

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 28.03.2022
Принята к печати 15.04.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль

П.В. Краличкин¹, М.В. Телешова¹, И.В. Сидоров¹, Д.М. Коновалов¹, А.Е. Друй¹,
Н.Н. Меркулов¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.П. Троицкая², И.Е. Волкова², Т.В. Шаманская¹,
Н.В. Жуков¹, Н.В. Мякова¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

Контактная информация:

Качанов Денис Юрьевич,
д-р мед. наук, заведующий отделением
клинической онкологии, заместитель
директора Института онкологии,
радиологии и ядерной медицины
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль (ЗГНО) – редкая агрессивная мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отличающаяся высоким потенциалом злокачественности. Характерным является поражение ЖКТ с преимущественным развитием в стенке тонкой кишки. В основе развития ЗГНО лежат хромосомные транслокации t(12;22)(q13;q12) и t(2;22)(q34;q12), приводящие к формированию химерных транскриптов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* соответственно. В международной литературе представлены единичные случаи развития данного вида новообразования у детей и подростков. В настоящей статье описан случай развития метастатической формы ЗГНО у мальчика в возрасте 6 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Диагноз был подтвержден гистологически и методом высокопроизводительного секвенирования «РНК экзом», по результатам которого выявлен характерный химерный транскрипт *EWSR1-ATF1*. Описана терапия заболевания, включающая помимо применения интенсивной химиотерапии назначение с-Met/ALK-ингибитора кризотиниба с транзитным противоопухолевым эффектом. Представлен обзор литературы, описывающий клинические особенности, патогенез, дифференциальную диагностику и подходы к терапии ЗГНО.

Ключевые слова: злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль, дети, кризотиниб, химиотерапия

Краличкин П.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 142–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151

© 2022 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 28.03.2022

Accepted 15.04.2022

Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor

P.V. Kralichkin¹, M.V. Teleshova¹, I.V. Sidorov¹, D.M. Konovalov¹, A.E. Druy¹, N.N. Merkulov¹, D.G. Akhaladze¹,
A.P. Troitskaya², I.E. Volkova², T.V. Shamanskaya¹, N.V. Zhukov¹, N.V. Myakova¹, D.Yu. Kachanov¹

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

²Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl

Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET) is a rare, aggressive, highly malignant mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. It commonly arises within the gastrointestinal tract, mostly involving the small intestine. The molecular features of GNET include chromosomal translocations t(12;22)(q13;q12) and t(2;22)(q34;q12) resulting in *EWSR1-ATF1* and *EWSR1-CREB1* gene fusions, respectively. Only a few cases of GNET in children and adolescents have been described in the international literature. Here, we report a case of metastatic GNET in a 6-year-old boy. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The diagnosis was confirmed histologically and by high-throughput RNA exome sequencing which revealed the typical *EWSR1-ATF1* fusion transcript. In this article, we give the details of the patient's treatment that included intensive chemotherapy and the administration of the c-Met/ALK inhibitor crizotinib with a transient antitumor effect. We also provide a literature review describing the clinical features and pathogenesis of GNET, its differential diagnosis and treatment approaches.

Key words: malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor, children, crizotinib, chemotherapy

Kralichkin P.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 142–51.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151

Correspondence:
Denis Yu. Kachanov,
Dr. Med. Sci., Head of the Department
of Clinical Oncology, Deputy Director
of the Institute of Oncology, Radiology
and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль (ЗГНО), также известная как светлоклеточная саркомоподобная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), – редкое агрессивное новообразование мезенхимального происхождения, поражающее ЖКТ, характеризующееся частым развитием отдаленных метастазов, локальных рецидивов и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. По данным литературы, на декабрь 2021 г.

было описано 111 случаев заболевания ЗГНО [3]. Опухоль преимущественно поражает молодых взрослых (средний возраст 42 года) [4], развитие ЗГНО у детей и подростков представлено описаниями единичных случаев [5, 6]. Сложностью в диагностике ЗГНО является схожесть клинико-патоморфологических паттернов со светлоклеточной саркомой мягких тканей (ССМТ), поскольку последняя также может характеризоваться висцеральными поражениями [7],

при этом обе опухоли демонстрируют общее драйверное событие – хромосомные транслокации $t(12; 22)(q13; q12)$ и $t(2; 22)(q34; q12)$ с образованием химерных транскриптов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* соответственно [8].

Представление нового клинического случая ЗГНО имеет ценность для всего научного сообщества в связи с редкостью данной нозологии, в особенности в педиатрической популяции. В статье описывается клинический случай развития ЗГНО с подтвержденным химерным транскриптом *EWSR1-ATF1* у ребенка 6 лет с метастатическим поражением легких. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 6 лет, был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о тактике локального контроля. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е, самопроизвольные, в срок. Асфиксия в родах, обвитие пуповины вокруг шеи. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса при рождении 3900 г, рост 58 см. Из родильного дома выписан на 3-и сутки жизни. Раннее развитие без особенностей.

Заболевание дебютировало в возрасте 6 лет, когда впервые появились боли в животе, жидкий стул, снижение веса (потеря 2 кг в течение 6 мес). По месту жительства была выполнена магнитно-резонансная томография ОБП, патологии не выявлено. Через 1 мес в связи с продолжающимся абдоминальным болевым синдромом была проведена фиброгастроудоденоскопия, выявлена компрессия стенки верхней трети желудка объемным образованием. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ОБП было заподозрено объемное образование левой почки в области верхнего сегмента с неровными бугристыми контурами, зоной распада, без четкой анатомической локализации первичной опухоли. В связи с выявленной патологией, болевым синдромом, пациент был экстренно госпитализирован в отделение онкологии и гематологии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» г. Ярославля.

Проведен ряд диагностических исследований: по результатам УЗИ ОБП и почек забрюшинно слева выявлено объемное образование размерами $150 \times 140 \times 130$ мм (объем 1419 см^3), с неровными бугристыми контурами, зоной некроза в центре. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП были выявлены множественные мягкотканые очаги обоих легких (размерами до 12×8 мм), в левой половине забрюшинного

пространства на уровне тел позвонков Th10–L4 определялось образование размерами $113 \times 140 \times 120$ мм (объем 987 см^3), прилежащее к верхнему полюсу левой почки, медиальному краю селезенки, хвосту и телу поджелудочной железы, брюшному отделу аорты, чревному стволу, почечной артерии и вене, которые, в свою очередь, проходили сквозь массу опухоли (рисунки 1, 2). По данным миелограммы признаков поражения костного мозга не выявлено. Следующим этапом была проведена лапароскопическая биопсия опухоли.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и цитогенетическое исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), в ходе которых были выявлены патологические изменения, соответствующие ЗГНО, в том числе перестройка гена *EWSR1*. При морфологическом исследовании опухоль была представлена солидными, преимущественно неупорядоченными, полями клеток среднего размера эпителиоидной или веретеновидной формы с умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы и овоидными ядрами с дисперсным хроматином. При реакции Перлса выявлялись депозиты гемосидерина. При проведении ИГХ-исследования выявлена экспрессия ALKD5F3 (анти-ALK (D5F3)), SOX10 (SRV-Box транскрипционный фактор 10), Vimentin (виментин), белка S100, TLE1 (трансдуциноподобный усилитель расщепления 1), INI1 (интегразный интерфактор 1) CD57 (кластер дифференцировки 57), NKX2.2 (NK2 гомеобокс 2), CD56 (кластер дифференцировки 56) (рисунки 3–7).

Диагноз был подтвержден методом высокопроизводительного секвенирования «РНК экзом», по результатам которого выявлен химерный транскрипт *EWSR1-ATF1*. Учитывая данные анамнеза заболевания, комплексного обследования, результатов биопсии, гистологического и молекулярно-генетического исследований, установлен окончательный диагноз: ЗГНО брюшной полости и забрюшинного пространства с метастатическим поражением легких. T2bN0M1. Клиническая группа по IRS IV.

По результатам проведенных исследований в связи с отсутствием единых стандартов лечения данного гистологического типа опухоли была рекомендована инициация специфической терапии по протоколу Немецкой группы по лечению сарком мягких тканей CWS, версия 2009 г., ветвь для метастатических форм, схема CEVAIE (карбоплатин, эпирубицин, винкристин, актиномицин D, ифосфамид, этопозид) [9].

После 2 курсов ПХТ было проведено контрольное обследование – КТ ОГК и ОБП, по результатам которой отмечалось уменьшение размеров и количества очагов в легких, а также сокращение обра-

Рисунок 1

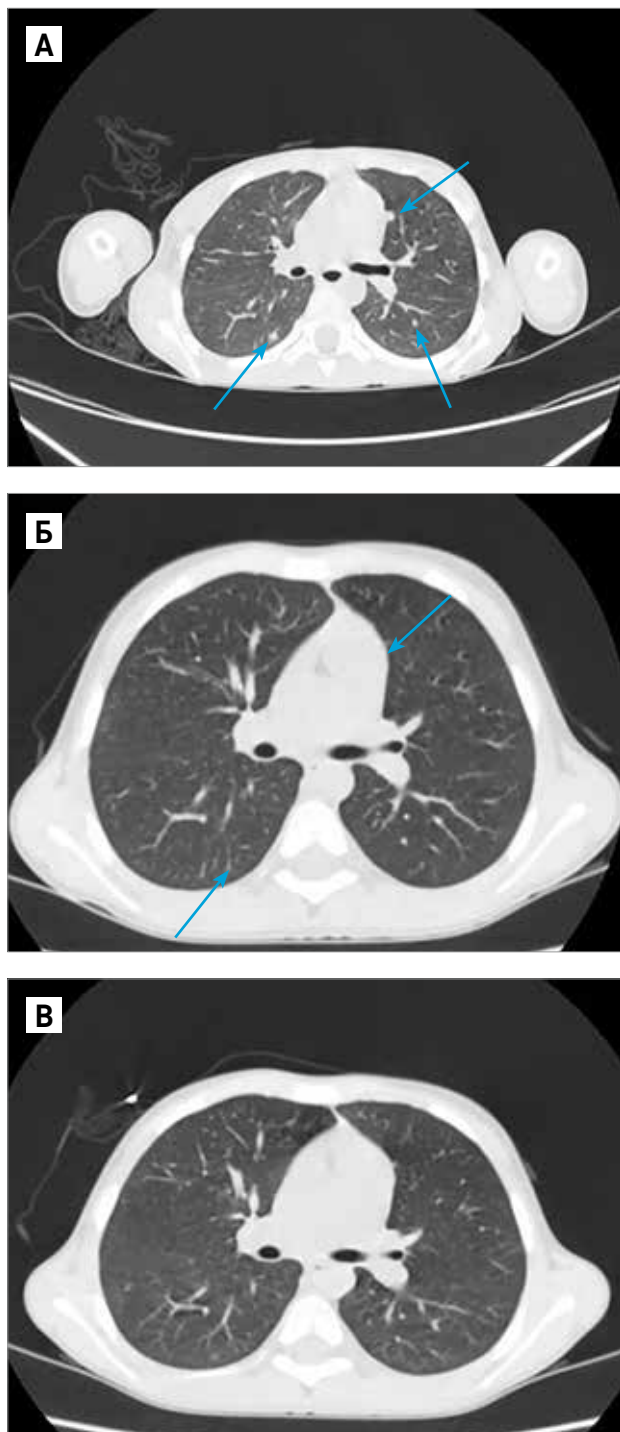
КТ ОГК с контрастным усилением, стрелками показаны очаги в паренхиме легких

А – инициальное исследование: множественные мягкотканые очаги обоих легких; Б – после 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ): уменьшение количества и размеров очагов в легких, появления «свежих» очагов не отмечено; В – после 9 курсов ПХТ на фоне приема кризотиниба: без отрицательной динамики, уменьшение количества патологических очагов

Figure 1

Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest (lesions in the lung parenchyma are indicated by arrows)

A – a baseline investigation: multiple soft-tissue lesions in both lungs; Б – after 6 courses of chemotherapy: a decrease in the size and number of the lung lesions, no signs of any new lesions; В – after 9 courses of chemotherapy and treatment with crizotinib: no signs of disease progression, a decrease in the number of the lesions

**Рисунок 2**

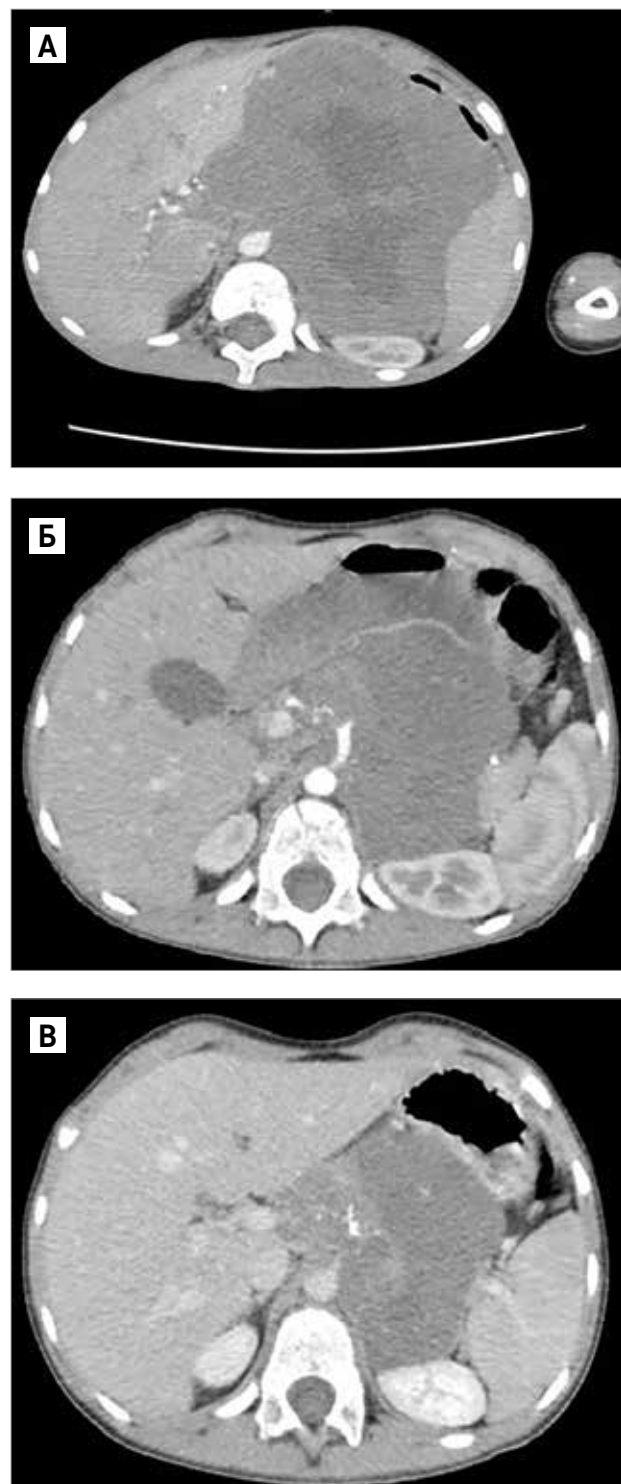
КТ ОБП с контрастным усилением

А – инициальное исследование: опухоль забрюшинного пространства слева на уровне тел позвонков Th10–L4 с вовлечением близлежащих структур, прохождением крупных сосудов в толще образования, объем 987 см³; Б – после 6 курсов ПХТ: сокращение объема опухоли на 66%; В – после 9 курсов ПХТ на фоне приема кризотиниба: сокращение объема опухоли на 73%

Figure 2

Contrast-enhanced abdominal CT

A – a baseline investigation: a retroperitoneal tumor on the left at the Th10–L4 level, containing large blood vessels and involving neighboring structures, V = 987 cm³; Б – after 6 courses of chemotherapy: a 66% reduction in the tumor volume; В – after 9 courses of chemotherapy and treatment with crizotinib: a 73% reduction in the tumor volume



зования брюшной полости на 38% (уменьшение размеров до $117 \times 88 \times 114$ мм (объем 610 см^3). Тем не менее выполнение радикального хирургического вмешательства не представлялось возможным, учитывая распространенность опухоли и вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов.

Было принято решение о продолжении ПХТ. На контрольном обследовании после 4 курсов ПХТ (КТ ОГК и ОБП) отмечено сохранение ранее выявленных очагов в легких с незначительным сокращением размеров до $85 \times 85 \times 90$ мм (объем 338 см^3), в целом сокращение составило 66% от инициального объема опухоли.

Рисунок 3

Опухоль состоит из крупных клеток с обильной оптически пустой цитоплазмой и крупными овоидными ядрами, клетки организованы в небольшие гнезда, разделенные тонкими фиброзными септами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 3

The tumor is made up of large cells with abundant empty-appearing cytoplasm and large ovoid nuclei; the cells are arranged in small nests separated by thin fibrous septa. Hematoxylin & eosin staining $\times 200$

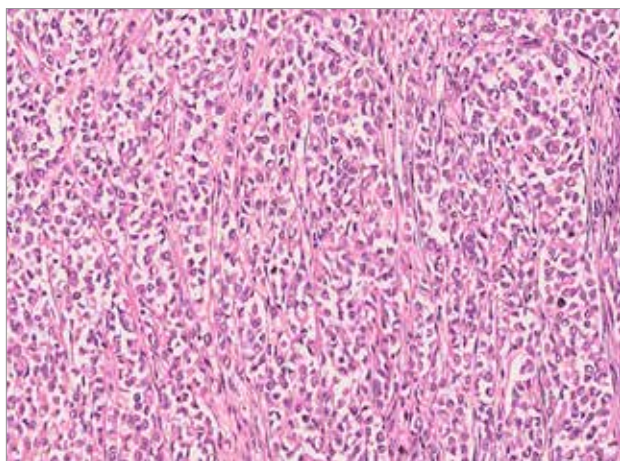


Рисунок 4

В структуре опухоли встречаются единичные гигантские многоядерные клетки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 4

There are individual multinucleated giant cells (indicated by an arrow) in the tumor. Hematoxylin & eosin staining $\times 200$

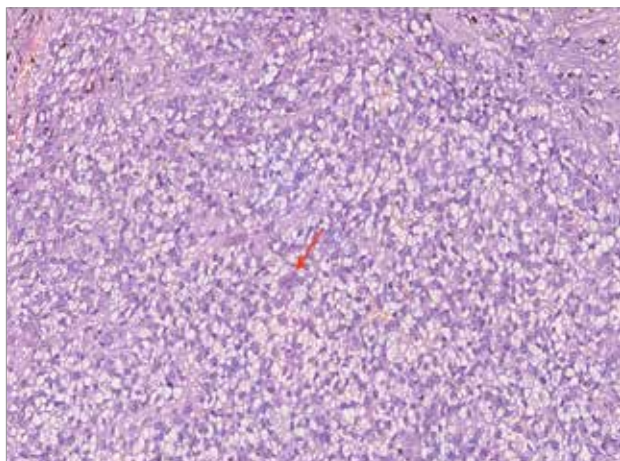


Рисунок 5

Диффузная экспрессия S100 в клетках опухоли. ИГХ-исследование, $\times 400$

Figure 5

Diffuse S100 expression in the tumor cells. Immunohistochemistry (IHC), $\times 400$

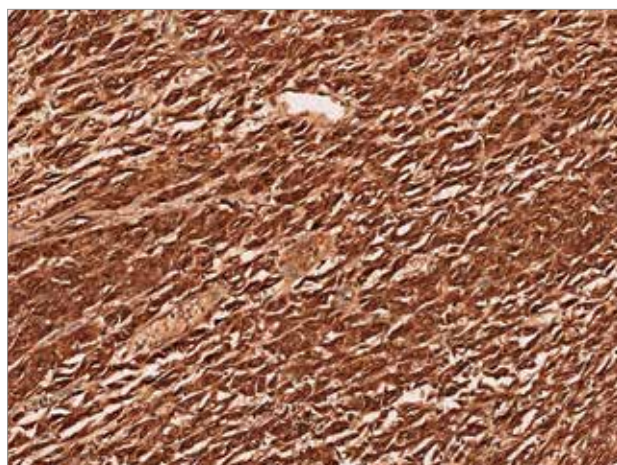


Рисунок 6

Диффузная экспрессия SOX10 в клетках опухоли. ИГХ-исследование, $\times 400$

Figure 6

Diffuse SOX10 expression in the tumor cells. IHC, $\times 400$

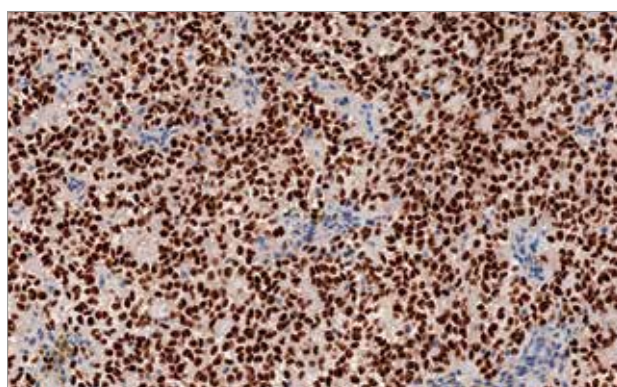
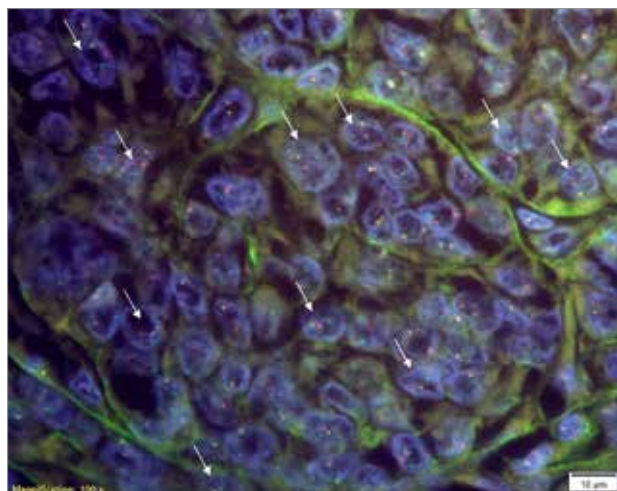


Рисунок 7

EWSR1 BA зонд. FISH, $\times 1000$. Перестройка гена *EWSR1* показана стрелками

Figure 7

The *EWSR1* BA probe. Fluorescence *in situ* hybridization, $\times 1000$. The *EWSR1* gene rearrangement is indicated by arrows



После 6 курсов ПХТ пациент был госпитализирован в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о выполнении оперативного вмешательства. Однако, принимая во внимание невозможность проведения хирургического лечения без отсутствия риска тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, резекции en bloc, от оперативного вмешательства решено отказаться.

В целях дальнейшего уменьшения опухолевой массы было принято решение о продолжении ПХТ с одновременной инициацией таргетной терапии ALK-/MET-ингибитором кризотинибом в дозе 265 мг/м²/сут перорально. Выбор кризотиниба обусловлен публикациями, свидетельствующими о его потенциальной активности у пациентов с ЗГНО [10].

После окончания 7-го курса ПХТ на фоне приема кризотиниба по результатам КТ ОГК и ОБП с контрастным усилением отмечено дальнейшее сокращение опухоли на 33% от предыдущих данных.

После 9-го курса специфической терапии на КТ ОГК и ОБП отмечалось отсутствие динамики со стороны ранее выявленных очагов в легких и размеров опухоли. Таким образом, на фоне добавления к стандартной ПХТ кризотиниба отмечен дополнительный регресс с последующей стабилизацией первичной опухоли, что потенциально могло указывать на эффективность данного препарата, однако радикальное хирургическое вмешательство по-прежнему оставалось крайне рискованным.

Следующим этапом проведена лапароскопия с биопсией опухоли. Также была выполнена торакоскопия, по результатам которой удален метастатический очаг S10 в пределах здоровых тканей левого легкого. По данным планового морфологического исследования во всех фрагментах новообразования был отмечен тотальный некроз опухолевой ткани.

Проведение лучевой терапии в качестве локального контроля не представлялось возможным ввиду радиорезистентности опухоли, а также высокой вероятности развития постлучевых осложнений, связанных с необходимостью подведения высокой суммарной очаговой дозы на большую площадь.

Принимая во внимание наличие тотального лечебного патоморфоза, что в свою очередь указывало на потенциальную химиочувствительность неопластического процесса, была продолжена специфическая терапия, согласно схеме поддерживающей терапии винорелбин/циклофосфамид, продемонстрировавшей свою активность при саркомах мягких тканей [11]. С учетом дополнительного регресса опухоли, отмеченного после добавления к стандартной терапии кризотиниба, принято решение о продолжении терапии в прежней дозе –

265 мг/м²/сут. От эскалации дозы препарата решено воздержаться в целях минимизации побочных эффектов на фоне параллельного проведения поддерживающей ПХТ. Однако, учитывая развитие тяжелого инфекционного эпизода, в дальнейшем в целях уменьшения токсичности терапии продолжен непрерывный прием кризотиниба в монорежиме с увеличением дозы до 560 мг/м²/сут. Через 2,5 мес приема кризотиниба была диагностирована системная прогрессия заболевания с поражением головного мозга, которая привела к смерти пациента. Длительность наблюдения от момента постановки диагноза составила 11 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗГНО впервые была описана E. Zambrano и соавт. в 2003 г. под названием «богатая остеокластами опухоль ЖКТ, напоминающая ССМТ» [12]. Авторами были продемонстрированы морфологические, ИГХ- и молекулярно-генетические особенности новообразования, отличающие его от наиболее частой мезенхимальной опухоли, поражающей ЖКТ, гастроинтестинальной стромальной опухоли. В последующем данный вид злокачественного новообразования описывался в международной литературе как «светлоклеточная саркомоподобная опухоль ЖКТ», что подчеркивало морфологическое сходство с ССМТ [1]. Термин ЗГНО был предложен D.L. Stockman и соавт. в 2012 г. на основе комплексного изучения ультраструктурных и ИГХ-особенностей 16 случаев заболевания [4].

По данным обзора литературы, подготовленного R. Li и соавт., описано 96 случаев заболевания ЗГНО [13]. Отмечено превалирование лиц женского пола, соотношение мужчины:женщины составило 0,7:1. Медиана возраста составила 36 (разброс 5–86) лет, из которых 6 человек были до 19 лет. Таким образом, представленный нами пациент является одним из наиболее молодых, описанных в литературе [13].

Этиология ЗГНО неизвестна [1], однако имеются сообщения о ее развитии в качестве вторичной опухоли у пациентов, получавших терапию по поводу других видов злокачественных новообразований. Так, описан случай развития ЗГНО у пациента 33 лет, перенесшего в возрасте 11 лет гепатобластому и получавшего ПХТ в составе цисплатина и доксорубина в комбинации с низкодозной лучевой терапией, которая потенциально могла способствовать возникновению ЗГНО [14]. Точная зона облучения авторам была неизвестна, но анатомическое расположение ЗГНО могло соответствовать ранее облученной области [14]. Возможная этиологическая связь с ранее проведенной лучевой терапией подчеркивается

в 2 сообщениях о развитии ЗГНО после облучения брюшной полости у пациентов с нейробластомой [15, 16], однако нельзя исключить, что авторы описывают одного и того же пациента. В сообщении J.C. Yang и соавт. ЗГНО была диагностирована у пациента в возрасте 15 лет, ранее получавшего лучевую терапию в низкой дозе (4,5 Гр) на область печени по поводу нейробластомы 4S стадии [15]. В литературе имеются описания развития опухоли также у взрослых больных, излеченных от других видов новообразований, в частности аденокарциномы желудка [17] и злокачественной меланомы кожи [18].

Клиническая картина заболевания неспецифична и характеризуется болями в животе, constипацией, эметическим синдромом, развитием асцита, однако возможно бессимптомное течение, в таком случае опухоль может быть случайно обнаружена при прохождении плановых осмотров. У некоторых пациентов наблюдаются симптомы в виде анорексии, похудения, гипертермии [1, 3, 19]. Лабораторно может выявляться анемия.

По данным обзора литературы, включающего 96 пациентов с ЗГНО, первичная локализация была представлена тонкой кишкой (67,0%), желудком (13,8%) и толстой кишкой (9,6%). Лимфатические узлы и печень являлись наиболее частой зоной метастазирования – 45,5% и 24,2% соответственно, реже наблюдалось метастазирование в легкие – 0,3% [13]. B. Chang и соавт., описавшие когорту из 19 пациентов с ЗГНО, отметили, что на момент постановки диагноза метастатическое поражение региональных лимфатических узлов отмечалось у 4 (23,5%) из 17 пациентов с известными данными, метастазы в печени – лишь у 1 (5,9%) [19].

Макроскопически размеры опухоли варьируют от 2 до 15 см (медиана 4,5 см) и представлены поражением стенки ЖКТ или эндофитными полипоидными массами, склонными к образованию изъязвлений, напоминающими собой карциному [1, 2].

Микроскопически опухоль состоит из мономорфных средних и относительно крупных овоидных или эпителиоидных клеток, которые имеют различное количество бледной эозинофильной, реже прозрачной цитоплазмы. Ядра центрально расположены, полигональные, с везикулярным хроматином. Ядрышки чаще всего маленькие и незаметные, хотя иногда встречаются макронуклеолы [1]. Архитектурно клетки чаще всего располагаются в виде диффузных пластов, однако без хорошо сформированных гнезд, которые являются более типичными для ССМТ [1]. Характерной особенностью ЗГНО является наличие многоядерных гигантских остеокластоподобных клеток, которые определяются примерно в половине случаев [1, 2, 12].

Как уже отмечалось выше, ЗГНО морфологически напоминает ССМТ, однако проведение ИГХ-иссле-

дования позволяет верифицировать окончательный диагноз. ИГХ-профиль в сравнении с ССМТ имеет ключевые отличительные черты: так, для ЗГНО характерна экспрессия белка S100 в сочетании с отсутствием специфичных меланоцитарных маркеров, таких как HMB-45, мелан-А, тирозиназа и транскрипционный фактор микроофтальмии [1]. Экспрессия опухолевыми клетками последних, напротив, является характерной чертой ССМТ [8]. Виментин выявляется в 100% случаев. Имеются данные об экспрессии ЗГНО нейроэндокринных маркеров. D.L. Stockman и соавт. на когорте из 16 пациентов с ЗГНО продемонстрировали 100% экспрессию опухолевыми клетками SOX10, другие нейрональные и нейроэндокринные маркеры характеризовались более вариабельной экспрессией: CD56 – 70%, синаптофизин – 56%, NB84 – 50%, нейрон-специфическая енолаза – 45% [4]. Маркеры CD117, DOG-1, CD34, встречающиеся в гастроинтестинальной стромальной опухоли, не экспрессируются, также отсутствует экспрессия десмина, гладкомышечного актина, цитокератина AE1/AE3 и CD99 [1, 4]. Экспрессия Ki-67 (MIB-1) обычно низкая, в диапазоне от 22 до 33% [4]. Многоядерные гигантские остеокластоподобные клетки являются CD68-позитивными. В настоящее время высказывается предположение, что ЗГНО развивается из гастроинтестинальных нейроэктодермальных клеток-предшественников [19].

Дифференциальный диагноз ЗГНО необходимо проводить с целым рядом новообразований, которые поражают ЖКТ, включая аденокарциному, гастроинтестинальную стромальную опухоль, лейомиосаркому, нейроэндокринные опухоли и лимфомы [1]. Принимая во внимание гистологическую картину, дифференциально-диагностический ряд должен быть дополнен ССМТ, метастатической меланомой, синовиальной саркомой, злокачественной периваскулярной эпителиоидноклеточной опухолью, гранулярно-клеточной опухолью, эпителиоидным вариантом злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, светлоклеточной карциномой почки и яичников [1].

Молекулярно-генетические изменения, характерные для ЗГНО, впервые описали E. Zambrano и соавт. в 2003 г., выполнив цитогенетический анализ 1 из 6 случаев и выявив кариотип 46,XX t(12;22)(q13;q12) [12]. В 2006 г. C. Antonescu и соавт. сообщили, что во всех 3 случаях ЗГНО были выявлены транслокации с участием хромосом 22 и 2, что приводило к слиянию генов *EWSR1* и *CREB1* [20]. D.L. Stockman и соавт. изучили 14 случаев ЗГНО, используя FISH. Перестройки гена *EWSR1* были выявлены в 12 случаях, при этом в качестве гена-партнера были идентифицированы *ATF1* ($n = 6$, 45%) и

CREB1 ($n = 3$, 23%), в 2 случаях их перестройки не определялись [4].

Следует подчеркнуть, что аналогичные РНК-транскрипты *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* являются типичными для ССМТ, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики между 2 новообразованиями [8]. Таким образом, и ССМТ, и ЗГНО входят в спектр новообразований, характеризующихся формированием химерных генов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1*, к которым также относятся ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, гиалинизирующая светлоклеточная карцинома слюнной железы, первичная легочная миксоидная саркома и миоэпителиальная карцинома мягких тканей [21] (таблица). Представленные данные указывают на то, что для верификации диагноза на молекулярном уровне недостаточно проведения только FISH с оценкой перестройки гена *EWSR1*, а необходима идентификация гена-партнера для сужения дифференциально-диагностического ряда [22].

В международной литературе обсуждается вопрос о том, рассматривать ли ЗГНО и ССМТ как две отдельные нозологические единицы или как один вид опухоли, характеризующийся различной степенью дифференцировки, на основе отсутствия (ЗГНО) или наличия (ССМТ) экспрессии меланоцитарных маркеров [2, 7]. С. Green и соавт. проанализировали описанные в литературе случаи ССМТ с поражением ЖКТ ($n = 13$) и ЗГНО ($n = 58$). Проведенный ими сравнительный анализ показал, что ЗГНО характеризовалась более ранним возрастом клинической презентации (33 года против 57 лет при ССМТ с поражением ЖКТ, $p < 0,01$) и сопоставимым распределением по полу в отличие от ССМТ с поражением ЖКТ, при которой отмечалось значительное преобладание мужчин (84,6%). Различий в локализации поражения, частоте выявления перестроек гена *EWSR1* отмечено не было. Интересным является то, что при ССМТ с поражением ЖКТ не был описан ген *CREB1* в качестве гена-партнера *EWSR1* в отличие от ЗГНО [7].

Помимо помощи в диагностике перестройка генов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* при ЗГНО может дать понимание патогенеза этих новообразований, в частности показано, что данные химерные транскрипты активируют сигнальный путь MET, что потенциально может использоваться в терапевтических целях [10].

Опухоль у описанного нами пациента характеризовалась типичной гистологической картиной, включающей гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки, ИГХ-профилем с отсутствием экспрессии меланоцитарных маркеров. Кроме этого, диагноз ЗГНО был подтвержден на молекулярном уровне путем выявления РНК-транскрипта *EWSR1-ATF1*, что в последующем повлияло на выбор

тирозинкиназного ингибитора, обладающего воздействием на сигнальный путь MET.

Методом выбора в терапии ЗГНО является радикальное удаление опухоли с диссекцией регионарных лимфатических узлов. Влияние адъювантной терапии на снижение риска развития рецидивов заболевания до настоящего времени четко не показано, в связи с этим большинство пациентов после проведения хирургического лечения остаются под динамическим наблюдением [22]. Следует также отметить, что ЗГНО по аналогии с ССМТ рассматривается как химиорезистентная опухоль [22]. В международной литературе описано применение большого количества комбинаций цитостатических препаратов, включая доксорубицин или эпирубицин и ифосфамид, доксорубицин и дакарбазин, дакарбазин и цисплатин, винкристин, доксорубицин и циклофосфамид, тем не менее данные сообщения не позволяют подтвердить обоснованность и целесообразность проведения ПХТ [3]. Подробный анализ метастатических форм ЗГНО и применения ПХТ представлен в статье Т. Kandler и соавт. [3]. Кроме того, авторы провели углубленный анализ 20 ЗГНО, используя технологию высокопроизводительного секвенирования ДНК и РНК, показавший, что ЗГНО характеризуются стабильным геномом. По одному случаю приходилось на гомозиготную потерю *CDKN2A/B* и мутации в генах *ASXL1*, *BCOR*, *BCORL1*, *CREBBP*, *ECT2L*, *MAGI2*, *TP53*, *SETD2* и *RARA*. Опухоли характеризовались низкой мутационной нагрузкой (медиана 1,25 мутации на мегабазу) и отсутствием микросателлитной нестабильности как маркеров эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [3].

Данные о проведении адъювантной лучевой терапии и ее эффективности отсутствуют [19], что, по-видимому, связано со сложной анатомической локализацией опухоли. При рецидиве заболевания повторная радикальная хирургическая резекция, включая удаление метастатических очагов, может способствовать увеличению времени до прогрессирования [3]. В настоящее время отсутствуют литературные данные о применении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) при метастазах в пределах брюшной полости, что теоретически может улучшить выживаемость пациентов с ЗГНО [3]. Однако показано, что при метастазах в печени может применяться технология радиочастотной абляции [3].

В литературе представлены единичные сообщения о пациентах, которым проводилась молекулярно-направленная терапия, чаще всего с применением мультикиназных ингибиторов. V. Subbiah и соавт. описали пациента с рецидивом заболевания и наличием костных и печеночных метастазов, у которого назначение комбинации MET-/ALK-ингибитора

Таблица

Характеристика новообразований с РНК-транскриптами *EWSR1–CREB1* и *EWSR1–ATF1*. Адаптировано из [21]

Table

Characteristics of tumors with *EWSR1–CREB1* and *EWSR1–ATF1* RNA transcripts. Adapted from [21]

Опухоль Tumor	Локализация Location	Гистологическая картина Histology	ИГХ-картина Immunohistochemistry	Генетическая перестройка Genetic Rearrangement
Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома Angiomatoid fibrous histiocytoma	Конечности, обычно поверхностная локализация. Более редкие локализации включают легкие, средостение, забрюшинное пространство, головной мозг, кости, яичники и вульву Extremities, usually superficially. More rarely, it can be located in the lungs, mediastinum, retroperitoneum, brain, bones, ovaries or vulva	Нодулярный паттерн. Характерны фиброзная псевдокапсула и лимфоплазмацитарная манжетка. Пласты овоидных или веретеновидных клеток A nodular pattern. Typical features include a fibrous pseudocapsule and a lymphoplasmacytic cuff. Layers of ovoid or spindle-shaped cells	50% опухолей положительны к десмину. Также возможна экспрессия EMA, CD99 и CD68. Отрицательные реакции с миогенином и MyoD1 50% of tumors are desmin-positive. EMA, CD99 and CD68 expression can also be observed. Tumors are negative for myogenin and MyoD1	<i>EWSR1–CREB1</i> (преимущественно), <i>EWSR1–ATF1</i> (часто при необычной локализации), <i>FUS–ATF1</i> (<i>EWSR1–CREB1</i> (predominantly), <i>EWSR1–ATF1</i> (often discovered in cases of unusual tumor location), <i>FUS–ATF1</i>
CCMT Clear-cell sarcoma of soft tissue	Глубокие мягкие ткани конечностей, особенно стопы, голени Deep soft tissues of the extremities, particularly, in the feet, lower legs	Однородные овоидные или веретеновидные клетки со светлой или зернистой цитоплазмой, формирующие органоидные или гнездовые паттерны, окруженные тонкими фиброзными септами Uniform ovoid or spindle-shaped cells with clear or granular cytoplasm, arranged in organoid or nesting patterns, surrounded by thin fibrous septa	Диффузная экспрессия белка S100, HMB45, MelanA и MiTF в большинстве случаев. Положительные реакции с нейрональными или нейроэндокринными маркерами в части случаев Diffuse expression of S100, HMB45, MelanA and MiTF in the majority of cases. Sometimes, positive reactions for neuronal or neuroendocrine markers can be registered	<i>EWSR1–ATF1</i> (преимущественно), <i>EWSR1–CREB1</i> (в незначительной части) (<i>EWSR1–ATF1</i> (predominantly), <i>EWSR1–CREB1</i> (in a small number of cases)
ЗГНО Gastrointestinal neuroectodermal tumor	Стенка тонкой кишки, желудка и толстой кишки The wall of the small intestine, stomach and large intestine	Мономорфные округлые или овоидные клетки со светлой или эозинофильной цитоплазмой, образующие пласты, альвеолярные или папиллярные паттерны. Различное количество остеокластоподобных гигантских клеток Monomorphic round or ovoid cells with clear or eosinophilic cytoplasm, arranged in layers, alveolar or papillary patterns. Variable numbers of osteoclast-like giant cells	Диффузная экспрессия белка S100, но отрицательные реакции с HMB45 и MelanA Diffuse expression of the S100 protein, negativity for HMB45 and MelanA	<i>EWSR1–CREB1</i> , <i>EWSR1–ATF1</i>
Первичная легочная миксоидная саркома Primary pulmonary myxoid sarcoma	Легкие, большинство опухолей имеют эндобронхиальный компонент Lungs, the majority of tumors have an endobronchial component	Ретикулярный паттерн тяжа или трабекулы из клеток в миксоидном матриксе. Клетки обычно однородные, но могут иметь различную атипию, а также демонстрировать фокальный или преимущественный солидный паттерн A reticular pattern of cords or trabeculae of cells in a myxoid matrix. Cells are usually uniform but can present with varying degree of atypia, demonstrating focal or predominantly solid pattern	Положительная экспрессия только виментина и иногда очагово EMA. Отрицательная реакция с белком S100, миелоидными маркерами, кератинами и нейроэндокринными маркерами Tumors are positive only for vimentin and sometimes focally positive for EMA; negative for the S100 protein, myeloid markers, keratins and neuroendocrine markers	<i>EWSR1–CREB1</i>
Гиалинизирующая светлоклеточная карцинома Hyalinizing clear cell carcinoma	Малые слюнные железы ротовой полости Minor salivary glands in the mouth	Инфильтративные трабекулы, тяжи или гнезда мономорфных клеток, богатых гликогеном, со светлой или эозинофильной зернистой цитоплазмой, окруженной гиалинизированными полосами с очагами миксогиалиновой стромы. Возможна незначительная клеточная атипия Infiltrative trabeculae, cords or nests of monomorphic glycogen-rich cells with clear or eosinophilic granular cytoplasm surrounded by hyalinized bands with foci of myxohyaline stroma. Some mild cellular atypia may be present	Экспрессия цитокератинов и EMA. Отрицательные реакции с актином, кальпонином и белком S100 Expression of cytokeratins and EMA. Negativity for actin, calponin, and the S100 protein	<i>EWSR1–ATF1</i>
Миоэпителиальные опухоли мягких тканей Myoepithelial tumors of soft tissues	Область малого таза Lesser pelvis	Эпителиоидные, овоидные, фокально веретеновидные клетки. Трабекулярный паттерн. Хондромиксоидная строма Epithelioid, ovoid, focally spindle-shaped cells. A trabecular pattern. Chondromyxoid stroma	Экспрессия белка S100, EMA фокально (другие маркеры миоэпителиальной дифференцировки, такие как панцитокератин, альфа-гладкомышечный актин, кальпонин, p63, GFAP, положительные) Expression of the S100 protein, focal expression of EMA (positivity for other markers of myoepithelial differentiation, such as pan-cytokeratin, alpha-smooth muscle actin, calponin, p63, GFAP)	<i>EWSR1–ATF1</i>

кризотиниба и мультикиназного ингибитора пазопаниба позволило достигнуть частичного ответа и стойкого улучшения состояния на протяжении 2 лет без значимой токсичности терапии [10]. Данный случай наряду с указанием на потенциальную активность кризотиниба у пациентов с ССМТ [23] явился основанием для назначения данного препарата нашему больному. Р. Wolak и соавт. описали клинический случай пациента 12 лет с ЗГНО, которому был назначен пазопаниб после прогрессирования на фоне нескольких линий интенсивной цикловой ПХТ без значимого влияния на течение заболевания. Пациент погиб через 1,5 года от момента постановки диагноза [5]. Имеются сообщения о достижении частичного ответа и стабилизации у 2 пациентов на фоне терапии ингибитором рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR2) апатинибом и частичного ответа при приеме анлотиниба, обладающего активностью в отношении VEGFR2 и VEGFR3 [19]. Тем не менее единичный характер сообщений не позволяет сделать окончательные выводы об эффективности данных препаратов.

В описанном нами случае оценка эффективности кризотиниба также представляется затруднительной, поскольку препарат был назначен на фоне уже проводимой интенсивной ПХТ. Тем не менее, на наш взгляд, добавление кризотиниба позволило добиться дополнительного регресса опухоли, что было подтверждено данными КТ. Более того, гистологическое исследование биоптатов как первичной опухоли, так и метастатического очага в легком, продемонстрировало тотальный некроз опухолевой ткани, что свидетельствовало о чувствительности ЗГНО у нашего пациента к проводимому лечению, однако оценить вклад каждого из компонентов системной терапии (цитостатические препараты и тирозинкиназный ингибитор кризотиниб) не представляется возможным. Необходимо также отметить, что достигнутый патоморфологический ответ не транслировался в улучшение отдаленного прогноза и прогрессия была отмечена в ранние сроки после завершения интенсивной терапии, несмотря на прием кризотиниба.

Представленный нами случай иллюстрирует агрессивное течение ЗГНО, которое показано и другими исследователями. ЗГНО характеризуется высокой частотой развития рецидивов заболевания с поражением региональных лимфатических узлов, печени, реже других органов и систем и, как следствие, неблагоприятным прогнозом [1, 22]. По данным обзора R. Li и соавт., включающего 96 клинических случаев ЗГНО, общая выживаемость варьировала от 0,69 до 161 мес с медианой 61 мес при медиане наблюдения за описанными пациентами 18 мес [13].

Выживаемость без болезни колебалась от 1 до 109 мес с медианой 10 мес, медиана времени до появления первых метастазов составила 12 мес, у более 80% пациентов метастазы развились в течение первых 2 лет наблюдения [13]. По данным В. Chang и соавт., из 15 пациентов с известным катамнезом у 7 (46,7%) отмечено развитие отдаленных метастазов, преимущественно в печени, со средним временным интервалом от момента первичной операции, равным 13,3 (разброс 4–27) мес. Только 2 (13,3%) пациента умерли в сроки 36 и 61 мес, 5 (33,3%) – живы с опухолью, 8 (53,3%) – живы со средним периодом наблюдения за последними, составляющим 24,9 (разброс 3–63) мес [19]. Авторы связывают лучшие результаты с применением адъювантной терапии, включая таргетную терапию и ПХТ у ряда пациентов. Тем не менее метаанализ опубликованных случаев не подтвердил влияние адъювантной терапии на показатели общей выживаемости и выживаемости без болезни [13]. Кроме того, в настоящее время нет надежных биомаркеров, которые могли бы коррелировать с поведением опухоли, а также являться маркерами ответа на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из результатов проведенного литературного обзора и описанного клинического случая, можно сделать вывод, что ЗГНО – очень редкое, агрессивное новообразование с высокой частотой местных рецидивов и отдаленного метастазирования, приводящее к быстрому летальному исходу от прогрессии заболевания у большинства пациентов. Верификация диагноза требует обязательного подтверждения в референсной лаборатории с проведением гистологического, ИГХ- и молекулярно-генетического исследований. Особенности, которые позволяют дифференцировать ЗГНО от других неопластических процессов, поражающих ЖКТ, включают выявление эпителиоидных или веретенообразных клеток, гигантских остеокластоподобных клеток, отсутствие реактивности к меланоцитарным маркерам, положительные ИГХ- и ультраструктурные маркеры нейроэктодермальной дифференцировки и идентификацию характерных РНК-транскриптов *EWSR1-CREB1* или *EWSR1-ATF1*.

Хирургическое лечение при ЗГНО является стандартом терапии. Необходимы дополнительные исследования, направленные на оценку эффективности как классических цитостатических препаратов, так и препаратов молекулярно-направленной терапии, назначаемых в неоадъювантном и адъювантном режимах.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kralichkin P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

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

Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

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

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

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

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

Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Wang J., Thway K. Clear Cell Sarcoma-like Tumor of the Gastrointestinal Tract: An Evolving Entity. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (3): 407–12.
- Miettinen M., Sciort R., Tsui W.M. Gastrointestinal clear cell sarcoma/ malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. WHO classification of tumours. 5th edition. Digestive System Tumours. Lyon (France). International Agency for Research on Cancer; 2019. P. 494–496.
- Kandler T., Cortez E., Clinton L., Hemmerich A., Ahmed O., Wong R., et al. A Case Series of Metastatic Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumors and Comprehensive Genomic Profiling Analysis of 20 Cases. *Curr Oncol* 2022; 29 (2): 1279–97. DOI: 10.3390/curroncol29020109
- Stockman D.L., Miettinen M., Suster S., Spagnolo D., Dominguez-Malagon H., Hornick J.L., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (6): 857–68. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824644ac
- Wolak P., Winciewicz A., Czauderna P., Spatek M., Kruczek A., Urbaniak-Wasik S., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract) of the small intestine in a 12-year-old boy. *Dev Period Med* 2018; 22 (4): 358–63.
- Alayouf M.J., Alratroot J.A., ElSharkawy T., Shawarby M.A., Al Hamad M.A., Hashem T.M., Alsayyah A. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2017; 12 (1): 29. DOI: 10.1186/s13000-017-0620-9
- Green C., Spagnolo D.V., Robbins P.D., Fermoye S., Wong D.D. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract and malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour: distinct or related entities? A review. *Pathology* 2018; 50 (5): 490–8. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.05.001
- Fritchie K.J., van de Rijn M. Clear cell sarcoma of soft tissue. In book WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020. Pp. 300–302.
- Klingebiel T., Boos J., Beske F., Hallmen E., Int-Veen C., Dantonello T., et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 739–45. DOI: 10.1002/pbc.21494
- Subbiah V., Holmes O., Gowen K., Spritz D., Amini B., Wang W.L., et al. Activity of c-Met/ALK Inhibitor Crizotinib and Multi-Kinase VEGF Inhibitor Pazopanib in Metastatic Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor Harboring *EWSR1-CREB1* Fusion. *Oncology* 2016; 91 (6): 348–53. DOI: 10.1159/000449204
- Bisogno G., De Salvo G.L., Bergeron C., Gallego Melcón S., Merks J.H., Kelsey A., et al. European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (11): 1566–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30617-5
- Zambrano E., Reyes-Mugica M., Franchi A., Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol* 2003; 11 (2): 75–81. DOI: 10.1177/106689690301100202
- Li R., Cao J., Chen L., Cui F., Chen S., Feng Z., Li N. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumors: Clinicopathological and Prognostic Features of 96 Patients. *Oncotargets Ther* 2020; 13: 9731–40. DOI: 10.2147/OTT.S275633
- Thway K., Judson I., Fisher C. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract, presenting as a second malignancy after childhood hepatoblastoma. *Case Rep Med* 2014; 2014: 984369. DOI: 10.1155/2014/984369
- Yang J.C., Chou A.J., Oeffinger K.C., La Quaglia M.P., Wolden S.L. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract after very low-dose therapeutic radiation therapy: a case report. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (10): 1943–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.014
- Balkaransingh P., Saad S.A., Govil S.C., Thind P.K., Ballance C.M., Weiss A.R. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract presenting as a second malignant neoplasm following neuroblastoma in infancy. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (3): 481–2. DOI: 10.1002/pbc.23330
- Zhan M.N., Yu J., Luo R.K., Hou Y.Y. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor, presenting as a second malignancy after gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10 (6): 1144–50. DOI: 10.21037/jgo.2019.08.04
- Yagi T., Nagata S., Yamamoto T., Wakamatsu T., Imura Y., Tamiya H., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor with BRAF mutation and a history of malignant melanoma: A case report. *Mol Clin Oncol* 2021; 14 (2): 23. DOI: 10.3892/mco.2020.2185
- Chang B., Yu L., Guo W.W., Sheng W.Q., Wang L., Lao L., et al. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 19 Cases. *Am J Surg Pathol* 2020; 44 (4): 456–66. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001396
- Antonescu C.R., Nafa K., Segal N.H., Dal Cin P., Ladanyi M. *EWS-CREB1*: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma—association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (18): 5356–62. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2811
- Thway K., Fisher C. Tumors with *EWSR1-CREB1* and *EWSR1-ATF1* fusions: the current status. *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (7): e1–11. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825485c5
- Libertini M., Thway K., Noujaim J., Puls F., Messiou C., Fisher C., Jones R.L. Clear Cell Sarcoma-like Tumor of the Gastrointestinal Tract: Clinical Outcome and Pathologic Features of a Molecularly Characterized Tertiary Center Case Series. *Anticancer Res* 2018; 38 (3): 1479–83. DOI: 10.21873/anticancer.12374
- Schöffski P., Wozniak A., Stacchiotti S., Rutkowski P., Blay J.Y., Lindner L.H., et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 "CREATE". *Ann Oncol* 2017; 28 (12): 3000–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx527