

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.01.2022
Принята к печати 07.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120

Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*: описание клинического случая и обзор литературы

Н.С. Иванов, А.В. Панферова, Д.М. Коновалов, М.В. Телешова, Н.А. Большаков, Т.В. Шаманская, А.Е. Друй, Д.Ю. Качанов

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

Контактная информация:

Иванов Николай Сергеевич,
врач-педиатр, врач-ординатор по
специальности «детская онкология»
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: greatinsmd@gmail.com

Инфантильная фибросаркома (ИФ) – редкая злокачественная опухоль мягких тканей, характеризующаяся местно-инвазивным ростом, низкой частотой отдаленного метастазирования (1–13%) и манифестацией в течение первых лет жизни. Показатели общей выживаемости варьируют в пределах 89–94%, бессобытийной выживаемости – 81–84%. Классическая ИФ характеризуется транслокацией t(12;15)(p13;q25) с образованием химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, однако за последние несколько лет была описана целая плеяда ИФ-подобных опухолей с неканоническими генетическими aberrациями (гены *BRAF*, *NTRK1*, *MET*), прогноз которых менее предсказуем. В статье описано редкое клиническое наблюдение врожденной ИФ с вовлечением подкожно-жировой клетчатки, индолентным течением и неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*, идентифицированным в различных по гистологическим характеристикам мягкотканном и интрадермальном компонентах опухоли. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Обзор литературы посвящен современным алгоритмам диагностики и лечения ИФ у детей, включая обсуждение новых методов терапии, таких как применение ингибиторов тропомиозин-рецепторной киназы, а также алгоритмам выявления перестроек генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* при солидных новообразованиях в целом и опухолях мягких тканей в частности.

Ключевые слова: дети, инфантильная фибросаркома, химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*, внутритопухолевая гетерогенность, индолентное течение

Иванов Н.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 110–120. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.01.2022
Accepted 07.02.2022

Congenital infantile fibrosarcoma with a non-canonical *TPM3-NTRK1* fusion transcript: a case report and a literature review

N.S. Ivanov, A.V. Panfyorova, D.M. Konovalov, M.V. Teleshova, N.A. Bolshakov, T.V. Shamanskaya, A.E. Druy, D.Yu. Kachanov

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

Correspondence:

Nikolay S. Ivanov,
a pediatrician, a resident in Pediatric
Oncology, 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: greatinsmd@gmail.com

Infantile fibrosarcoma (IFS) is a rare malignant soft tissue tumor characterized by local invasion, a low rate of distant metastasis (1–13%), and manifestation during the first years of life. Overall survival rates range from 89 to 94%, event-free survival rates – from 81 to 84%. Classic IFS is characterized by t(12;15)(p13;q25) translocation resulting in the formation of the *ETV6-NTRK3* fusion transcript. However, over the past few years, there have been numerous reports of IFS-like tumors with non-canonical genetic aberrations (*BRAF*, *NTRK1*, *MET* genes) whose prognosis is less predictable. Here we report a rare case of congenital IFS with involvement of subcutaneous fat, indolent course and a non-canonical *TPM3-NTRK1* fusion transcript identified in the soft tissue and intradermal tumor components with different histological features. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The literature review explores modern algorithms for the diagnosis and treatment of IFS in children, including the use of new therapies, such as tropomyosin receptor kinase inhibitors, as well as algorithms for detecting *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* gene rearrangements in solid neoplasms in general, and soft tissue tumors in particular.

Key words: children, infantile fibrosarcoma, *TPM3-NTRK1* fusion transcript, intratumoral heterogeneity, indolent course

Ivanov N.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 110–120.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120

Инфантильная фибросаркома (ИФ) – редкая злокачественная опухоль мягких тканей с манифестацией в течение первых лет жизни, развивающаяся преимущественно у мальчиков, характеризующаяся местно-инвазивным ростом и низкой частотой отдаленного метастазирования (1–13%) [1, 2]. Показатели общей выживаемости

варьируют в пределах 89–94%, бессобытийной выживаемости – 81–84% [1, 2].

Классически ИФ характеризуется транслокацией t(12;15)(p13;q25) с образованием химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, однако за последние несколько лет была описана целая плеяда ИФ-подобных опухолей с неканоническими генетическими

абберациями, прогноз которых менее предсказуем, поскольку в некоторых случаях наблюдалось агрессивное клиническое поведение, включая отдаленное метастазирование, или, напротив, индолентное течение [3]. Альтернативные гены, детерминирующие патогенез ИФ, – *BRAF*, *NTRK1* и *MET* [3].

В статье описано редкое клиническое наблюдение врожденной ИФ с вовлечением подкожно-жировой клетчатки, индолентным течением и неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*, идентифицированным в различных по гистологическим характеристикам мягкотканном и интрадермальном компонентах опухоли. Законные представители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок А., родился от третьей беременности, вторых самостоятельных родов. Течение антенатального периода без особенностей. Масса тела при рождении – 3900 г, длина тела – 56 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов.

При осмотре новорожденного в родильном зале обнаружено объемное образование правой подколенной области (рисунок 1). До 5 месяцев ребенок наблюдался по месту жительства с диагнозом «гемангиома», в связи с чем с 3 месяцев ему инициирована терапия неселективными β-адреноблокаторами (пропранолол 2 мг/кг/сут).

В возрасте 3 месяцев была предпринята попытка биопсии образования, однако не удалось верифицировать диагноз. В возрасте 6 месяцев проведена вторая биопсия опухоли мягких тканей правого бедра. Материал повторной биопсии направлен для гистологического исследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Операционный материал был представлен фрагментами патологической ткани высокой клеточности с фасцикулярным типом организации,

Рисунок 1

Образование подколенной области у пациента А. в неонатальном периоде: А – сразу после рождения; Б – в раннем неонатальном периоде; В – в позднем неонатальном периоде

Figure 1

A lesion in the patient's popliteal area: А – right after birth; Б – in the early neonatal period; В – in the late neonatal period



состоящей из клеток среднего размера веретеновидной формы с вытянутыми монотонными ядрами с дисперсным распределением хроматина и линейно расположенными мелкими ядрышками. Митотическая активность высокая. При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования выявлены диффузная цитоплазматическая экспрессия pan-TRK (EPR17341, VENTANA, Roche), экспрессия SMA (гладкомышечный актин), фокально CD34 (кластер дифференцировки 34). Реакции с протеином S100, GLUT1 (транспортёр глюкозы I типа), PanCK (цитокератин), десмином, EMA (эмбриональный мембранный антиген), миогенином, TLE1 (трансдукцин-подобный энхансерный белок 1), кальпонином – негативные (рисунок 2).

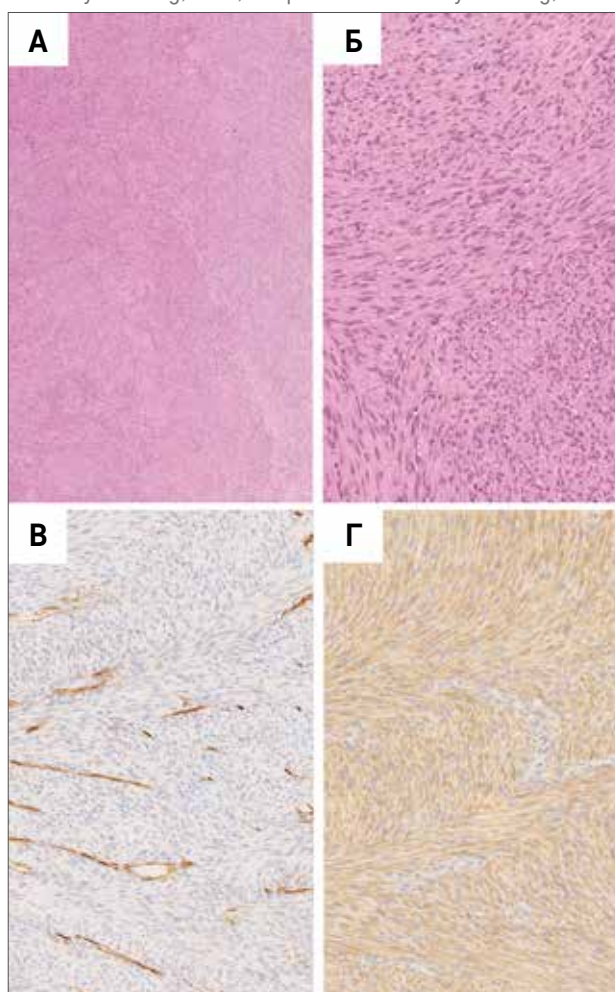
Для подтверждения диагноза ИФ проведено молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), однако канонической перестройки гена

Рисунок 2

ИГХ-исследование образования подколенной области: А – окраска гематоксилином и эозином, × 40; Б – окраска гематоксилином и эозином, × 100; В – окраска антителом к CD34, × 40; Г – окраска антителом к pan-TRK, × 40

Figure 2

Immunohistochemistry of biopsy samples of the lesion in the popliteal area: А – hematoxylin and eosin staining, × 40; Б – hematoxylin and eosin staining, × 100; В – CD34 antibody staining, × 40; Г – pan-TRK antibody staining, × 40



ETV6 выявлено не было, что стало причиной проведения расширенного молекулярно-генетического исследования методом секвенирования рибонуклеиновых кислот (РНК), по результатам которого идентифицирован химерный транскрипт *TPM3-NTRK1* (рисунок 3).

В возрасте 7 месяцев ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении обращало на себя внимание наличие объемного образования в подколенной области багрово-красного цвета, выступающего над поверхностью кожи, с центрально расположенными участками изъязвлений. Интересными особенностями клинической презентации заболевания являлись медленный рост и изменение цвета кожи над образованием в динамике: от багрово-синюшного с постепенным снижением интенсивности в неонатальном периоде до багрово-красного с синюшным оттенком к возрасту 5–6 месяцев. Примечательно, что к 6–7 месяцам пораженная кожа начала подвергаться десквамации с образованием крупных чешуек с тенденцией к образованию трещин и изъязвлений. Согласно результатам магнитно-резонансной томографии мягких тканей нижних конечностей выявлено объемное образование задней поверхности нижней трети правого бедра размерами 45 × 57 × 49 мм ($V = 55 \text{ см}^3$). Паховые лимфатические узлы на стороне поражения размерами 8 × 5 мм.

На основании результатов ранее проведенных исследований, а также в связи с отсутствием данных за метастатическое поражение по результатам остеосцинтиграфии с бисфосфонатами, мечеными технецием ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), гистологического исследования биопсийного материала паховых лимфатических узлов справа и миелограммы установлен диагноз «ИФ мягких тканей задней поверхности правого бедра с вовлечением подкожно-жировой клетчатки

в подколенной области, T2bN0M0, стадия IIIa по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) и с наличием химерного транскрипта *TPM3-NTRK1*».

Принимая во внимание местно-распространенный характер опухоли, на первом этапе принято решение инициировать специфическую терапию по схеме VA (винкристин, актиномицин Д), рассматривающуюся как стандарт первой линии терапии при ИФ [1, 2].

После первого введения препаратов у пациента развилась веноокклюзионная болезнь печени очень тяжелой степени [4], характеризующаяся асцитом, нарушением функции печени (общий билирубин до 42 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза до 1210 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза до 2700 ЕД/л, коэффициент De Ritis > 2,2, лактатдегидрогеназа до 3500 ЕД/л), тромбоцитопенией (до 5000 клеток/мкл), рефрактерной к трансфузиям тромбоконцентрата, коагулопатией (протеины С и S до 24% и 46% соответственно). После купирования развившихся осложнений на фоне терапии дефибридом, солумедролом, дробных трансфузий тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы, согласно решению консилиума, учитывая потенциально калечащий характер хирургического лечения, а также неясность статуса кожных покровов, возможный риск выраженного дефицита тканей при широком иссечении, рекомендовано продолжить специфическую терапию по схеме VA в режиме моно – винкристин.

Исходя из результатов магнитно-резонансной томографии мягких тканей нижних конечностей после первого курса химиотерапии отмечено сокращение объема образования на 30% ($V = 38,5 \text{ см}^3$).

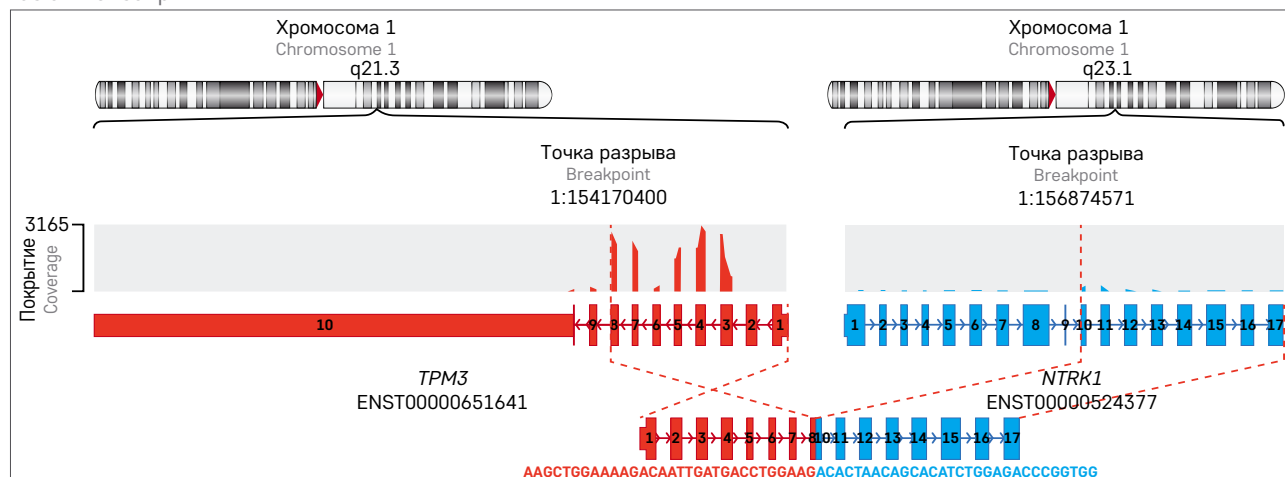
Между курсами химиотерапии, учитывая нетипичную клиническую презентацию (вовлечение кожи и подкожно-жировой клетчатки, длительное индолентное течение и неканонический химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*) и необходимость планирования

Рисунок 3

Визуализация результатов РНК-секвенирования, выполненная в программе Arriba. Схематично показано строение выявленного химерного транскрипта *TPM3-NTRK1*

Figure 3

RNA sequencing results visualized using the Arriba software tool. A schematic representation of the detected *TPM3-NTRK1* fusion transcript



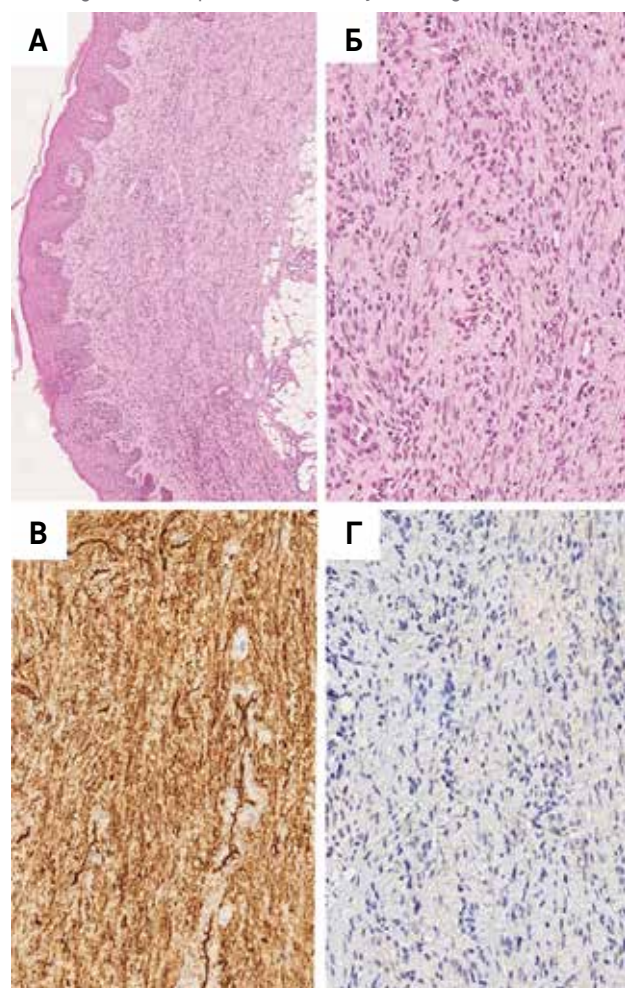
хирургического этапа лечения, выполнена биопсия вовлеченной гиперемированной кожи бедра над основным опухолевым очагом, в локальном статусе которой была отмечена положительная динамика после проведения первого курса полихимиотерапии (ПХТ), выражавшаяся в снижении интенсивности гиперемии, уменьшении количества изъязвлений, однако без уменьшения площади пораженной кожи.

Патологические изменения в коже имели отличные от основного опухолевого очага гистологические характеристики. Субэпидермально наблюдался рост веретенноклеточного образования умеренной клеточности с несколько вариативными по форме и размеру ядрами и волокнистой волнистой цитоплазмой. Митотическая активность минимальная. В отличие от первичного материала иммуногистохимически были выявлены диффузная экспрессия CD34 и негативная реакция с pan-TRK (рисунок 4).

Рисунок 4

ИГХ-исследование интрадермального компонента опухоли: А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – окраска антителами к CD34, $\times 40$; Г – окраска антителами к pan-TRK, $\times 40$

Figure 4
Immunohistochemistry of the intradermal tumor component: A – hematoxylin and eosin staining, $\times 40$; Б – hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; В – CD34 antibody staining, $\times 40$; Г – pan-TRK antibody staining, $\times 40$



Учитывая несоответствие обнаруженных патологических изменений в основном очаге и биоптате кожи, материал был отправлен на референсное исследование.

Материал консультирован профессором J.L. Hornick (Brigham and Women's Hospital, Бостон, США) и интерпретирован как неклассифицируемая доброкачественная интрадермальная веретенноклеточная опухоль. Интересным представляется тот факт, что референс биоптатов глубоко расположенной первичной опухоли мягких тканей бедра подтвердил диагноз ИФ.

Ретроспективно проведена оценка статуса гена *NTRK1* методом FISH, по результатам которой выявлена его перестройка (рисунок 5).

Стоит отметить, что по результатам высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) РНК в интрадермальном компоненте опухоли также идентифицирован химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*.

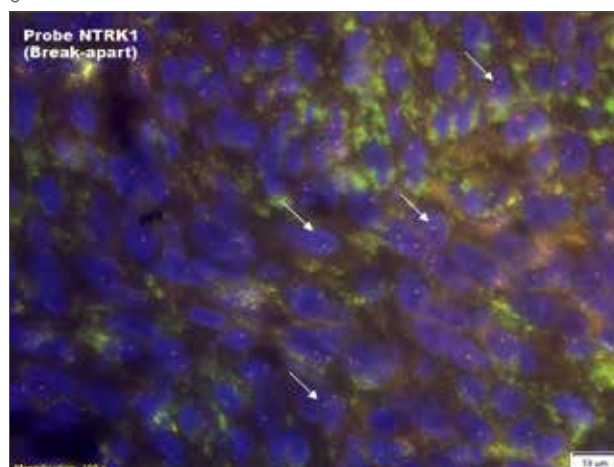
Согласно магнитно-резонансной томографии мягких тканей нижних конечностей после второго курса химиотерапии по схеме винкристина/циклофосфамид отмечено минимальное дополнительное сокращение объема образования мягких тканей правого бедра (на 19%) в сравнении с предыдущим исследованием ($V = 31,2 \text{ см}^3$), при этом значимого сокращения площади поражения кожных покровов не отмечено.

Следующим этапом проведена операция в объеме удаления мягкотканной опухоли правого бедра и

Рисунок 5

Интрадермальный компонент опухоли при исследовании методом FISH с набором зондов *NTRK1* Break Apart. Зеленые сигналы фланкируют последовательность со стороны 3' конца гена *NTRK1*, красные сигналы – со стороны 5' конца гена *NTRK1*. Стрелками показаны клетки с разрывом гена *NTRK1*, $\times 100$

Figure 5
The intradermal tumor component tested by FISH using an *NTRK1* Break Apart FISH Probe Kit. Green signals flank the 3' end of the *NTRK1* gene, red signals flank the 5' end of the *NTRK1* gene. Arrows show cells with a break in the *NTRK1* gene, $\times 100$



подколенной области единым блоком с пораженной кожей и подкожной клетчаткой бедра и голени. В ходе операции выполнен разрез по краю опухолевого поражения кожи, образование послойно выделено с отступом по мышцам и удалено с прилегающей кожей. В области сформировавшегося обширного дефекта кожных покровов выполнена пластика местно-перемещенным кожно-фасциальным лоскутом (рисунок 6).

Послеоперационный период протекал гладко. По результатам гистологического исследования операционный материал был представлен ИФ с минимальными признаками терапевтического патоморфоза. Объем оперативного вмешательства был интерпретирован как R1-резекция за счет выявления опухолевых клеток в крае резекции. Таким образом, согласно современной стратегии терапии пациентов с ИФ с учетом R1-резекции, проведение дальнейшего специфического лечения (химиотерапия, лучевая терапия) не показано [1, 2]. Пациент выписан из НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в удовлетворительном соматическом статусе под динамическое наблюдение.

К настоящему моменту длительность наблюдения составляет 11 мес, сохраняется полный ответ по основному заболеванию. Видимой деформации нижней конечности и дефигурации суставов не выявлено. В возрасте 1 года 3 месяцев пациент с незначи-

тельными отклонениями от эпикризных сроков начал делать первые самостоятельные шаги.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИФ в основном манифестирует в течение первых лет жизни. Более чем в 75% случаев опухоль возникает на первом году жизни, в 15% – на втором году жизни и у детей старшего возраста она встречается менее чем в 10% [3].

Этиология ИФ неизвестна. Предполагается, что источником развития являются эмбриональные фибробласты, присутствующие в антенатальном периоде развития плода. Опухоль характеризуется агрессивным местно-инвазивным ростом, при этом клинические проявления зависят от размера, локализации, степени инвазии и распространенности опухолевого процесса [1–3].

ИФ, как правило, гротескно велики в сравнении с размером ребенка и наиболее часто локализуются в мягких тканях верхних и нижних конечностей. К редким локализациям относят мягкие ткани туловища, области головы и шеи, а также желудочно-кишечный тракт [1, 2]. Метастазы в основном локализуются в легких и лимфатических узлах, описан опухоль-ассоциированный асцит при внутрибрюшной локализации поражения [2, 5].

Рисунок 6

Образование правой подколенной области пациента А. в постнеонатальном периоде в динамике: А – в возрасте 2–3 месяцев; Б – в возрасте 4–5 месяцев; В – в возрасте 6–7 месяцев; Г – перед началом ПХТ; Д – после первого курса ПХТ; Е – после второго курса ПХТ; Ж – в раннем послеоперационном периоде; З – через 3 мес после операции

Figure 6

The lesion in the patient's right popliteal area in the postneonatal period: А – at the age of 2–3 months; Б – at the age of 4–5 months; В – at the age of 6–7 months; Г – before the initiation of chemotherapy; Д – after the first chemotherapy course; Е – after the second chemotherapy course; Ж – in the early postoperative period; З – 3 months after the operation



Макроскопически опухоль представлена массой, склонной к инвазии в соседние ткани. Поверхность разреза варьирует от мягкой до твердой, серо-коричневого цвета с различными участками миксоидных или муцинозных изменений, кистозной дегенерации, кровоизлияний и некроза. Микроскопически опухоль характеризуется высокой клеточностью и состоит из овоидных или веретеновидных клеток. Зональный некроз и геморагии встречаются часто и могут быть связаны с дистрофическими кальцификатами. Клетки демонстрируют небольшой плеоморфизм. Образование коллагена изменчиво, митотическая активность заметна. Опухоль может содержать клетки хронического воспаления, очаги экстрамедуллярного кроветворения и гемангиоперицитомоподобную картину кровеносных сосудов [3].

ИГХ-профиль неспецифичен и характеризуется вариабельной экспрессией SMA, S100 и десмина. Опухоли с перестройками генов семейства *NTRK* часто демонстрируют позитивную реакцию с pan-TRK [3].

Генетические изменения при ИФ характеризуются классической транслокацией t(12;15) (p13;q26) с образованием канонического химерного транскрипта *ETV6-NTRK3* [6, 7]. Стоит отметить, что, согласно актуальной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г., в рубрику ИФ были включены случаи с перестройками генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET* с различными генами-партнерами и описана плеяда новых химерных транскриптов [3]. Наиболее полный перечень, дающий представление о генетических абберациях, выявляемых при ИФ, был продемонстрирован С.М. Coffin и соавт. (таблица) [8].

Таблица
Генетические абберации при ИФ по С.М. Coffin и соавт. [8]

Table
Genetic aberrations in infantile fibrosarcoma (IFS) according to C.M. Coffin et al. [8]

Генетические абберации при ИФ Genetic aberrations in IFS	
Варианты с перестройкой генов семейства <i>NTRK</i> Rearrangements involving the <i>NTRK</i> genes	Варианты с перестройкой других генов Rearrangements involving other genes
<i>ETV6-NTRK3</i> <i>EML4-NTRK3</i> <i>TPM3-NTRK1</i> <i>LMNA-NTRK1</i> <i>MIR584F1-NTRK1</i> <i>SQSTM1-NTRK1</i> <i>TPR-NTRK1</i> <i>STRN-NTRK2</i> Перестройки <i>NTRK1</i> без дополнительного уточнения <i>NTRK1</i> rearrangements, not otherwise specified	<i>RET-MYH10</i> <i>RET-K1AA1217</i> <i>RET-CLIP2</i> <i>FOXN3-BRAF</i> <i>TRIP11-BRAF</i> <i>EPB41L2-BRAF</i> <i>KIAA1549-BRAF</i> <i>OSBP-BRAF</i> <i>DAAM1-BRAF</i> <i>SEP7-BRAF</i> <i>CUX1-BRAF</i> Перестройки <i>ETV6</i> без дополнительного уточнения <i>ETV6</i> rearrangements, not otherwise specified Перестройки и другие генетические варианты в гене <i>BRAF</i> <i>BRAF</i> gene rearrangements and other genetic alterations

При этом необходимо подчеркнуть, что помимо описанной гистологической картины и более широкого спектра молекулярно-генетических изменений важным диагностическим критерием ИФ является возраст менее 2 лет [3].

Методом выбора в терапии ИФ является хирургическое лечение. По причине того, что ИФ обычно считается химиочувствительной опухолью, первичная операция должна проводиться только в случае, когда она не влечет за собой инвалидизацию или нарушение функции. Повторная операция требуется при выполнении резекции R2 и потенциально резектабельной опухоли или в случае неинформативности гистологического материала. Использование только оперативного лечения может быть целесообразным не только для пациентов, у которых была достигнута полная резекция (R0), но и для пациентов с клинической группой IRS II (R1-резекция) [1].

Для детей младше 3 месяцев из-за возможной спонтанной регрессии опухоли при врожденной ИФ допустимо применение тактики динамического наблюдения ("wait and see"), что, в свою очередь, может облегчить последующее проведение операции по причине роста ребенка [1]. В случае прогрессии необходимо начать химиотерапию.

Пациенты старше 3 месяцев с первично-нерезектабельной ИФ после гистологической верификации диагноза должны получать химиотерапию для уменьшения размеров опухоли и облегчения проведения операции (предпочтительно резекция R0). В Европе стандартом первой линии терапии для неоперабельных опухолей является режим без алкилирующих агентов и антрациклинов – VA [1, 2].

Согласно исследованию, выполненному D. Orbach и соавт. на примере большой выборки пациентов ($n = 50$), частота объективных ответов при применении режима VA составила 68%, а проведение калечащей операции потребовалось лишь в 6% случаев ($n = 3$), при этом 71% пациентов, нуждающихся в химиотерапии, удалось избежать назначения алкилирующих агентов и антрациклинов, что определяет режим VA не только как направленный на упреждение отсроченных побочных эффектов, но так же и как высокоэффективный режим первой линии терапии [1].

Если ответ недостаточен для того, чтобы можно было провести консервативную операцию (но при этом очевидно уменьшение исходной опухоли), то можно рассмотреть возможность дополнительного лечения (например, добавление алкилирующих агентов или антрациклинов). Условия проведения химиотерапии соответствуют общим рекомендациям [2]. С учетом типичного малого возраста пациентов лучевая терапия обычно не рекомендуется.

В настоящее время в литературе имеются данные об эффективности применения ларотректиниба (LOXO-1), селективного ингибитора TRKA, TRKB и TRKC у пациентов с перестройками генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно. Результаты многоцентрового исследования ларотректиниба фазы I/II продемонстрировали частоту объективных ответов на проводимую таргетную терапию у детей – 93% (95% доверительный интервал 68–100; 15 пациентов с экстракраниальными солидными опухолями с перестройками TRK). В исследовании описаны 4 пациента с перестройками *TPM3-NTRK1*: у 2 зафиксировано уменьшение размеров таргетных очагов более чем на 30% и у 2 – полный регресс таргетных очагов [9].

Стратегия применения ларотректиниба в неоадьювантном режиме терапии новообразования с аналогичным описанному в настоящем клиническом случае химерным транскриптом *TPM3-NTRK1* позволила достигнуть частичного ответа у пациента с первично-нерезектабельной опухолью, после чего была выполнена R0-резекция [10].

Исследование применения ларотректиниба у взрослых и детей с *NTRK*-перестроенными опухолями ($n = 159$), опубликованное D. Hong и соавт., продемонстрировало значительное сокращение времени до наступления ответа у пациентов, получавших данный препарат, – медиана времени до ответа составила 1,8 (0,9–6,1) мес, при этом частота объективных ответов у пациентов с ИФ ($n = 29$) была равна 96% (27/28 пациентов), превышая таковую при использовании конвенциональных режимов полихимиотерапии [11].

Другим перспективным препаратом в терапии *NTRK*-перестроенных опухолей является энтректиниб – высокоактивный ингибитор киназ TRKA/B/C, ROS1 и ALK. Согласно результатам исследований применения энтректиниба у пациентов старше 18 лет (121 пациент с опухолями с перестройками генов *NTRK*), частота объективных ответов составила 61,2%, ответы отмечены при различных типах опухолей [12]. В глобальном многоцентровом исследовании энтректиниба фазы I/II у детей с экстракраниальными солидными опухолями и первичными опухолями центральной нервной системы с перестройками генов *NTRK1/2/3*, *ROS1* и *ALK* частота объективных ответов была равна 77% (17/22 пациентов, 7 полных и 10 частичных ответов). В педиатрической когорте из 8 пациентов с экстракраниальными солидными опухолями и наличием перестроенных указанных выше генов частота объективных ответов составила 100% (8/8 пациентов, включая 3 с перестройками генов семейства *NTRK*, у которых зафиксирован полный регресс таргетных очагов) [13].

Появление нового класса лекарственных препаратов, активных в отношении *NTRK*-перестроенных

вариантов ИФ, закономерно поднимает вопрос об их месте в современной стратегии лечения пациентов с данным типом опухоли.

В настоящий момент консенсусом международных экспертов под руководством D. Orbach [14] предложен алгоритм выбора терапии, согласно которому ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK-ингибиторы) рассматриваются как препараты выбора у пациентов с наличием жизнеугрожающих симптомов и с метастатическими формами заболевания (рисунк 7). В случаях первично-нерезектабельных опухолей предложено 2 варианта первой линии системной терапии:

- 1) использование стандартной ПХТ по схеме VA (как было продемонстрировано на примере пациента в настоящем клиническом случае);

- 2) назначение TRK-ингибиторов [14].

При отсутствии эффекта на стандартную полихимиотерапию по схеме VA или предполагаемом калечащем характере планируемого хирургического вмешательства детям могут назначаться TRK-ингибиторы (если изначально была получена химиотерапия) или алкилирующие агенты, и/или антрациклины в качестве терапии второй линии [14].

Говоря об эффективном включении TRK-ингибиторов на различных этапах терапии необходимо отметить исследование C. Vokermeyer и соавт., продемонстрировавшее длительные объективные ответы у пациентов, получавших ларотректиниб, не зависевшие от объема предшествующей терапии и продолжительности заболевания, что позволяет предположить, что эффект ингибирования TRK у пациентов с наличием мишени не снижается после проведенного предшествующего лечения или более длительного течения заболевания [15].

Современные реалии эпохи технологического прогресса, детерминированные развитием молекулярно-генетического подхода в диагностике новообразований у детей, определяют новые вызовы перед научным сообществом детских онкологов и диктуют необходимость пересмотра ряда уже зарекомендовавших себя рубрик современных классификаций [16].

Важно отметить, что в последнюю версию классификации ВОЗ 2020 г. была внесена рубрика «Веретеноклеточные новообразования с перестройкой генов семейства *NTRK*», которая включила в себя группу редких опухолей мягких тканей, охватывающих широкий спектр гистологических вариантов и клинического поведения (от опухолей низкой степени злокачественности (low-grade) до агрессивных сарком) [17], в том числе недавно описанную группу нейрональных образований, подобных липофиброматозу, характеризующихся инфильтративным паттерном роста с локализацией в подкожно-жировой клет-

Рисунок 7

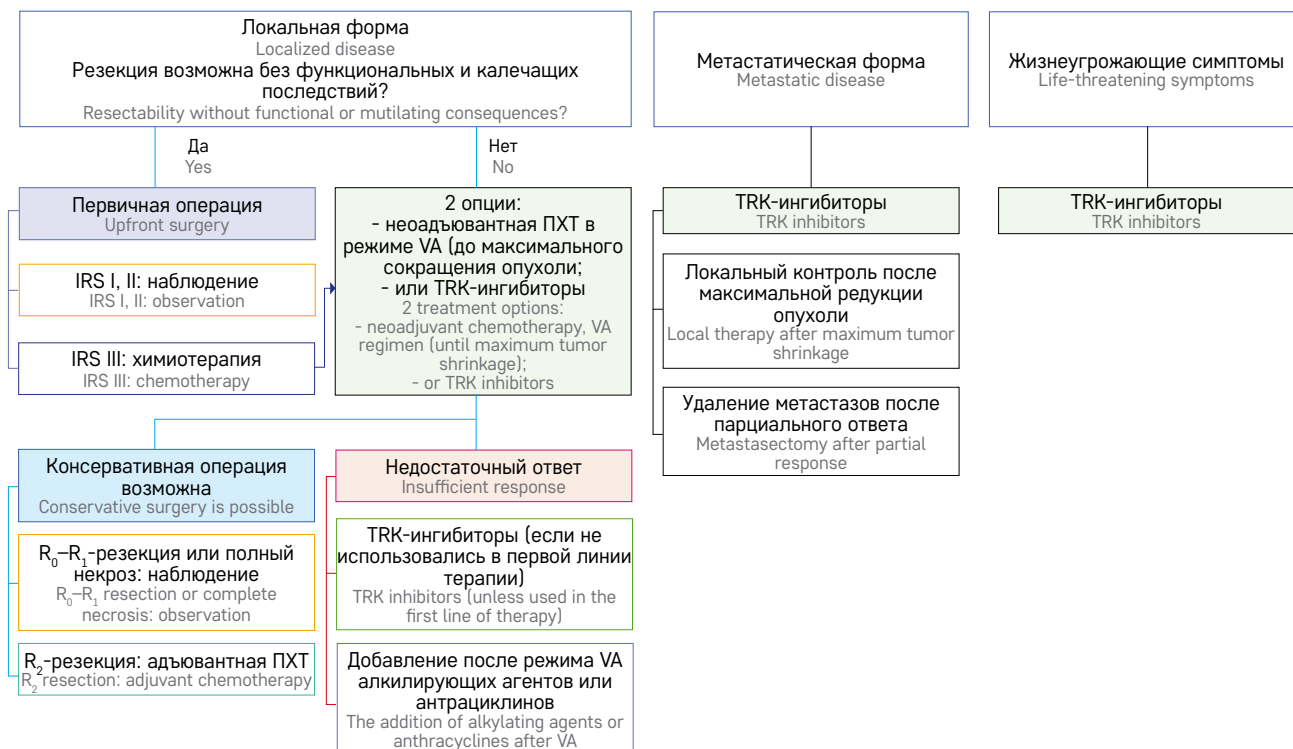
Алгоритм выбора терапии при ИФ по D. Orbach и соавт. [14]

IRS I – полное удаление опухоли; IRS II – микроскопическая остаточная опухоль; IRS III – макроскопическая остаточная опухоль; R0 – радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли; R1 – краевая резекция, микроскопически остаточная опухоль; R2 – неполное удаление опухоли, макроскопически остаточная опухоль

Figure 7

An algorithm for selecting optimal IFS treatment proposed by D. Orbach et al. [14]

IRS I – complete tumor resection; IRS II – microscopic residual disease; IRS III – macroscopic residual disease; R0 – macro- and microscopically complete resection; R1 – marginal resection, microscopic residual disease; R2 – incomplete resection, macroscopic residual disease; VA – vincristine/actinomycin D; TRK – tropomyosin receptor kinase



чатке, нейрональной дифференцировкой (экспрессия S100 и CD34) и перестройкой гена *NTRK1* в 71% случаев [18], при этом ИФ с химерным транскриптом *ETV6-NTRK3* или реаранжировкой генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET* была исключена из этой рубрики [19].

Говоря об особенностях нового класса новообразований, необходимо отметить, что опухоли характеризуются бессистемной, инфильтративной и монотонной морфологией веретеновидных клеток, коэкспрессией белков CD34, S100 [20] и способностью к сохранению экспрессии H3K27me3, при этом большинство из них реагируют с моноклональными антителами против рап-TRK, хотя последнее демонстрирует несовершенную специфичность [4, 21].

Описанный нами случай интересен по нескольким причинам. В первую очередь это необычная клиническая презентация, включающая, помимо классической для ИФ инфильтрации глубоких мягких тканей бедра, значительное вовлечение подкожно-жировой клетчатки. Данная клиническая картина, выявленная в момент рождения ребенка, привела к первоначально неправильному диагнозу врожденной гемангиомы кожи. Интересной особенностью явилось длительное индолентное течение заболевания, не сопровождающееся выраженной клинической прогрессией

опухолевого процесса. С гистологических позиций опухоль была представлена двумя отличными компонентами, включающими глубоко расположенное новообразование с типичной картиной ИФ и инфильтрирующий подкожно-жировую клетчатку и дерму компонент. Последний был представлен неклассифицируемой доброкачественной интрадермальной веретеноклеточной опухолью (J.L. Hornick, Brigham and Women's Hospital, Бостон, США). Отдельно хотелось бы отметить, что данный случай является очень интересным примером окрашивания рап-TRK при ИФ. Если при классическом варианте ИФ с перестройкой *ETV6-NTRK3* определяется достаточно специфичная для данного химерного транскрипта экспрессия TRK в ядрах опухолевых клеток (наряду с цитоплазматической), то в описанном нами случае экспрессия TRK отмечена в глубоко расположенном компоненте опухоли исключительно в цитоплазме. Цитоплазматическая экспрессия TRK характерна для перестроек генов *NTRK1/2* и обусловлена другими генами-партнерами, определяющими локализацию в клетке химерного онкогенного белка [21]. При анализе экспрессии рап-TRK при ИФ и получении отличного от ядерного типа окрашивания, что указывает на неканоническую перестройку, целесообразно

продолжать поиск химерного гена с обязательным молекулярно-генетическим подтверждением. Молекулярно-генетическое исследование основного и интрадермального компонентов опухоли выявило идентичный химерный транскрипт *TPM3-NTRK1*, относительно редко встречающийся при ИФ.

Таким образом, опухоль у описанного нами пациента сочетала признаки как классической ИФ, так и веретенноклеточных новообразований с перестройкой генов семейства *NTRK*.

Представленный случай поднимает вопрос о том, как классифицировать данные новообразования. Являются ли ИФ с неканоническими транскриптами по существу новообразованиями с благоприятным биологическим поведением или же представляют отдельные субклассы веретенноклеточных опухолей с потенциально отличным биологическим поведением, клиническим течением и, следовательно, прогнозом [8]? Клиническая интерпретация гистологических и молекулярно-генетических характеристик *NTRK*-перестроенных опухолей усложняется тем фактом, что транскрипт *ETV6-NTRK3* может выявляться в нетипичном возрасте (включая пациентов взрослого возраста) и в опухолях с гистологической картиной, не соответствующей классической ИФ [22].

В связи с нарастающим числом сообщений о новых химерных транскриптах [23], большинство из которых представлено перестройками генов семейства *NTRK*, появилась необходимость в разработке новых диагностических подходов для выявления перестроек *NTRK*.

Согласно Консенсусу международных экспертов JSCO (Японское общество медицинской онкологии), ESMO (Европейское общество медицинской онкологии), ASCO (Американское общество клинической онкологии) и TOS (Тайваньское онкологическое общество), выявление перестроек генов семейства *NTRK* целесообразно проводить до начала или во время терапии, при этом необходимо использовать свежий или архивный материал при условии надлежащей фиксации и соблюдения регламентов хранения [24]. Группа экспертов выделила 4 категории пациентов, которые могут получить наибольшие преимущества от проведения тестирования на перестройки генов *NTRK*:

1) пациенты с распространенными (нерезектабельными и метастатическими) солидными опухолями без характерных таргетизируемых и драйверных мутаций/перестроек/амплификаций генов;

2) пациенты с распространенными (нерезектабельными и метастатическими) солидными опухолями, имеющими высокую вероятность обнаружения перестроек *NTRK*;

3) пациенты с местно-распространенным заболеванием и высокой вероятностью обнаружения пере-

строек *NTRK* в случае назначения неоадьювантной химиотерапии;

4) пациенты с распространенным характером заболевания, не указанные в пунктах 1 и 2 (как потенциальные кандидаты на *NTRK*-тестирование).

Среди перечня диагностических опций для опухолей мягких тканей для первичного скрининга наличия перестроек генов семейства *NTRK* могут использоваться как выявление ИГХ-экспрессии белка рап-TRK, так и FISH. Среди опухолей с высокой вероятностью выявления рекуррентных вариантов химерных транскриптов (например, *ETV6-NTRK3* при ИФ) рационально применение полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. В случае положительного результата скрининговых технологий и отсутствия рекуррентных транскриптов целесообразно включать в алгоритм диагностики NGS.

На рисунке 8 представлен модифицированный алгоритм выявления перестроек генов *NTRK1/2/3*, разработанный экспертной группой ESMO [25].

В 2021 г. группой исследователей под руководством V. Siozoroulou предложен алгоритм диагностики при опухолях мягких тканей, согласно которому в тех случаях, когда веретенноклеточная опухоль имеет одну из следующих характеристик: экспрессию CD34 и/или S100, фибросаркомоподобную, гемангиоперицитомоподобную или липофиброматозоподобную морфологию и, следовательно, большую вероятность выявления перестроек генов *NTRK1/2/3*, возможно проведение ИГХ-исследования с антителом рап-TRK в качестве скрининга с последующим молекулярно-генетическим подтверждением наличия химерного транскрипта [22].

Прогноз у пациентов с ИФ оценивается как благоприятный. Показатели общей выживаемости варьируют в пределах 89–94%, бессобытийной выживаемости – 81–84% [1, 2], при этом клинико-эпидемиологические характеристики веретенноклеточных новообразований с перестройками генов семейства *NTRK*, включая естественное течение заболевания, частоту отдаленного метастазирования и рецидивов, а также отдаленный прогноз, еще предстоит выяснить в ходе проспективных исследований. Биологическое поведение опухолей данного класса, описываемое во многих случаях как доброкачественное, требует четкой корреляции морфологических и молекулярно-генетических характеристик. Интересной особенностью при опухолях с перестройкой *NTRK1* является более индолентное течение, что наглядно продемонстрировано на примере, описанном в настоящей статье. Таким образом, оценка прогноза как веретенноклеточных опухолей с перестройками генов семейства *NTRK*, так и ИФ с реаранжировкой генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET* является вопросом будущих исследований.

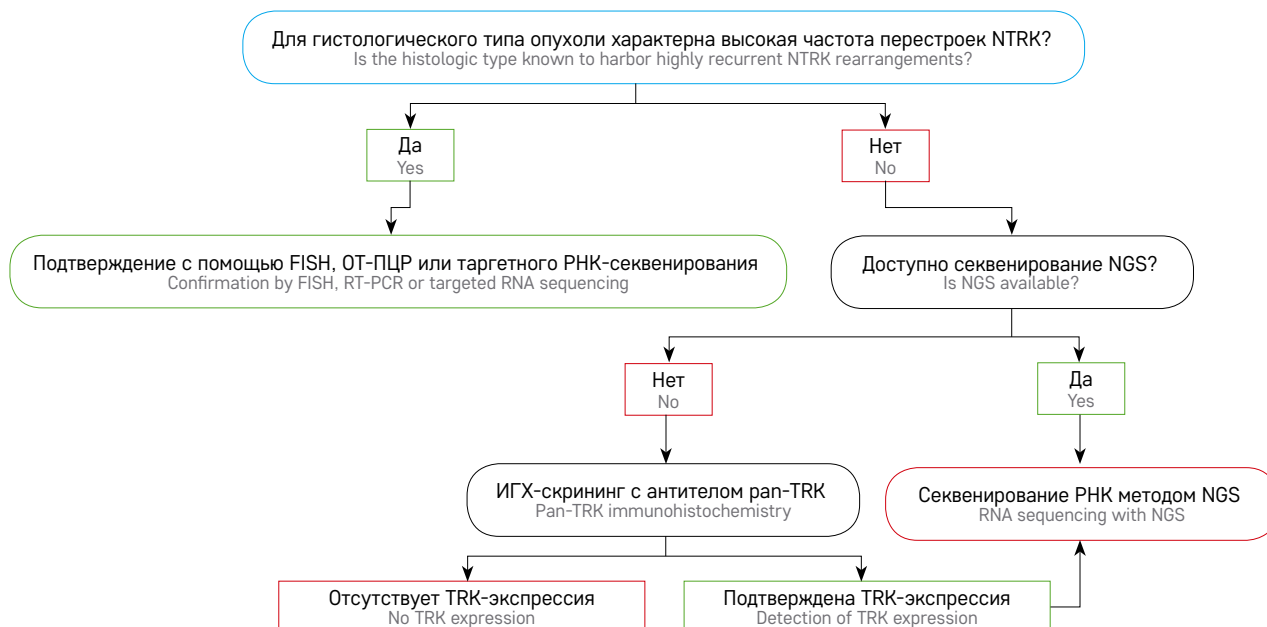
Рисунок 8

Модифицированный алгоритм выявления перестроек генов *NTRK1/2/3*, разработанный экспертной группой ESMO [25]

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

Figure 8

A modified algorithm for the detection of *NTRK1/2/3* gene rearrangements developed by the ESMO Working Group [25]
NGS – next-generation sequencing; FISH – fluorescent *in situ* hybridization; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье описан клинический случай врожденной ИФ, характеризующейся наличием двух морфологических паттернов, с массивной инфильтрацией подкожно-жировой клетчатки, индолентным течением и неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*.

Обобщение подобных клинических случаев позволит систематизировать клинко-эпидемиологические особенности опухолей мягких тканей, оценить взаимосвязь морфологии с генетическими детерминантами, оптимизировав тем самым стратегию риск-адаптированной терапии, безусловно, оказывающую влияние не только на рост показателей общей и бессобытийной выживаемости, но и качества жизни пациентов в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность профессору J.L. Hornick (Brigham and Women's Hospital, Бостон, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

ORCID

Ivanov N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Panfyorova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Kononov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Bolshakov N.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Orbach D., Brennan B., De Paoli A., Gallego S., Mudry P., Francotte N., et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer* 2016; 57: 1–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.028. PMID: 26849118.
- Orbach D., Rey A., Cecchetto G., Oberlin O., Casanova M., Thebaud E., et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010; 28 (2): 318–23. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9972. PMID: 19917847.
- Davis J.A., Antonescu C.R., Bahrami A. Infantile fibrosarcoma. In: *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020. Pp. 119–121.
- Mahadeo K.M., Bajwa R., Abdel-Azim H., Lehmann L.E., Duncan C.,

- Zantek N., et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network and the Pediatric Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. *Lancet Haematol* 2020; 7 (1): e61–72. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30201-7. PMID: 31818728.
5. Parida L., Fernandez-Pineda I., Uffman J.K., Davidoff A.M., Krasin M.J., Pappo A., Rao B.N. Clinical management of infantile fibrosarcoma: a retrospective single-institution review. *Pediatr Surg Int* 2013; 29 (7): 703–8. DOI: 10.1007/s00383-013-3326-4. PMID: 23708972.
 6. Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H. A novel *ETV6-NTRK3* gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998; 18 (2): 184–7. DOI: 10.1038/ng0298-184. PMID: 9462753.
 7. Miettinen M., Felisiak-Golabek A., Luiña Contreras A., Glod J., Kaplan R.N., Killian J.K., et al. New fusion sarcomas: histopathology and clinical significance of selected entities. *Hum Pathol* 2019; 86: 57–65. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.12.006. PMID: 30633925; PMCID: PMC7443750.
 8. Coffin C.M., Beadling C., Neff T., Corless C.L., Davis J.L. Infantile fibrosarcoma with a novel *RAF1* rearrangement: The contemporary challenge of reconciling classic morphology with novel molecular genetics. *Hum Pathol* 2020. DOI: 10.1016/j.ehpc.2020.200434. 21212121
 9. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring *NTRK* gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19 (5): 705–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0. PMID: 29606586; PMCID: PMC5949072.
 10. DuBois S.G., Laetsch T.W., Federman N., Turpin B.K., Albert C.M., Nagasubramanian R., et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer* 2018; 124 (21): 4241–7. DOI: 10.1002/cncr.31701. PMID: 30204247.
 11. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rosenberg K.S., et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 531–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. PMID: 32105622.
 12. Bazhenova L., Liu S.V., Lin J.J., Lu S., Drilon A., Chawla S.P., et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic *NTRK* fusion-positive (*NTRK-fp*) solid tumours. *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl 5): S583–620. DOI: 10.1016/annonc/annonc699
 13. Robinson G., Desai A., Basu E., Foster J., Gauvain K., Sabnis A., et al. HGG-01. Entrectinib in recurrent or refractory solid tumors including primary CNS tumors: updated data in children and adolescents. *Neuro-Oncology* 2020; 22 (Suppl 3): iii344. DOI: 10.1093/NEUONC/NOAA222.293
 14. Orbach D., Sparber-Sauer M., Laetsch T.W., Minard-Colin V., Bielack S.S., Casanova M., et al. Spotlight on the treatment of infantile fibrosarcoma in the era of neurotrophic tropomyosin receptor kinase inhibitors: International consensus and remaining controversies. *Eur J Cancer* 2020; 137: 183–92. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.028
 15. Bokemeyer C., Vassal G., Italiano A., De La Cuesta E., Hiemeyer F., Fellous M., et al. Impact of Disease Evolution on Efficacy Outcomes From Larotrectinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Solid Tumors. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: P0.21.00089. DOI: 10.1200/PO.21.00089. PMID: 34568715.
 16. Coffin C.M., Sorensen P.H. Infantile fibrosarcoma. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013. Pp. 89–90.
 17. Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology. *Am J Surg Pathol* 2021; 45 (1): e1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552. PMID: 32796172.
 18. Agaram N.P., Zhang L., Sung Y.S., Chen C.L., Chung C.T., Antonescu C.R., Fletcher C.D. Recurrent *NTRK1* Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (10): 1407–16. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000675. PMID: 27259011.
 19. Choi J.H., Ro J.Y. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol* 2021; 28 (1): 44–58. DOI: 10.1097/PAP.000000000000284. PMID: 32960834.
 20. Suurmeijer A.J.H., Dickson B.C., Swanson D., Zhang L., Sung Y.S., Cotzia P., et al. A novel group of spindle cell tumors defined by *S100* and *CD34* co-expression shows recurrent fusions involving *RAF1*, *BRAF*, and *NTRK1/2* genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2018; 57 (12): 611–21. DOI: 10.1002/gcc.22671. PMID: 30276917.
 21. Hung Y.P., Fletcher C.D.M., Hornick J.L. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018; 73 (4): 634–44. DOI: 10.1111/his.13666. PMID: 29863809.
 22. Siozopoulou V., Smits E., De Winne K., Marcq E., Pauwels P. *NTRK* Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics11030478. PMID: 33803146.
 23. Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R. Infantile *NTRK*-associated Mesenchymal Tumors. *Pediatr Dev Pathol* 2018; 21 (1): 68–78. DOI: 10.1177/1093526617712639. PMID: 28683589.
 24. Yoshino T., Pentheroudakis G., Mishima S., Overman M.J., Yeh K.H., Baba E., Naito Y. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 861–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.299. PMID: 32272210.
 25. Marchiò C., Scaltriti M., Ladanyi M., lafrate A.J., Bibeau F., Dietel M., et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019; 30 (9): 1417–27. DOI: 10.1093/annonc/mdz204. PMID: 31268127.