

RET-перестроенная веретенноклеточная саркома мягких тканей у детей: описание клинического случая и обзор литературы

О.С. Зацаринная, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов, Н.А. Андреева, А.В. Панферова, А.С. Шарлай, К.Ю. Синиченкова, Т.В. Шаманская, В.Ю. Рошин, А.П. Щербаков, Н.А. Большаков, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Ольга Сергеевна Зацаринная clinoncology@list.ru

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей мезенхимального происхождения. Широкое внедрение в клиническую практику методов секвенирования нового поколения, включая секвенирование РНК, привело к описанию целого ряда СМТ с перестройками генов, кодирующих различные киназы.

В настоящей статье описывается клинический случай пациента 3 лет с веретенноклеточной саркомой низкой степени злокачественности с выявленным РНК-транскриптом MYH10::RET. В обзоре литературы описывается роль гена RET в патогенезе новообразований с акцентом на опухоли мягких тканей, представлена клиническая, молекулярно-генетическая характеристики педиатрических случаев СМТ с перестройками гена RET и результаты их терапии. Обсуждается роль различных методов молекулярной онкологии в идентификации перестроек генов киназ, включая RET.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, дети, ген RET, транслокации

Для цитирования: Зацаринная О.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М., Андреева Н.А., Панферова А.В., Шарлай А.С., Синиченкова К.Ю., Шаманская Т.В., Рошин В.Ю., Щербаков А.П., Большаков Н.А., Качанов Д.Ю. RET-перестроенная веретенноклеточная саркома мягких тканей у детей: описание клинического случая и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(3):103–112.

Информация об авторах

О.С. Зацаринная: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clinoncology@list.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий отделением патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Н.А. Андреева: к.м.н., врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

А.В. Панферова: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: agnesa.panferova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

А.С. Шарлай: врач-лабораторный генетик отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: anastasia.sharlai@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

К.Ю. Синиченкова: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kseniya.sinichenkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>

Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vitaly.roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

А.П. Щербаков: врач-рентгенолог рентгенологического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Н.А. Большаков: к.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, руководитель ортопедической хирургической группы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

О.С. Зацаринная: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

А.Е. Друй: консультирование и обсуждение научного материала по результатам молекулярно-генетического исследования ткани опухоли

Д.М. Коновалов: консультирование и обсуждение научного материала по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований ткани опухоли, научная редакция статьи

Н.А. Андреева: консультирование по результатам молекулярно-генетического исследования, научная редакция статьи

А.В. Панферова: проведение углубленного молекулярно-генетического исследования ткани опухоли

А.С. Шарлай: проведение цитогенетического исследования ткани опухоли

К.Ю. Синиченкова: анализ данных и научного материала, научная редакция статьи

Т.В. Шаманская: разработка концепции научной статьи, научное руководство, научная редакция статьи

В.Ю. Рошин: проведение диагностических исследований, анализ полученных данных, консультирование иллюстрационного материала

А.П. Щербаков: предоставление данных визуализации

Н.А. Большаков: сбор данных, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, анализ написания текста рукописи

Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна научной статьи, научное и клиническое руководство, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи

RET-rearranged spindle cell soft tissue sarcoma in children: description of a clinical case and literature review

O.S. Zatsarinnaya, A.E. Druy, D.M. Konovalov, N.A. Andreeva, A.V. Panferova, A.S. Sharlai, K.Yu. Sinichenkova, T.V. Shamanskaya, V.Yu. Roshchin, A.P. Shcherbakov, N.A. Bolshakov, D.Yu. Kachanov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Soft tissue sarcomas (SMTs) represent a heterogeneous group of malignant tumors of mesenchymal origin. The widespread introduction of next-generation sequencing techniques, including RNA sequencing, into clinical practice has led to the description of a variety of SMTs with rearrangements of genes encoding various kinases.

The present article describes the clinical case of a 3-year-old patient with a low-grade spindle cell sarcoma with a detectable MYH10::RET RNA transcript. The literature review describes the role of the RET gene in the pathogenesis of malignant neoplasms, with emphasis on soft tissue tumors, and presents the clinical, molecular and genetic characteristics of pediatric cases of SMT with RET gene rearrangements and the results of their therapy. The role of various molecular oncology techniques in the identification of kinase gene rearrangements, including RET, is discussed.

Key words: soft tissue sarcomas, children, RET gene, translocations

For citation: Zatsarinnaya O.S., Druy A.E., Konovalov D.M., Andreeva N.A., Panferova A.V., Sharlai A.S., Sinichenkova K.Yu., Shamanskaya T.V., Roshchin V.Yu., Shcherbakov A.P., Bolshakov N.A., Kachanov D.Yu. RET-rearranged spindle cell soft tissue sarcoma in children: description of a clinical case and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(3):103–12.

Information about the authors

O.S. Zatsarinnaya: Pediatric Oncologist of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@list.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dm_k_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

N.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

A.V. Panferova: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: agnesa.panferova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

A.S. Sharlai: Laboratory Geneticist Pathological Anatomical Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: anastasia.sharlai@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

K.Yu. Sinichenkova: Pediatric Oncologist, Department of Oncology and Hematology for the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kseniya.sinichenkova@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors, Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

V.Yu. Roshchin: Pathologist of the Pathology Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vitaly.roschin@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

A.P. Shcherbakov: Radiologist Radiology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexey.Shcherbakov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

N.A. Bolshakov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Orthopedic Surgical Group at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bolshakovn@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

Authors' contributions

O.S. Zatsarinnaya: article design development, data collection, analysis of the data obtained and scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

A.E. Druy: consultation and discussion of scientific material on the results of molecular genetic study of tumor tissue

D.M. Konovalov: consultation and discussion of scientific material on the results of histological and immunohistochemical studies of tumor tissue, scientific editing of the article

N.A. Andreeva: consulting on the results of molecular genetic study, scientific editing of the article

A.V. Panferova: carrying out an in-depth molecular genetic study of the tumor tissue

A.S. Sharlai: cytogenetic study of the tumor tissue

K.Yu. Sinichenkova: data and scientific material analysis, scientific editing of the article

T.V. Shamanskaya: development of the concept of a scientific article, scientific guidance, scientific editing of the article

V.Yu. Roshchin: conducting diagnostic studies, analysis of the data obtained, consulting of the illustrative material

A.P. Shcherbakov: providing visualization data

N.A. Bolshakov: data collection, discussion of surgical aspects when writing a scientific article, analysis of the writing of the article text

D.Yu. Kachanov: development of the concept and design of the scientific article, scientific and clinical guidance, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Развитие методов молекулярно-генетического профилирования опухолей, особенно внедрение в клиническую практику высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), включая секвенирование рибонуклеиновых кислот (РНК), привело к значительному расширению классификации опухолей мягких тканей у детей. В 2020 г. классификация опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения выделила новую группу новообразований мягких тканей — *NTRK*-перестроенные веретеночлеточные опухоли, отделив ее от инфантильной фибросаркомы (ИФ), с которой они имеют морфологическую схожесть, а также пересекающийся спектр генетических aberrаций [1, 2]. Кроме того, были внесены уточнения в критерии постановки диагноза ИФ, включающие не только канонический РНК-транскрипт *ETV6::NTRK3*, но и перестройки генов *NTRK1*, *BRAF* и *MET*, в случае типичного возраста и морфологии опухоли [1, 2]. *NTRK*-перестроенные веретеночлеточные опухоли представляют собой группу опухолей мягких тканей неопределенной линии дифференцировки, характеризующихся различными гистологическими паттернами и aberrациями генов рецепторных киназ, таких как перестройки генов семейства *NTRK* (*NTRK1/2/3*), *RET*, *MET*, *RAF1*, *ROS1*, *ALK*, *EGFR*, *ABL1*, а также перестройки или точечные мутации в гене *BRAF* [3].

Необходимо отметить, что в ряде случаев четкое отнесение на основании морфологической картины опухолей мягких тканей с перестройками генов рецепторных киназ к той или иной группе представляется затруднительным. Более того, опухоли, характеризующиеся различными морфологическими паттернами, могут развиваться в результате идентичных молекулярных событий, а также встречаться в различных возрастных группах. В связи с этим в настоящее время в научной литературе опухоли мягких тканей с перестройками генов киназ объединяют термином «мезенхимальные неоплазии с альтерациями генов киназ», подчеркивая тем самым единые патогенетические механизмы, лежащие в основе их развития [3].

Веретеночлеточные опухоли мягких тканей с перестройками рецепторных и нерецепторных киназ характеризуются вариабельностью морфологической картины, различной степенью злокачественности и довольно неспецифическим иммунопрофилем. Принципиально важным представляется распознавание данных опухолей на основании морфологических характеристик для инициации соответствующих иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-генетического тестирования в целях обнаружения лежащих в основе их развития аномалий генов киназ, выявление которых важно не только для окончательной верификации диагноза на молекулярном уровне, но и в целях возможного применения молекулярно-направленной терапии с использованием различных ингибиторов киназ [3].

Мезенхимальные новообразования с реаранжировкой гена *RET* представляют собой новую молекулярную подгруппу опухолей мягких тканей, характеризующуюся различными морфологическими паттернами, при этом в настоящее время в мировой литературе опубликованы лишь отдельные сообщения о случаях и небольших сериях пациентов с такими опухолями [4, 5].

В настоящей статье мы описываем случай пациента 3 лет с верифицированной веретеночлеточной саркомой с перестройкой гена *RET*, получавшего лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также представляем литературный обзор, посвященный роли гена *RET* в патогенезе злокачественных новообразований с акцентом на опухоли мягких тканей.

Описание клинического случая

Мальчик, 3 года, первые признаки заболевания были выявлены в возрасте 1 года, когда появилась припухлость в области правого голеностопного сустава. Амбулаторно был выставлен диагноз «гигрома правого голеностопного сустава», рекомендовано наблюдение.

В возрасте 2,5 года образование увеличилось в размерах, появились боль и хромота. В хирургическом отделении по месту жительства опухоль была удалена. Следует отметить, что предоперационная анатомическая визуализация не назначалась, а в раннем послеоперационном периоде было проведено несколько сеансов магнитотерапии.

Спустя 1,5 мес от хирургического лечения выполнен пересмотр гистологического материала в патологоанатомической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При гистологическом исследовании опухоль описывалась как состоящая из округлых, овоидных и веретеночлеточных клеток с небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы (рис. 1). Между клетками группами или разрозненно располагались зрелые адипоциты. Прослеживалось умеренное количество сосудов с гиалинизированной стенкой. Некрозов и клеточной атипии выявлено не было. Митотическая активность низкая, не более 3 фигур на 10 мм². При ИГХ-исследовании была выявлена экспрессия образования CD34, S100-клетками. Отмечалась негативная реакция с *panTRK*, *SOX10*. По представленному материалу оценка краев резекции не представлялась возможной. Таким образом, по данным гистологического и ИГХ-исследований заподозрена веретеночлеточная опухоль с перестройкой тирозинкиназного рецептора низкой степени злокачественности.

При цитогенетическом исследовании методом FISH (fluorescence in situ hybridization) перестроек генов *NTRK1* (1q23), *NTRK2* (9q21) и *NTRK3* (15q25) не обнаружено, в связи с чем материал был направлен в лабораторию молекулярной онкологии для проведения молекулярно-генетического исследования опухоли, где по результатам NGS (РНК таргетная панель) выявлен химерный транскрипт *MYH10::RET*. Таким образом, установлен диагноз *RET*-перестроенной веретеночлеточной саркомы низкой степени злокачественности.

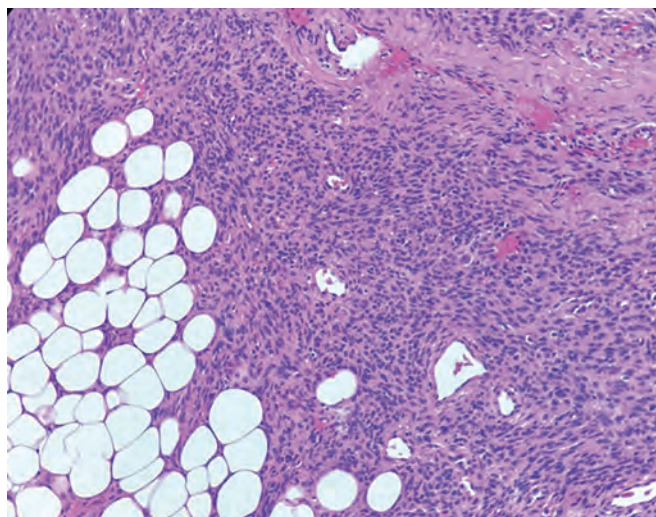


Рис. 1. Микроскопическая картина опухоли после проведения инициальной операции. Опухоль из округлых, овоидных и веретеновидных клеток с небольшим количеством цитоплазмы. Клетки располагаются плотными гиперклеточными группами в окружении умеренно миксоидной стромы и распространяются между адипоцитами в толще долек зрелой жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 1. Microscopic picture of the tumor after the initial surgery. The tumor consists of rounded, ovoid and spindle-shaped cells with a small amount of cytoplasm. The cells are arranged in dense hypercellular groups surrounded by moderately myxoid stroma and spread between adipocytes in the thickness of mature adipose tissue lobules. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

Проведено комплексное обследование пациента, на основании которого данных за поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленное метастазирование не получено, однако по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) стопы по латеральной поверхности на фоне послеоперационных изменений определялись участки накопления контрастного препарата (рис. 2). В связи с подозрением на сохранение остаточной опухоли междисциплинарный консилиум врачей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева принял решение о необходимости проведения second-look-операции.

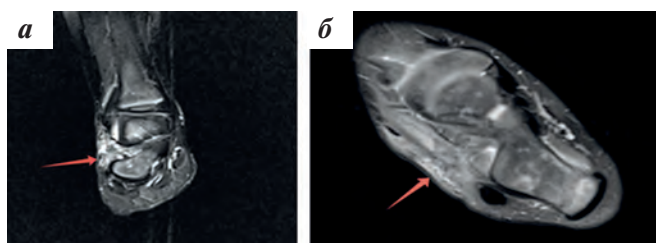


Рис. 2. МРТ мягких тканей стопы пациента, проведенного после первичного хирургического лечения: а — коронарная (фронтальная) проекция; б — аксиальная проекция. На фоне послеоперационных изменений по латеральной поверхности левой стопы определяются участки накопления контрастного препарата

Fig. 2. MRI of soft tissues of the foot of a patient performed after primary surgical treatment: а — coronal (frontal) projection; б — axial projection. On the background of postoperative changes, areas of contrast agent accumulation are determined along the lateral surface of the left foot

При проведении хирургического вмешательства доступ осуществлялся разрезом с иссечением старого рубца. При помощи электрокоагуляторов было выполнено иссечение новообразования, широко отступая по здоровым тканям, согласно разметке по МРТ.

Гистологическое исследование подтвердило наличие образования, по строению и ИГХ-характеристикам аналогичного первоначальному материалу. Коагулированный край резекции содержал неопластическую ткань (рис. 3).

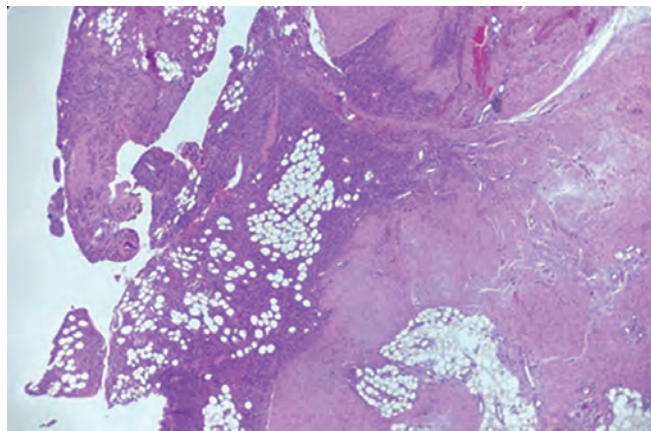


Рис. 3. Микроскопическая картина опухоли после проведения second-look-операции. Неопластическая ткань, расположенная по краю резекции опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 3. Microscopic picture of the tumor after second-look surgery. Neoplastic tissue located along the resection margin of the tumor. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

Таким образом, проведенное плановое гистологическое исследование свидетельствовало о выполнении R1-резекции. Было рекомендовано повторное проведение хирургического лечения, однако в связи с наличием карантина по инфекционному заболеванию в течение последующих 2 мес оно проведено не было. Вместе с тем по данным контрольного МРТ-исследования пораженной конечности данных за наличие остаточной опухоли не определялось. Учитывая предшествующее индолентное течение заболевания, сроки, прошедшие от оперативного вмешательства (second-look-операции) и отсутствие признаков прогрессии, от повторного хирургического лечения было решено отказаться. На текущий момент пациент находится в ремиссии заболевания в течение 24 мес от даты постановки диагноза.

Обсуждение

Ген *RET* находится на длинном плече хромосомы 10 (10q11.21) и кодирует трансмембранный рецептор, относящийся к семейству белков рецепторных тирозинкиназ. Связывание лигандов, таких как GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor, нейротрофический фактор, полученный из глиальных клеток) и других родственных белков с кодируемым рецептором стимулирует его димеризацию и активацию нижележащих сигнальных путей, которые играют роль в дифференцировке, росте, миграции и выживании клеток. Кодируемый рецептор участвует в нормальном эмбриональном развитии гемопоэтической, мочеполовой, нейроэндокринной и симпатической нервной систем, а также желудочно-кишечного тракта [6–8].

Инактивирующие мутации *RET* были выявлены примерно в 50 % семейных случаев болезни Гир-

шпрунга; доказана их связь с врожденными аномалиями почек, мочевыводящих путей и синдромом врожденной центральной гиповентиляции [8].

Онкогенная активация *RET* может происходить двумя путями: в результате герминальных или спорадических мутаций, активирующих киназный домен *RET*, или хромосомных перестроек между геном *RET* и геном-партнером, обычно содержащим домен димеризации. Оба изменения могут запускать онкогенное *RET*-лиганд-независимое фосфорилирование, приводящее к активации нисходящих каскадов трансдукции, что затем приводит к морфологической трансформации и росту опухоли [9, 10].

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования наличия соматических мутаций гена *RET*, вариаций числа копий (copy number variation, CNV), экспрессии мРНК и метилирования среди пациентов базы данных The Cancer Genome Atlas (TCGA), включающей 10 953 пациентов с 32 вариантами злокачественных новообразований [11]. Согласно полученным данным, абerrации гена *RET* встретились в 311 (3 %) случаях, среди них были обнаружены миссенс-мутации (75 %, $n = 232$), перестройки (13,5 %, $n = 42$), нонсенс-мутации (11 %, $n = 35$) и мутации со сдвигом рамки считывания (0,5 %, $n = 2$). Наиболее частыми опухолями с изменениями гена *RET* были меланома кожи и карцинома эндометрия матки. Самая высокая частота активирующих перестроек диагностировалась в случаях рака щитовидной железы. Другие виды эпителиальных опухолей с перестройками гена *RET* включали рак легкого, рак толстой и прямой кишки и рак желудка. Мутации в гене *RET* не встретились ни в одном случае папиллярной почечно-клеточной карциномы, теносиновиальной гигантоклеточной опухоли, тимомы и мезотелиомы. В 4 случаях у пациентов с феохромоцитомой и паранглиомой были обнаружены альтерации, обуславливающие лекарственную устойчивость к мультикиназным ингибиторам.

Транслокации гена *RET* могут происходить с широким спектром генов-партнеров. По данным исследования 2023 г., включающего 891 пациента с различными солидными опухолями с перестройками гена *RET*, был описан 61 новый ген-партнер. Наиболее часто встречающимися генами-партнерами являлись *KIF5B*, *CCDC6*, *NCOA4*, *TRIM24*, *ERC1*, *KIAA1468* [12]. Стоит отметить, что в данном исследовании описаны только 2 солидные опухоли мезенхимального происхождения: менингиома и лейомиосаркома (0,2 % случаев). В литературе также встречаются перестройки гена *RET* у взрослых больных при воспалительной миофибробластической опухоли легких [13] и у пациентки с саркомой грудной клетки высокой степени злокачественности [14].

Таким образом, опухоли мезенхимального происхождения с перестройками гена *RET* являются чрезвычайно редким событием. Морфологические характеристики опухолей мягких тканей, свидетельствующие в пользу веретенчатого строения

в сочетании с определенными паттернами при проведении ИГХ-исследования, служат поводом для проведения углубленного молекулярно-генетического исследования опухоли.

Согласно опубликованному в 2023 г. исследованию, проведенному в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center) среди 15 пациентов (средний возраст 13 лет) с мезенхимальными опухолями области головы и шеи, обусловленными перестройками генов киназ, последние были представлены генами *NTRK1* ($n = 6$), *NTRK3* ($n = 5$), *BRAF* ($n = 2$), *MET* ($n = 1$) и *RET* ($n = 1$) [15]. Гистологические характеристики отличались разнообразием, отсутствием корреляции с выявляемыми перестройками и варьировали от доброкачественных до высокозлокачественных опухолей. Гистологические паттерны соответствовали злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, фибросаркоме (ИФ или взрослого типа), липофиброматозоподобной невральнй опухоли и др. Экспрессия S100 и CD34 выявлялась в 71 % и 60 % наблюдений соответственно. Опираясь на разнообразие локализации, гистологической картины и биологического поведения опухоли, авторы исследования подчеркнули, что все случаи мезенхимальных опухолей у детей и молодых взрослых с пролиферацией веретенчатых клеток, образующих короткие пучки или бесструктурный рисунок, инфильтрирующих жировую клетчатку или образующих гиперклеточные солидные области с отложениями стромального коллагена и периваскулярной гиалинизацией, а также экспрессирующих S100 и CD34 (экспрессия SOX10 – негативная), должны быть подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию в целях выявления перестроек генов-киназ [15].

Кроме того, дополнительным маркером для быстрого выявления кандидатов для молекулярно-генетического тестирования может быть экспрессия CD30, что продемонстрировали в своем исследовании N. Kojima et al. в 2023 г. [16], выявив положительную экспрессию CD30 в 27 (71 %) из 38 мезенхимальных опухолей с перестройкой генов рецепторных киназ (15 из 22 опухолей – с перестройкой *NTRK*, 12 из 16 опухолей – с перестройками *BRAF*, *RAF1* или *RET*).

Необходимо отметить, что изолированно метод ИГХ в качестве клинического скринингового анализа на онкогенные изменения гена *RET* проводить не рекомендуется в связи с различием в чувствительности метода в зависимости от гена-партнера – 100 % чувствительность для *KIF5B*, но только 50 % для *NCOA4* [17], а также возможным обнаружением экспрессии *RET* в нормальных клетках (парафолликулярных С-клетках, эпителии трахеи, надпочечниках и колоректальной ткани) [8]. Кроме того, экспрессия *RET* может быть повышена при немелкоклеточном раке легкого даже в отсутствие перестроек *RET* [8].

Для выявления перестроек генов при CMT у детей наиболее часто применяются методы FISH или NGS. При этом метод FISH обладает несомненным преимуществами

шеством в скорости получения результата, однако при выявлении изменений гена *RET* невозможно оценить его патогенность, кроме того, точность результата зависит от задействованного партнера по слиянию [8]: так, внутрихромосомные перестройки обладают 100 % чувствительностью к *KIF5B* и *CCDC6*, в то время как чувствительность метода с партнером *NCOA4* составляет только 67 % [17].

Для одновременного выявления мутаций и перестроек *RET* необходимо применение ДНК-секвенирования опухоли, а в целях идентификации транскриптов перестроек *RET* — РНК-секвенирование. При опухолях мягких тканей с учетом выявления перестроек гена *RET* первостепенную роль для их идентификации имеет РНК-секвенирование.

У описанного нами пациента опухоль характеризовалась веретенноклеточной морфологией, при проведении ИГХ-исследования была отмечена экспрессия CD34 и S100 при отсутствии экспрессии SOX10. Данное сочетание морфологической картины и результатов ИГХ потребовало на первом этапе исключения перестроек генов *NTRK* путем ИГХ-исследования (негативная экспрессия *pan-TRK*) и FISH и последующего проведения РНК-секвенирования для выявления драйверного онкогенного события в генах, кодирующих тирозинкиназы, что позволило идентифицировать РНК-транскрипт *MYH10::RET*.

В настоящее время в мировой литературе опубликованы 2 исследования, описывающие серию случаев *RET*-перестроенных мезенхимальных опухолей, и демонстрирующих, что новообразования с перестройками гена *RET* имеют сходный фенотипический спектр с *NTRK*-перестроенными опухолями, проявляя фибробластическую или нейрональную дифференцировку, и охватывают широкий спектр клинических проявлений [4, 5].

В 2019 г. C.R. Antonescu et al. опубликовали анализ опухолей мезенхимального происхождения с перестройками генов киназ, однако не содержащих аномалий в генах *NTRK1/2/3*, *BRAF*, *RAF1* и *MET* [4]. Из 50 случаев таких опухолей у 6 пациентов выявлены перестройки гена *RET*, из них у 5 больных в детском возрасте (4 — у пациентов в возрасте до 1 года и у 1 ребенка в 13 лет, см. таблицу (пациенты № 1–5)). Наблюдалась разнообразная анатомическая локализация новообразований, включая нижние конечности, туловище и почки. Морфологический спектр также был весьма разнообразен, но в точности воспроизводил фенотип опухолей с перестройками генов семейства *NTRK*. У 3 детей гистологические признаки соответствовали липофиброматозоподобной невральнй опухоли, а у остальных 2 морфологическая картина напоминала ИФ. Биологическое поведение варьировало от доброкачественного до крайне злокачественного. В 2 случаях была выявлена коэкспрессия S100 и CD34, в то время как остальные имели неспецифический иммунопрофиль. По данным РНК-секвенирования перестройки *RET* включали широкий спектр генов-партнеров: *CLIP2*, *CCDC6*,

SPECC1L, *MYH10* и *NCOA4*, 2 из них были результатом внутрихромосомной транслокации, а остальные 3 — межхромосомными. Интересным представляется то, что в 1 случае у мужчины 47 лет с опухолью ягодичной области и агрессивным клиническим течением был выявлен ген-партнер *MYH10*, как и у описанного нами пациента. Ни в одном из наблюдений с липофиброматозоподобным невральным паттерном не отмечено рецидивов, в то время как у пациентов с гистологией СМТ высокой степени злокачественности ($n = 2$) наблюдалось агрессивное течение с отдаленными метастазами в легких и других внутренних органах.

J.L. Davis et al. в 2020 г. описали перестройки гена *RET* в 5 случаях веретенноклеточных новообразований у детей, из них 4 наблюдения ранее в литературе описаны не были (см. таблицу (пациенты № 6–9)) [5]. Медиана возраста пациентов составила 1 год. Опухоли были локализованы в мягких тканях и внутренних органах и представлены как небольшими бессимптомными образованиями, так и крупными, сопровождающимися болевым синдромом. В 1 случае было диагностировано наличие метастатического поражения, что подтвердило возможность агрессивного клинического течения опухолей с перестройкой *RET*. Гистологически новообразования напоминали опухоли с перестройками генов *NTRK*, состояли из мономорфных веретенообразных клеток, расположенных пучками. Важно отметить, что в 3 из 5 случаев был выявлен РНК-транскрипт *MYH10::RET*, как и у описанного нами пациента. Клиническая картина и течение варьировали от небольших образований, потенциально излечимых хирургическим методом, до нерезектабельных опухолей, требующих проведения специфической терапии. Интересным является описание пациента, получившего лечение ингибиторами тирозинкиназ: пациентка № 7 в связи с большими размерами опухоли начала получать вандетаниб, мультикиназный ингибитор тирозинкиназ *RET*, *EGFR* и *VEGFR*, однако после 4 мес терапии по данным визуализирующего исследования отмечалось увеличение опухолевого очага, в связи с чем был назначен селективный ингибитор тирозинкиназы *RET*. По представленной информации, контрольное обследование после окончания 10-го курса терапии констатировало стабилизацию размеров опухоли при минимальных проявлениях токсичности.

В литературе также встречаются единичные сообщения о выявлении перестройки гена *RET* в случае липофиброматозоподобной опухоли [18, 19], миофиброматозе [20] и миксомоподобной опухоли [15].

Хирургическое лечение является основным методом куративной терапии СМТ с перестройками генов киназ [3]. В частности, текущие рекомендации по терапии пациентов с ИФ позволяют оставить пациентов под динамическим наблюдением после выполнения хирургического вмешательства в объеме R0/R1-резекции [2]. Данная тактика была использована при лечении описанного нами пациента. Выявление остаточной опухоли по данным МРТ стало

Опубликованные случаи RET-перестроенных опухолей мягких тканей у детей и подростков (начало)
Published cases of RET-rearranged soft tissue tumors in children and adolescents (beginning)

№ пациента Patient No	Литературный источник Reference	Возраст, мес Age, months	Пол Gender	Гистологический паттерн Histological pattern	Локализация Topography	ИГХ Immunohistochemical	РНК-транскрипт RNA-transcript	Лечение Therapy	Исход, длительность наблюдения, мес Outcome, follow-up, months
1	[4]	0	Женский/ female	LPF-NT***	Стопа (3 см, глубокая) Foot (3 cm, deep)	S100 фокально, CD34 фокально S100 focal, CD34 focal	NSO44-RET	Биопсия Biopsy	Жив с опухолью, 24 Alive with tumor, 24
2	[4]	2	Мужской/ male	IFS-like**	Грудная стенка (глубокая, вовлечение костей) Chest wall (deep-seated, bone)	SMA	CLIP2-RET	R1	Жив без опухоли, 114 Alive without tumor, 114
3	[4]	1	Женский/ female	IFS/CMN*, клеточный тип Cellular type	Почка (10,5 см), метастазы в легких и центральной нервной системе Kidney (10.5 cm), lung and brain metastases		SPECC1L-RET		Нет данных No data
4	[4]	1	Женский/ female	LPF-NT***	Голеностопный сустав (1,4 см, поверхностная) Ankle (1.4 cm, superficial)	S100 фокально, CD34 диффузно S100 focal, CD34 diffuse	CCDC6-RET	R2	Жив с опухолью, 36 Alive with tumor, 36
5	[4, 5]	13 лет Женский 13 years Female		LPF-NT***	Брюшина Abdominal wall (2.9 cm, superficial)	CD34	KIAA1217-RET	R1, R0	Жив без опухоли, 26 Alive without tumor, 26
6	[5]	6	Женский/ female	IFS-like**	Таз (13 см, кости таза, ягодица, бедро) Pelvis (13 cm, pelvic bones, buttock, thigh)	S100 диффузно, CD34-негативный S100 diffuse, CD34 negative	MYH10-RET	Биопсия, химиотерапия Biopsy, chemotherapy	Жив с опухолью, 6 Alive with tumor, 6
7	[5]	8	Женский/ female	IFS-like**	Забрюшинно/параспинально (10 см) Retroperitoneal space/paraspinal (10 cm)	S100 фокально, CD34 фокально, SMA фокально S100 focal, CD34 focal, SMA focal	MYH10-RET	Биопсия Вандетаниб/селективный ингибитор RET Biopsy Vandetanib, selective RET inhibitor	Жив с опухолью, 16 Alive with tumor, 16
8	[5]	16	Мужской/ male	CMN*	Почка (10 см), метастазы в лимфоузлах, легких Kidney (10 cm), lymph nodes and lung metastases	S100 фокально, SMA диффузно S100 focal, SMA diffuse	CLIP2-RET	Резекция с лимфодиссекцией, химиотерапия для CMN/IFS Resection with lymphodissection, chemotherapy for CMN/IFS	Жив без событий, 8 Alive without events, 8
9	[5]	11 лет Мужской 11 years Male		IFS-like**	Подкожно-жировая клетчатка кисти (4,5 см) Subcutaneous fatty tissue of the hand (4.5 cm)	CD34 фокально, SMA фокально CD34 focal, SMA focal	MYH10-RET	R0	Жив без событий, 12 Alive without events, 12

Опубликованные случаи RET-перестроенных опухолей мягких тканей у детей и подростков (окончание)
Published cases of RET-rearranged soft tissue tumors in children and adolescents (end)

№ пациента Patient No	Литературный источник Reference	Возраст, мес Age, months	Пол Gender	Гистологический паттерн Histological pattern	Локализация Topography	ИГХ Immunohistochemical	РНК-транскрипт RNA-transcript	Лечение Therapy	Исход, длительность наблюдения, мес Outcome, follow-up, months
10	[20]	0	Женский/ female	Веретенноклеточная опухоль низкой степени злокачественности (миофиброма) Spindle cell tumor low-grade (myofibroma)	Пояснично-крестцовая область Lumbosacral region	SMA фокально SMA focal	MUN10-RET	Биопсия, VAC, VBL/MTX Biopsy, VAC, VBL/MTX	Жив без опухоли, 10 Alive without tumor, 10
11	[18]	36	Мужской/ male	LPF-NT***	Бедро (подкожно, 4 см) Thigh (subcutaneous, 4 cm)	S100 диффузно, CD34 фокально S100 diffuse, CD34 focal	TFG-RET	Резекция Resection	Нет данных No data
12	[15]	15 лет Мужской 15 years Male		Мухомовидная**** Mushroom-like****	Внутрикостная, основание черепа (1,3 см) Intraosseous, skull base (1.3 cm)	S100-негативная, CD34-негативная S100 negative, CD34 negative	KIF5B-RET	Нет данных No data	Нет данных No data
13	[19]	7	Мужской/ male	LPF-NT***	Шея Neck	Нет данных No data	ICL-RET	Нет данных No data	Нет данных No data
14	[21]	4	Женский/ female	IFS-like**	Нижняя конечность Lower extremity	Нет данных No data	KHDRBS1-RET	Нет данных No data	Нет данных No data
15	Собственное наблюдение Personal observation	36	Мужской/ male	IFS-like**	Стопа Foot	CD34, S100	MUN10::RET	R1	Жив без событий, 24 Alive without events, 24

Примечание. VAC – винкристин/актиномицин D/циклофосфамид; VBL/MTX – винбластин/метотрексат. Определение гистологических подкатегорий мезенхимальных опухолей с перестройками генов киназ [15]: *ИФ/CMN (врожденная мезобластическая нефрома). ПрIMITивные веретеннообразные/овальные/круглоклеточные опухоли, часто с пучковым/глычатым расположением клеток, возникающие у пациентов младше 2 лет, содержащие канонический РНК-транскрипт ETV6::NTRK3; **IFS-like – опухоль, подобная ИФ. Фенотип ИФ с альтернативными слияниями киназ, отличными от ETV6::NTRK3; ***LPH-NT – липофиброматозоподобная нейральная опухоль. Опухоль с монопоными веретеннообразными клетками, демонстрирующая ярко выраженную инфильтративную картину в прилегающей жировой ткани на периферии, частая экспрессия S100 и CD34, выраженное отложение стромального коллагена и периваскулярная гиалинизация; ****Мухомовидная – миксомоподобная опухоль. Типоцеллюлярная гиповаскулярная миксоидная опухоль со звездчатыми и веретеннообразными клетками.

Note. VAC – vincristine/actinomycin D/cyclophosphamide; VBL/MTX – vinblastine/methotrexate. Definition of histologic subcategories of mesenchymal tumors with kinase fusions [15]: *IFS – congenital mesoblastic nephroma. Primitive spindle/ovoid/round cell tumors, often with fascicular/herringbone arrangement, occurring in patients < 2 years, harboring the canonical ETV6::NTRK3 fusion; **IFS-like – infantile fibrosarcoma-like tumor. Phenotype of IFS with alternative kinase fusions other than ETV6::NTRK3; ***LPH-NT – lipofibromatosis-like neural tumor. Tumor with monotonous spindle cells showing a highly infiltrative pattern within adjacent adipose tissue at the periphery, frequent S100 and CD34-positivity, prominent stromal collagen deposit, and perivascular hyalinization; ****Mushroom-like tumor. Hypocellular hypovascular myxoid neoplasm with stellate to spindle cells.

основанием для проведения second-look-операции, в результате которой было выполнено макроскопически полное удаление опухоли, ребенок оставлен под динамическим наблюдением, несмотря на позитивные края резекции. В случае нерезектабельных и метастатических форм СМТ с перестройками генов киназ, предпочтительным является назначение специфических ингибиторов тирозинкиназ.

Если говорить о подходах к системной терапии *RET*-перестроенных опухолей, то первоначально для лечения солидных новообразований суказанным драйверным событием использовались мультикиназные ингибиторы, такие как кабозантиниб, вандетаниб и ленватиниб. Однако показатели общей частоты ответа, медианы выживаемости без прогрессирования и медианы общей выживаемости, в частности у пациентов с немелкоклеточным раком легких, оказались достаточно низкими (от 16 до 47 %, 4,9–11,6 мес и 4,9–11,6 мес соответственно), а токсичность значительной, чтобы побудить исследователей к поиску новых методов лечения [7]. Относительно недавно был разработан новый класс селективных ингибиторов *RET* (селперкатиниб и пралсетиниб), которые эффективно ингибируют *RET*-активированные опухоли (с наличием как точечных мутаций, так и перестроек гена *RET*) [7, 8]. Селперкатиниб получил ускоренное одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в мае 2020 г. для метастатической формы немелкоклеточного рака легких, распространенных и метастатических форм папиллярного рака щитовидной железы и медуллярного рака щитовидной железы с перестройкой гена *RET* на основе исследования LIBRETTO-001 [22, 23], а в мае 2022 г. был одобрен как препарат агностической терапии при *RET*-перестроенных солидных опухолях [23]. Аналогичным образом в сентябре 2020 г. прошло одобрение использования пралсетиниба для немелкоклеточного рака легких, а в декабре 2020 г. — для рака щитовидной железы (исследование ARROW) [7]. В августе 2022 г. V. Subbiah et al. опубликовали исследование, в котором изучалась эффективность пралсетиниба в отношении всех видов рака у пациентов с перестройками гена *RET* (исследование ARROW

I/II фазы). Общая частота ответа составила 57 % (группа исследования из 29 пациентов с 12 типами опухолей), позволив сделать вывод, что терапия эффективна для любых типов опухолей [24]. В октябре 2022 г. опубликованы результаты исследования LIBRETTO-001 для всех опухолей с перестройками гена *RET* вне зависимости от типа опухоли ($n = 41$), показана значимая клиническая активность с частотой объективного ответа 43,9 % [22].

Выводы

Таким образом, перестройки гена *RET*, ранее описанные при ряде солидных опухолей у взрослых, могут встречаться и в опухолях мезенхимального происхождения у детей.

RET-перестроенные опухоли мягких тканей характеризуются несколькими морфологическими паттернами, довольно неспецифическим иммунопрофилем, а также разнообразным биологическим поведением, что создает значительные трудности при диагностике и оценке прогноза этих новообразований. Клиническая картина варьирует от небольших новообразований, которые могут быть излечены путем проведения радикального хирургического лечения, до местно-инвазивных нерезектабельных, а также метастатических форм, требующих системной терапии.

Поскольку в настоящее время доступен ряд ингибиторов киназ для молекулярно-направленной терапии, в частности селективные *RET*-ингибиторы, проведение молекулярно-генетического исследования опухоли крайне важно для верификации диагноза на молекулярном уровне и определения возможности проведения молекулярно-направленной терапии в случае нерезектабельных и метастатических форм заболевания.

Необходима систематическая регистрация случаев мезенхимальных опухолей с альтерациями генов киназ для понимания взаимосвязи возраста, морфологических паттернов, степени злокачественности и типа активирующих молекулярных альтераций с течением заболевания и прогнозом, что, в свою очередь, может привести к выделению новых нозологических единиц и изменению существующей классификации опухолей мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press, 2020.
- Иванов Н.С., Панферова А.В., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Большаков Н.А., Шаманская Т.В., Друй А.Е., Качанов Д.Ю. Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом TPM3-NTRK1: описание клинического случая и обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(1):110–20. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120. [Ivanov N.S., Panferova A.V., Kononov D.M., Teleshova M.V., Bolshakov N.A., Shamanskaya T.V., Druy A.E., Kachanov D.Yu. Congenital infantile fibrosarcoma with non-canonical chimeric transcript TPM3-NTRK1: description of a clinical case and literature review. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(1):110–20. (In Russ.)].
- Davis J.L., Al-Ibraheemi A., Rudzinski E.R., Surrey L.F. Mesenchymal neoplasms with NTRK and other kinase gene alterations. *Histopathology*. 2022;80(1):4–18. doi: 10.1111/his.14443. PMID: 34958503.
- Antonescu C.R., Dickson B.C., Swanson D., Zhang L., Sung Y.S., Kao Y.C., Chang W.C., Ran L., Pappo A., Bahrami A., Chi P., Fletcher C.D. Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to Tumors With NTRK Gene Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(10):1384–91. doi: 10.1097/PAS.0000000000001297.
- Davis J.L., Vargas S.O., Rudzinski E.R., López Marti J.M., Janeway K., Forrest S., Winsnes K., Pinto N., Yang S.E., VanSandt M., Boyd T.K., Corless C.L., Liu Y.J., Surrey L.F., Harris M.H., Church A., Al-Ibraheemi A. Recurrent RET gene fusions in paediatric spindle mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2020;76(7):1032–41. doi: 10.1111/his.14082.
- Chi X., Michos O., Shakya R., Riccio P., Enomoto H., Licht J.D., Asai N., Takahashi M., Ohgami N., Kato M. Ret-dependent cell rearrangements in the Wolffian duct epithelium initiate ureteric bud morphogenesis. *Dev Cell*. 2009;17:199–209. doi: 10.1016/j.devcel.2009.07.013.
- Thein K.Z., Velcheti V., Mooers B.H.M., Wu J., Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends Cancer*. 2021;7(12):1074–88. doi: 10.1016/j.trecan.2021.07.003.
- Desilets A., Repetto M., Yang S.R., Sherman E.J., Drilon A. RET-Altered Cancers-A Tumor-Agnostic Review of Biology, Diagnosis and Targeted Therapy Activity. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4146. doi: 10.3390/cancers15164146.
- Romei C., Ciampi R., Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:192–202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11.
- Mulligan L.M. RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:173–86. doi: 10.1038/nrc3680.
- Zhou L., Li J., Zhang X., Xu Z., Yan Y., Hu K. An integrative pan cancer analysis of RET aberrations and their potential clinical implications. *Sci Rep*. 2022;12(1):13913. doi: 10.1038/s41598-022-17791-y.
- Parimi V., Tolba K., Danziger N., Kuang Z., Sun D., Lin D.I., Hiemenz M.C., Schrock A.B., Ross J.S., Oxnard G.R., Huang R.S.P. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol*. 2023;7(1):10. doi: 10.1038/s41698-023-00347-2.
- Antonescu C.R., Suurmeijer A.J., Zhang L., Sung Y.-S., Jungbluth A.A., Travis W.D., Al-Ahmadie H., Fletcher C.D.M., Alaggio R. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:957–96. doi: 10.1097/PAS.0000000000000404.
- Zhou Y., Qi C., Xiao M.Z., Cai S.L., Chen B.J. RASAL2-RET: a novel RET rearrangement in a patient with high-grade sarcoma of the chest. *Ann Oncol*. 2020;31(5):659–61. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.073.
- Xu B., Suurmeijer A.J.H., Agaram N.P., Antonescu C.R. Head and Neck Mesenchymal Tumors with Kinase Fusions: A Report of 15 Cases With Emphasis on Wide Anatomic Distribution and Diverse Histologic Appearance. *Am J Surg Pathol*. 2023;47(2):248–58. doi: 10.1097/PAS.0000000000001982.
- Kojima N., Mori T., Motoi T., Kobayashi E., Yoshida M., Yatabe Y., Ichikawa H., Kawai A., Yonemori K., Antonescu C.R., Yoshida A. Frequent CD30 Expression in an Emerging Group of Mesenchymal Tumors With NTRK, BRAF, RAF1, or RET Fusions. *Mod Pathol*. 2023;36(4):100083. doi: 10.1016/j.modpat.2022.100083.
- Yang S.R., Aypar U., Rosen E.Y., Mata D.A., Benayed R., Mullaney K., Jayakumaran G., Zhang Y., Frosina D., Drilon A. A Performance Comparison of Commonly Used Assays to Detect RET Fusions. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1316–28. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3208.
- Loong S., Lian D.W.Q., Kuick C.H., Lim T.H., Nah S.A., Wong K.P.L., Chang K.T.E. Novel TFG-RET fusion in a spindle cell tumour with S100 and CD34 coexpression. *Histopathology*. 2020;76(2):333–6. doi: 10.1111/his.13971.
- Al-Ibraheemi A., Folpe A.L., Perez-Atayde A.R., Perry K., Hofvander J., Arbajian E., Magnusson L., Nilsson J., Mertens F. Aberrant receptor tyrosine kinase signaling in lipofibromatosis: a clinicopathological and molecular genetic study of 20 cases. *Mod Pathol*. 2019;32(3):423–34. doi: 10.1038/s41379-018-0150-3.
- Rosenzweig M., Ali S.M., Wong V., Schrock A.B., Laetsch T.W., Ahrens W., Heilmann A., Morley S., Chudnovsky Y., Erlich R.L., Wang K., Stephens P.J., Ross J.S., Miller V.A., Oesterheld J. A case of advanced infantile myofibromatosis harboring a novel MYH10-RET fusion. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7). doi: 10.1002/pbc.26377.
- Church A.J., Calicchio M.L., Nardi V., Skalova A., Pinto A., Dillon D.A., Gomez-Fernandez C.R., Manoj N., Haines J.D., Stahl J.A., Dela Cruz F.S., Tannenbaum-Dvir S., Glade-Bender J.L., Kung A.L., DuBois S.G., Kozakewich H.P., Janeway K.A., Perez-Atayde A.R., Harris M.H. Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Mod Pathol*. 2018;31(3):463–73. doi: 10.1038/modpathol.2017.127.
- Subbiah V., Wolf J., Konda B., Kang H., Spira A., Weiss J., Takeda M., Ohe Y., Khan S., Ohashi K., Soldatenkova V., Szymczak S., Sullivan L., Wright J., Drilon A. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1261–73. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
- Duke E.S., Bradford D., Marcovitz M., Amatya A.K., Mishra-Kalyani P.S., Nguyen E., Price L.S.L., Fourie Zirkelbach J., Li Y., Bi Y., Kraft J., Dorff S.E., Scepura B., Stephenson M., Ojofeitimi I., Nair A., Han Y., Tezak Z., Lemery S.J., Pazdur R., Larkins E., Singh H. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Advanced RET Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2023;29(18):3573–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0459.
- Subbiah V., Cassier P.A., Siena S., Garralda E., Paz-Ares L., Garrido P., Nadal E., Vuky J., Lopes G., Kalemkerian G.P., Bowles D.W., Seetharam M., Chang J., Zhang H., Green J., Zalutskaya A., Schuler M., Fan Y., Curigliano G. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1640–5. doi: 10.1038/s41591-022-01931-y.

Статья поступила в редакцию: 22.04.2025. Принята в печать: 09.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 22.04.2025. Accepted for publication: 09.06.2025.