипции с использованием MMLV-ревертазы (Синтол, Россия). Полученная комплементарная ДНК вносилась в ПЦР, проводимую при следующих условиях: инициальная денатурация – 95°C – 15 мин; 45 циклов 95°C – 15 с, 66°C – 30 с, 72°C – 45 с; финальная элонгация – 72°C – 1 мин. Конечные концентрации компонентов ПЦР в реакционной смеси составили – 3,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата; 0,08 МЕ/mL TaqF ДНК-полимеразы; 0,18 мМ олигонуклеотидных праймеров; 0,12 мМ флуоресцентного зонда. Нуклеотидные последовательности праймеров: *PAX3* (транскрипт NM_181459.4, экзон 7): TCCAACCCATGAACCCS, *PAX7* (транскрипт NM_002584.3, экзон 7): CAACCACATGAACCCGGTC, *FOXO1* (транскрипт NM_002015.4, экзон 2): GCCATTTGGAAAACCTGTGATCC; флуоресцентного зонда – *FOXO1* (транскрипт NM_002015.4, экзон 2): R6G-ATGCTCAATCCAGAGGGTGGCAAGAG-BHQ1. Для контроля выделения РНК и эффективности обратной транскрипции проводилось выявление экспрессии референсного гена *ABL* с помощью ПЦР в режиме реального времени. Образцы с величиной порогового цикла гена *ABL* более 30,0 исключались из анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из всего объема материала были сформированы 2 группы исследования. В первую группу исследования вошли 118 пациентов с эРМС в возрасте от 1,5 месяца и до 18 лет (медиана 4,7 года). Половое соотношение мальчики:девочки составило 1,5:1. Вторую группу исследования составили 65 пациентов с аРМС в возрасте от 1 года до 44 лет (медиана возраста 2,6 года). Половое соотношение мальчики:девочки было 0,9:1 (таблица 1).

Цитогенетическое исследование методом FISH было проведено в 41 из 65 случаев аРМС и в 80 из 118 случаев эРМС. Потери исследуемого материала связаны с особенностями проведения преаналитического этапа ТМА-метода и составили менее 10%. Результаты представлены в таблице 2.

В группе аРМС перестройка *PAX3/7-FOXO1* была выявлена в 18 (44%) образцах, помимо этого, в 13 (32%) образцах была обнаружена сочетанная

перестройка с амплификацией 3' конца гена *FOXO1* (рисунк 1). В 1 случае выявлена амплификация 3' конца гена *FOXO1* без перестройки, данный образец был отправлен на дополнительное исследование методом ПЦР, в результате которого был обнаружен химерный транскрипт *PAX3-FOXO1*. В 9 (22%) образцах не было выявлено никаких изменений.

В группе эРМС в 73 (91%) образцах не было выявлено перестройки гена *FOXO1*, при этом в 7 (9%) случаях качество материала не позволило четко и однозначно интерпретировать результаты исследования. Поскольку идентифицировать отдельные клетки с четкими сигналами не представлялось возможным, было принято решение исследовать статус гена *FOXO1* с применением метода ПЦР. В результате дополнительного исследования 7 образцов транскрипты химерных генов *PAX3/7-FOXO1* не были обнаружены, следовательно, предположение о наличии перестройки *FOXO1* не подтвердилось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активное развитие молекулярно-генетических исследований позволило пролить свет на основополагающие механизмы онкогенеза. Изученные и описанные генетические изменения ко всему прочему повлияли на скорость и точность диагностики, поскольку морфологической и иммуногистохимической характеристики опухолевой ткани не всегда достаточно для постановки диагноза [27].

Статус гена *FOXO1* является первым генетическим маркером РМС, который стал использоваться повсеместно и вошел в рутинную практику. До определенного времени считалось, что во всех случаях аРМС обнаруживается искомая перестройка [16]. Однако дальнейшие исследования в области молекулярных механизмов развития РМС показали, что примерно в одной трети случаев химерный ген не обнаруживается

[25, 28]. Результаты нашего исследования полностью согласуются с литературными данными: перестройка гена *FOXO1* обнаружена в 78% случаев аРМС (описанные данные находятся в диапазоне от 70 до 95%), а 22% случаев аРМС без транслокации являются неперестроенными круглоклеточными РМС [15]. Сочетание альвеолярного гистологического паттерна с химерным геном *PAX3/7-FOXO1* прогнозирует у пациента тяжелое течение болезни с достаточно неблагоприятным прогнозом и высоким риском метастазирования [29]. Наряду с основополагающим событием туморогенеза – транслокацией гена *FOXO1* – мы выявили и другое генетическое событие, которое способно влиять на биологию опухолевых клеток. Примерно в одной трети случаев (34%) аРМС с классическими перестройками обнаружена амплификация 3' конца гена *FOXO1*. Данная aberrация встречается относительно часто, причем с вероятностью 93% она обнаруживается в сочетании с $t(1;13)(p36,q14)$, приводящей к образованию химерного гена *PAX7-FOXO1* [30, 31]. Амплификация химерного онкогена является важным предиктором общей выживаемости пациентов с аРМС. Так, 5-летняя общая выживаемость пациентов с данной aberrацией в 2 раза выше, чем у больных без нее (80% и 40% соответственно) [29]. Стоит отметить, что у пациентов с амплификацией *PAX3/7-FOXO1* ниже уровень инвазии опухоли в прилежащие ткани и лимфатические узлы [29]. Любопытно, что в 1 образце РМС изначально методом FISH была обнаружена изолированная амплификация 3' конца (рисунк 2), что было подвергнуто сомнению в связи с отсутствием подобных сообщений в открытом доступе. С помощью дополнительного и более точного метода диагностики в данном случае был обнаружен химерный транскрипт *PAX3-FOXO1*. Таким образом, амплификация химерного гена может быть использована не только в качестве маркера благоприятного прогноза аРМС

Рисунок 1

Результаты FISH с зондом LSI FOXO1 (13q14) Dual Color: А – распределение сигналов в норме (транслокация отсутствует); Б – распределение сигналов при транслокации (2G:2R); В – распределение сигналов при сочетанной транслокации и амплификации (nG:2R). R – красные сигналы 5' *FOXO1*; G – зеленые сигналы 3' *FOXO1*

Figure 1

Results of FISH analysis with LSI FOXO1 (13q14) Dual Color probe: A – normal fusion signals (yellow); B – translocation signals (two red and two green split signals, 2R:2G); B – translocation signals with amplification (more green than red signals, nG:2R)

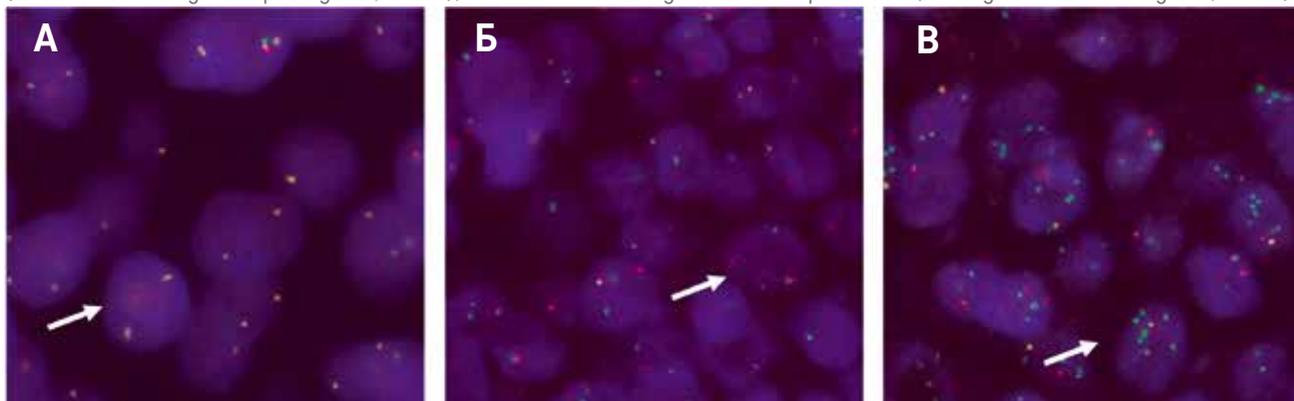
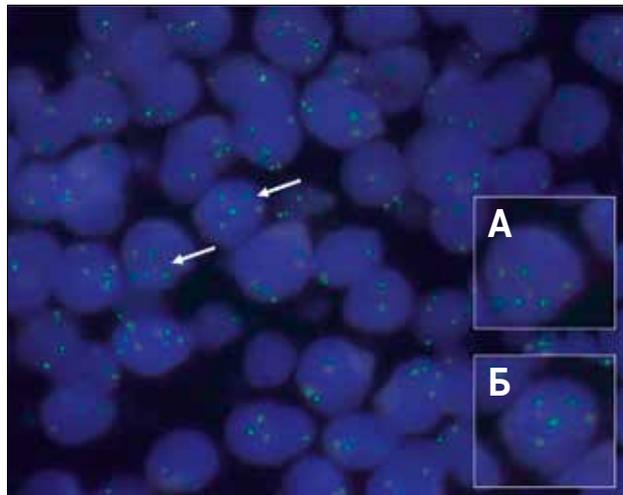


Рисунок 2

Случай аРМС с амплификацией 3' *FOXO1*. FISH с зондом Vysis LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color, $\times 63$. В части клеток (А и Б) помимо 2 нормальных (желтых) сигналов были идентифицированы дополнительные (зеленые) сигналы от конца 3' исследуемого гена

Figure 2

aRMS with amplification 3' *FOXO1*. FISH analysis with LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color probe, $\times 63$. Some cells (A and B) show more green split signals for than red split signals. Green signals for centromeric region of *FOXO1* (3' *FOXO1*), red signals for telomeric region of gene



с классическими хромосомными перестройками, а также как косвенный признак наличия транслокации. Последнее утверждение, бесспорно, требует более масштабных и тщательных исследований.

Наиболее узнаваемая по круглоклеточному гистологическому паттерну аРМС на генетическом уровне является не такой уж и однородной. В нашем исследовании нам удалось обнаружить 3 цитогенетических варианта аРМС: без aberrаций гена *FOXO1*, с наличием перестройки гена *FOXO1* и сочетанием транслокации и с амплификацией 3' конца гена *FOXO1*. Каждый из описанных вариантов отличается особенностями течения болезни. аРМС с перестройкой гена характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, сочетание амплификации и перестройки гена *FOXO1* ассоциировано с лучшей общей выживаемостью, а неперестроенные круглоклеточные РМС (рисунок 3) протекают достаточно благоприятно и не очень отличаются по клиническому поведению от эРМС. В связи с этим возникает вопрос об истинной гистогенетической принадлежности неперестроенных аРМС.

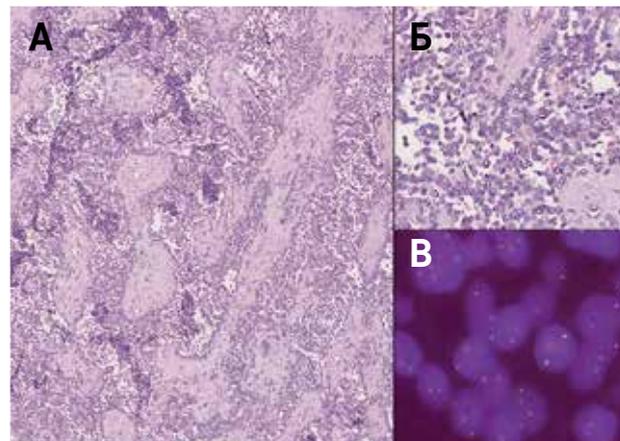
Все вышеописанное свидетельствует о возможной клинической значимости цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в контексте аРМС.

Рисунок 3

Неперестроенная аРМС. Данная РМС демонстрирует абсолютно характерную альвеолярную морфологию при рутинном гистологическом исследовании, окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 10$; Б – $\times 20$. При этом FISH-исследование с использованием локус-специфичного зонда не подтверждает наличия перестройки *FOXO1* (Б; FISH, зонд LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color, $\times 63$)

Figure 3

Fusion-negative aRMS. This RMS shows classical alveolar pattern, H&E staining: A – $\times 10$; Б – $\times 20$. But FISH analysis (B – FISH, LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color, $\times 63$) shows normal fusion signal (lack PAX3- or PAX7-*FOXO1*fusions)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В группе аРМС частота генетических аномалий с участием гена *FOXO1* встречается в 78%. Группа круглоклеточных РМС с генетической точки зрения является неоднородной и представлена 3 вариантами генетических событий, определяющих прогноз течения болезни. В то же время в группе РМС с неальвеолярной морфологией аномалии гена *FOXO1* не встречаются. Данные сведения важны на диагностическом этапе при лечении пациентов с круглоклеточными РМС.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики и лично Ольшанской Ю.В. за оказанную помощь в реализации цитогенетического исследования методом FISH.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sharlai A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>
 Botiraliyeva G.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6384-7645>
 Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Roshcin V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Литература

- Egas-Bejar D., Huh W.W. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5: 115–25. DOI: 10.2147/AHMT.S44582
- Kumar A., Singh M., Sharma M.C., Bakshi S., Sharma B.S. Pediatric sclerosing rhabdomyosarcomas: a review. *ISRN Oncol* 2014; 2014: 640195. DOI: 10.1155/2014/640195
- McDowell H.P. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child* 2003; 88: 354–7. DOI: 10.1136/adc.88.4.354
- O'Neill J.P., Bilsky M.H., Kraus D. Head and neck sarcomas: epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin North Am* 2013; 24: 67–8. DOI: 10.1016/j.nec.2012.08.010
- Ray A., Huh W.W. Current state-of-the-art systemic therapy for pediatric soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 311–9. DOI: 10.1007/s11912-012-0243-y
- Yang L., Takimoto T., Fujimoto J. Prognostic model for predicting overall survival in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 654. DOI: 10.1186/1471-2407-14-654
- Kuda M., Kohashi K., Yamada Y., Maekawa A., Kinoshita Y., Nakatsura T., et al. FOXM1 expression in rhabdomyosarcoma: a novel prognostic factor and therapeutical target. *Tumour Biol* 2016; 37: 5213–23. DOI: 10.1007/s13277-015-4351-9
- Ji J., Eng C., Hemminki K. Familial risk for soft tissue tumors: a nation-wide epidemiological study from Sweden. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 617–24. DOI: 10.1007/s00432-007-0327-5
- Jones A.E., Albano E.A., Lovell M.A., Hunger S.P. Metastatic alveolar rhabdomyosarcoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1213–6. DOI: 10.1002/pbc.22591
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 1365–73. DOI: 10.1093/jnci/43.6.1365
- Samuel D.P., Tsokos M., DeBaun M.R. Hemihypertrophy and a poorly differentiated embryonal rhabdomyosarcoma of the pelvis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 38–43. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199901)32:1<38::AID-MPO8>3.0.CO;2-H
- Alaggio R., Zhang L., Sung Y.S., Huang S.C., Chen C.L., Bisogno G., et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent VGLL2-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 224–35. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000538
- Stock N., Chibon F., Binh M.B., Terrier P., Michels J.J., Valo I., et al. Adult-type rhabdomyosarcoma: analysis of 57 cases with clinicopathologic description, identification of 3 morphologic patterns and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1850–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181be6209
- Agaram N.P., LaQuaglia M.P., Alaggio R., Zhang L., Fujisawa Y., Ladanyi M., et al. MYOD1-mutant spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcoma: an aggressive subtype irrespective of age A reappraisal for molecular classification and risk stratification. *Mod Pathol* 2018; 32: 27–36. DOI: 10.1038/s41379-018-0120-9
- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. (5th ed.). Lyon: IARC Press; 2019.
- Parham D.M., Barr F.G. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol* 2013; 20: 387–97. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d
- Xia S.J., Pressey J.G., Barr F.G. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Biol Ther* 2002; 1: 97–104. DOI: 10.4161/bt.51
- Polito P., Cin P.D., Debiec-Rychter M., Hagemeyer A. Human solid tumors: Cytogenetic techniques. In: *Methods in Molecular Biology*, vol. 220: *Cancer Cytogenetics: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. Pp.135–150. DOI: 10.1385/1-59259-363-1:135
- Bridge J.A., Liu J., Qualman S.J., Suijkerbuijk R., Wenger G., Zhang J., et al. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 310–21. DOI: 10.1002/gcc.10026
- Goldstein M., Meller I., Issakov J., Orr-Urtreger A. Novel genes implicated in embryonal, alveolar, and pleomorphic rhabdomyosarcoma: a cytogenetic and molecular analysis of primary tumors. *Neoplasia* 2006; 8: 332–43. DOI: 10.1593/neo.05829
- Missiaglia E., Selve J., Hamdi M., Williamson D., Schaaf G., Fang C., et al. Genomic imbalances in rhabdomyosarcoma cell lines affect expression of genes frequently altered in primary tumors: an approach to identify candidate genes involved in tumor development. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 455–67. DOI: 10.1002/gcc.20655
- Anderson J., Gordon T., McManus A., Mapp T., Gould S., Kelsey A, et al. Detection of the PAX3-FKHR fusion gene in paediatric rhabdomyosarcoma: A reproducible predictor of outcome? *Br J Cancer* 2001; 85: 831–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2008
- Sorensen P.H., Lynch J.C., Qualman S.J., Tirabosco R., Lim J.F., Maurer H.M., et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group *J Clin Oncol* 2002; 20: 2672–9. DOI: 10.1200/JCO.2002.03.137
- Helman L.J., Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 685–94. DOI: 10.1038/nrc1168.
- Williamson D., Missiaglia E., de Reyniès A., Pierron G., Thuille B., Palenzuela G., et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2151–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.381
- ISCN 2016 An international system for human cytogenetic nomenclature. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (eds). Karger S., Basel; 2016.
- Leiner J., Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch* 2020; 476: 97–108. DOI: 10.1007/s00428-019-02676-9
- Ioannou M., Perivoliotis K., Zaharos N.-M., Tzanakas A., Tepetes K., Koukoulis G. Alveolar rhabdomyosarcoma with unusual cytogenetic findings: one more case and review of the literature. *Oxf Med Case Reports* 2019; 2019 (10): omz107. DOI: 10.1093/omcr/omz107
- Duan F., Smith L.M., Gustafson D.M., Zhang C., Dunlevy M.J., Gastier-Foster J.M., Barr F.G. Genetic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51 (7): 662–74. DOI: 10.1002/gcc.21953
- Gordon A.T., Brinkschmidt C., Anderson J., Coleman N., Dockhorn-Dworniczak B., Pritchard-Jones K., Shipley J. A novel and consistent amplicon at 13q31 associated with alveolar rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28 (2): 220–6. DOI: 10.1016/S0165-4608(02)00631-3
- Bridge J.A., Liu J., Qualman S.J., Suijkerbuijk R., Wenger G., Zhang J., et al. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33 (3): 310–21. DOI: 10.1002/gcc.10026