DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-1-24-31

CC BY 4.0

Молекулярно-биологические и диагностические особенности саркомы Юинга и группы недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей костей и мягких тканей

К.Ю. Синиченкова, В.Ю. Рощин, А.Е. Друй

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Ксения Юрьевна Синиченкова *ksinichenkova@gmail.com*

Саркома Юинга – высокозлокачественная мелкокруглоклеточная опухоль, обладающая уникальной перестройкой гена *EWSR1 (FUS)* с генами-партнерами семейства *ETS*. Опухоли, обладающие морфологическими характеристиками саркомы Юинга, но не имеющие патогномоничной перестройки, входят в группу недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей костей и мягких тканей, куда также относятся саркомы с перестройкой генов *CIC*, *BCOR*, *EWSR1 (FUS)* с другими генами, не являющимися членами семейства *ETS*. Ниже будут изложены клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности данных групп злокачественных новообразований.

Ключевые слова: саркома Юинга, недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы, *EWSR1*, *FUS*, *CIC-DUX4*, *BCOR-CCNB3*, недифференцированные саркомы

Для цитирования: Синиченкова К.Ю., Рощин В.Ю., Друй А.Е. Молекулярно-биологические и диагностические особенности саркомы Юинга и группы недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей костей и мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(1):24–31. DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-1-24-31

MOLECULAR, BIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF EWING SARCOMA AND UNDIFFERENTIATED SMALL ROUND CELL SARCOMAS OF BONE AND SOFT TISSUE

K.Y. Sinichenkova, V.Y. Roschin, A.E. Druy

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healh of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Ksenia Yurievna Sinichenkova *kseniya.sinichenkova@fccho-moscow.ru*

Ewing's sarcoma is a highly malignant small round cell tumor with a unique rearrangement of the *EWSR1 (FUS)* gene with partners genes of *ETS* family. Tumors with Ewing's sarcoma morphological features lacking without specific *EWSR1* rearrangement called undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue. This group includes: sarcomas with *CIC* gene rearrangement, sarcomas with *BCOR* gene rearrangement and sarcomas with *EWSR1 (FUS)* gene rearrangement with non-*ETS* gene-partner. Clinical, morphological and molecular genetic characteristics of these groups of tumors will be described below

Key words: Ewing sarcoma, undifferentiated small round cell sarcomas, *EWSR1, FUS, CIC-DUX4, BCOR-CCNB3*, undifferentiated sarcomas

For citation: Sinichenkova K.Y., Roschin V.Y., Druy A.E. Molecular, biological and diagnostic features of Ewing sarcoma and undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(1):24–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2021-13-1-24-31

Введение

С момента открытия Джеймсом Юингом высокозлокачественной мелкокруглоклеточной опухоли, позднее названной саркомой Юинга (СЮ), и до настоящего времени произошло большое количество исследований, приблизивших к пониманию биологического происхождения данного новообразования. Обнаружение специфической транслокации t (11;22) (q24; q12) позволило

сделать вывод о едином происхождении и объединить считавшиеся ранее разными опухолями СЮ, периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль (ПНЭО), опухоль Аскина и нейроэпителиому в одну группу – опухоли семейства СЮ [1]. В дальнейшем данная нозологическая группа продолжает подвергаться изменениям благодаря выявлению новых генетических маркеров. Сегодня, согласно классификации ВОЗ опухолей мягких тканей и костей, выделяют группу злокачественных новообразований, схожих между собой по морфологическим характеристикам, но существенно отличающихся по генетическому профилю и клиническому течению. Группа, которая ранее обозначалась как опухоли семейства СЮ, в настоящее время называется «недифференцированные мелкокруглоклеточные опухоли костей и мягких тканей» [2]. Ниже будут охарактеризованы ее представители, а также их морфологические, молекулярно-биологические и клинические различия.

Саркома Юинга является опухолью высокой степени злокачественности (grade 4) и поражает преимущественно костную ткань, а также мягкие ткани, окружающие кость. Однако в редких случаях данное злокачественное новообразование может возникать в любой локализации [3]. В литературе описано первичное поражение кожи, кишечника, легких, головного мозга и других органов [4–7]. Результаты лечения при локализованной форме заболевания в настоящее время обнадеживают. Общая 5-летняя выживаемость пациентов достигает 70 %, однако для больных с отдаленными метастазами этот показатель существенно ниже [8]. При рецидивирующем течении СЮ прогноз крайне неблагоприятный: 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 20 %, а стандартных и эффективных схем терапии рецидивов не существует [9].

Для постановки диагноза СЮ наряду с определением характерной морфологической картины опухоли необходимо выявить специфический генетический маркер, к которому относится реаранжировка гена *EWSR1* с генами-партнерами семейства *ETS*. Молекулярные методы диагностики особенно незаменимы в случаях с неоднозначным гистологическим строением и иммунофенотипом опухоли, что свойственно группе недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей (НМО).

Биология саркомы Юинга и представителей группы недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей мягких тканей и костей

Известно, что при СЮ чаще поражается костная ткань, однако в 15–20 % случаев опухоль происходит из мягких тканей, окружающих кость [3]. Источник гистогенеза СЮ в настоящее время однозначно не идентифицирован, актуальны теории нейрогенного и мезенхимального происхождения новообразования. Теория, согласно которой злокачественное новообразование происходит из клеток нервного гребня, подтверждается экспрессией маркеров, связанных с нейрональной линией дифференцировки, таких как NSE (нейронспецифическая енолаза) и S-100, однако их экспрессия может наблюдаться не во всех случаях [10]. При возникновении характерной транслокации происходит нарушение функции гена *FLI1*, регулирующего в норме миграцию клеток нервного гребня, что могло бы объяснить случаи с внекостным поражением.

Имеются свидетельства и в пользу мезенхимального происхождения клеток СЮ. Маркер CD99, являющийся относительно специфическим маркером СЮ, обнаруживается в мезенхимальных стволовых клетках, активируемых химерным геном *EWSR1-FLI1* [11].

Саркома Юинга характеризуется образованием химерных конструкций между геном *EWSR1*, являющимся членом семейства генов, кодирующих белки TET (или TLS/EWS/TAF15), и генами семейства *ETS* (*E26* – transformation-specific), кодирующими группу транскрипционных факторов, члены которой участвуют в регуляции клеточного цикла, миграции и пролиферации клеток, апоптоза и ангиогенеза. Наиболее частым геном-партнером, представителем семейства *ETS,* участвующим в перестройках с геном *EWSR1,* является ген *FLI1,* реже перестройка происходит с генами *ERG, ETV1, ETV4* и *FEV* [12]. Аналогично гену *EWSR1* к семейству *TET* принадлежит ген *FUS,* с которым возможно образование химерных конструкций с генами-партнерами семейства *ETS* – *ERG* и *FEV*. Данные перестройки в различных комбинациях обнаруживаются менее чем в 1 % случаев [12].

В результате классической для СЮ транслокации t (11;22) (q24; q12), обнаруживаемой в 90 % случаев болезни, образуется химерный ген *EWSR1-FLI1*, кодирующий белок EWS-FLI1 [13]. Аминоконцевой домен белка EWS, сохраняемый в онкопротеине, содержит несколько повторяющихся последовательностей остатков аминокислот серин-тирозин-глицин-глутамин, которые схожи с доменами транскрипционных факторов. Следовательно, когда этот домен связан с гетерологичным ДНК-связывающим доменом, химерный онкопротеин функционирует как мощный активатор транскрипции [14]. Возможно образование не менее 18 типов классического химерного гена *EWSR1-FLI1* в зависимости от комбинации экзонов генов-партнеров [15, 16]. Наиболее часто (в 64 % случаев) встречаются перестройки между 7-м экзоном гена *EWSR1* и 6-м экзоном гена *FLI1* – тип 1, между 7-м и 5-м экзонами соответствующих генов (21 % случаев) – тип 2, реже другие типы: 3 (экзоны 10-й и 6-й), 4 (экзоны 10-й и 5-й) и др. [13, 16, 17]. Анализ корреляции между типом химерного гена *EWSR1-FLI1* и клиническим течением заболевания был проведен в рамках

мультицентрового исследования, включавшего 112 случаев СЮ. При выявлении химерного гена типа 1 (*EWSR1 ex 7–FLI1 ex 6*) медиана выживаемости составляла 113 мес и была значительно выше, чем у пациентов с другими типами перестройки (27 мес). Было показано, что наличие химерного гена типа 1 является благоприятным фактором течения заболевания вне зависимости от стадии, возраста и локализации опухоли [15]. Биологический механизм данного феномена остается неясным.

В 10 % случаев геном-партнером *EWSR1* является ген *ERG*, локализующийся на хромосоме 21 [18]. Небольшой процент (менее 1 %) перестроек происходит с участием других генов семейства *ETS*, таких как *ETV1 (7p22)*, *ETV4 (17q21)* и *FEV (2q35-36)* [13].

Описан гомолог гена *EWSR1* – ген *FUS*, принадлежащий к семейству *TET* РНК-связывающих белков [12]. Гены *FUS* и *EWSR1* структурно и функционально схожи, они оба участвуют в регуляции транскрипции и процессинге РНК. Таким образом, обнаружение перестройки гена *FUS* с генами семейства *ETS* позволяет верифицировать СЮ.

Стоит подчеркнуть, что опухоли, не имеющие вышеперечисленных патогномоничных перестроек между генами семейства *TET* (*EWSR1/FUS*) и генами-партнерами семейства *ETS,* не являются классическими СЮ. В случаях выявления морфологической картины СЮ и отсутствия типичных перестроек рекомендуется поиск альтернативных маркеров, характерных для группы НМО, к которым относятся перестройки *CIC – DUX4, BCOR-CCNB3* и др.

Н.Д. Андерсон (N.D. Anderson) и соавт. [19] показали, что перестройка гена *EWSR1-FLI1* зачастую возникает как следствие одной из разновидностей сложной геномной перестройки – хромоплексии (от греческого πλεκω – плетение), в результате которой происходит разрушение нескольких хромосом, в дальнейшем соединяющихся в цепочки или петлевые структуры, приводя к инактивации генов-онкосупрессоров и образованию химерных генов, обусловливающих онкогенез. Это событие описано на примере рака предстательной железы, где в перестройке так же, как и при СЮ, участвует ген семейства *ETS*, а результатом слияния является химерный ген *TMPRSS2-ERG* [20].

Следует отметить, что перестройка *EWSR1-ERG* является результатом сложного механизма хромоплексии во всех встречаемых случаях, что связано с противоположной ориентацией этих генов относительно друг друга на соответствующих плечах хромосом. Реципрокная транслокация с разрывом двунитевой ДНК не способна поместить гены в правильную транскрипционную ориентацию, что требует более сложных хромосомных аберраций (хромоплексии) для формирования химерного гена, с которого возможна транскрипция. В свою очередь, химерный ген *EWSR1-FLI1* может быть следствием как хромоплексии, так и реципрокной транслокации [19].

Авторы исследования обнаружили эффект хромоплексии при СЮ в 52 % случаев. Данный тип аберраций является маркером агрессивной формы течения этого заболевания и ассоциирован с высоким риском рецидива. Примерно в 60 % случаев при хромоплексии образуются делеционные мостики, которые иногда разрушают соседние гены, способствуя дальнейшему повреждению генома [19].

Роль гена EWSR1 в клинико-биологическом поведении саркомы Юинга

Метастатические формы СЮ – крайне неблагоприятные формы заболевания. Показатели общей выживаемости в этом случае – около 20 % [21]. Способность опухолей к метастазированию хорошо изучена на примере карцином, где основополагающим фактором являлось открытие семейства хемокиновых рецепторов, определяющих способность клетки к миграции или хемотаксису. Сегодня известно, что высокая экспрессия рецептора CXCR4 связана с метастазированием и плохим прогнозом при многих опухолях как эпителиального, так и неэпителиального происхождения. В клетках СЮ экспрессия CXCR4 является гетерогенной и индуцируется в ответ на стрессовые факторы: гипоксию, депривацию факторов роста, изменение микроокружения опухоли, что способствует миграции клеток СЮ и является одной из моделей метастазирования [22].

Еще одна модель метастазирования – «модель пассивного/стохастического метастазирования» – основана на гетерогенности экспрессии химерного транскрипта *EWSR1-FLI1* и влиянии на синтез белков, участвующих в построении клетки. На модели клеточных линий, а также *in vivo* изменялась экспрессия химерного гена *EWSR1-FLI1* от низкой к высокой при помощи добавления в систему доксициклина, присутствие которого снижало уровень экспрессии химерного онкогена на 36 и 54 % в клеточных линиях, что приводило к замедлению пролиферации клеток без их гибели. При низкой экспрессии *EWSR1-FLI1* повышалась способность клеток к инвазии и миграции, в то время как при высокой усиливалась пролиферация клеток [23].

Известно, что повышенный метастатический потенциал клетки обусловлен влиянием онкопротеина *EWS-FLI1* на экспрессию белков, участвующих в построении цитоскелета клетки и клеточной адгезии. Химерный ген *EWSR1-FLI1* вызывает повышение синтеза актинсвязывающих белков, обусловливающих сократительную способность клеток (MYL6, MYL12A, MYLPF), белков цитоскелета (ACTN4, CFL1, GSN, MSN, PFN2, RDX, VCL), белков интегринов (ITGA1, A4, B1, B5), которые являются важнейшими компонентами межклеточных взаимодействий, но одновременно снижает синтез межклеточных белков адгезии – мембранных белков

плотных контактов (CLD1, OCL) и десмосом (DSP, PKP1) [23]. Полученные данные свидетельствуют о том, что химерный белок является одним из главных факторов метастазирования СЮ.

Нестабильность генома, возникающая при прогрессии злокачественных опухолей, создает основу для метастазирования. Геном СЮ характеризуется низкой мутационной нагрузкой и малой вероятностью возникновения вторичных генетических событий. Наиболее значимые мутации при СЮ описаны в генах *STAG2* и *TP53* (21,5 и 6,2 % соответственно), которые ассоциированы с более агрессивным течением заболевания [24–26], но низкая частота их встречаемости не объясняет высокую частоту метастатических форм заболевания. Важно отметить, что цитостатические препараты эффективны в отношении клеток с высокой скоростью пролиферации, из чего можно сделать вывод о том, что достаточной эффективностью в отношении клеток с низкой экспрессией гена *EWSR1-FLI1* они не обладают, подчеркивая перспективность применения препаратов, ингибирующих процесс миграции и инвазии опухолевых клеток.

Сложности дифференциальной и лабораторной диагностики саркомы Юинга

По мере накопления знаний в области генетического профиля сарком удалось выделить группу опухолей, имеющих схожее строение с СЮ, но лишенных патогномоничной перестройки гена *EWSR1 (FUS)* с генами семейства *ETS* [18]. В 2020 г. была опубликована 5-я редакция опухолей мягких тканей и костей ВОЗ, где впервые выделена группа НМО костей и мягких тканей [2]. На основании выявления молекулярно-генетических маркеров некогда единая группа опухолей была разделена на 4 принципиально разные группы:

1) классическая СЮ;
2) саркомы с перестройкой гена *CIC (capicua transcriptional repressor)*;
3) саркомы с перестройкой гена *BCOR;*
4) круглоклеточные опухоли с перестройкой между геном *EWSR1* и генами, не являющимися членами семейства *ETS*.

Ранее данные виды сарком расценивались как СЮ или неклассифицированные круглоклеточные саркомы и определялись как первичные опухоли костей. При этом значительная часть мелкокруглоклеточных сарком по-прежнему остается неклассифицируемой.

Саркома Юинга представляет собой скопление недифференцированных мелких клеток с круглыми ядрами, содержащими мелкодисперсный хроматин, скудную прозрачную или амфифильную цитоплазму с нечетким контуром цитоплазматической мембраны. Цитоплазма часто содержит PAS-положительный диастазоустойчивый гликоген. Данное морфологическое строение характерно и для других НМО, поэтому для окончательной верификации диагноза СЮ, а также в тех случаях, когда патолог сталкивается с трудностями в дифференциальной диагностике, генетическое исследование может стать ключевым в дополнение к морфологическим и иммуногистохимическим данным. При этом обнаружение перестроек генов *EWSR1* и *FUS* не ограничивается СЮ, и определение генов-партнеров приобретает принципиальное значение. В таблице показаны встречаемость перестроек генов *EWSR1* и *FUS* при различных типах мезенхимальных опухолей, включая СЮ, а также перестройки, характерные для НМО. Многообразие вариантов химерных транскриптов с участием генов семейства *TET* демонстрирует важность, в первую очередь, правильного гистологического диагноза.

Генетические перестройки с участием генов EWSR1 и FUS [27]

Genetic rearrangements involving the EWSR1 and FUS genes [27]

Химерный транскрипт	Гистологические типы
EWSR1-FLI1 *EWSR1-ERG* *EWSR1-ETV4* *EWSR1-ETV1* *EWSR1-FEV* *FUS-ERG* *FUS-FEV*	Саркома Юинга Ewing sarcoma
FUS-ATF1	Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома Angiomatoid fibrous histiocytoma
FUS-DDIT3	Миксоидная липосаркома – 95 % Myxoid liposarcoma – 95 %
FUS-CREB3L1	Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности Low-grade fibromyxoid sarcoma
FUS-CREB3L2	Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности – 90 %. Low-grade fibromyxoid sarcoma – 90 %. Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома Sclerosing epithelioid fibrosarcoma

Окончание таблицы
End of table

Химерный транскрипт	Гистологические типы
FUS-NR4A3	Внекостная миксоидная хондросаркома Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
FUS-KLF17 *EWSR1-PBX1* *EWSR1-ATF1* *EWSR1-KLF17* *EWSR1-PBX3* *EWSR1-ZNF444* *EWSR1-POU5F1*	Миоэпителиальная опухоль Myoepithelial tumor
EWSR1-DD1T3	Миксоидная липосаркома Myxoid liposarcoma
EWSR1-CREB3L1 *EWSR1-CREB3L2* *EWSR1-CREB3L3*	Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома Sclerosing epithelioid fibrosarcoma
EWSR1-WT1	Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль >95% Desmoplastic small round cell tumor >95%
EWSR1-TFCP2	Эпителиоидная и веретеноклеточная рабдомиосаркома Epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcoma
EWSR1-ATF1	Светлоклеточная саркома >90% Clear cell sarcoma >90%
EWSR1-CREB1 *EWSR1-ATF1*	Светлоклеточная саркома Clear cell sarcoma Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома Angiomatoid fibrous histiocytoma
EWSR1-NFATC2 *EWSR1-PATZ1* *FUS-NFATC2*	НМО с перестройкой EWSR1 с партнерским геном не ETS Round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusion

Примечание. *НМО – недифференцированные мелкокруглоклеточные опухоли.*

Маркер CD99 демонстрирует сильную мембранную реакцию в 97 % случаев СЮ, но не является специфическим и также обнаруживается при других мелкокруглоклеточных опухолях, таких как синовиальная саркома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов, нейробластома, лимфобластная лимфома, а также при нейроэндокринных опухолях [1]. Имеются данные, свидетельствующие о диагностическом потенциале антител к белкам NKX2, PAX7, ATP1A1, BCL11B и GLG1, экспрессия которых индуцируется химерным транскриптом *EWSR1-FLI1* [28].

Обнаружение патогномоничной молекулярно-генетической перестройки позволяет однозначно охарактеризовать НМО и принадлежность опухоли к одной из четырех групп недифференцированных сарком костей и мягких тканей, однако диагноз может быть поставлен на основании клинико-морфологических свойств. Ниже будут описаны представители группы НМО и методы их диагностики.

Саркомы с перестройкой гена *CIC*

Перестройка гена *CIC*, участвующего в развитии тканей нервной системы, встречается в 60–70 % случаев *EWSR1*-негативных мелкокруглоклеточных сарком. Она происходит в результате транслокации t (4;19) или t (10;19) [29–31]. Ген *CIC* локализуется на длинном плече 19-й хромосомы, генами-партнерами являются гены-гомологи: *DUX4L1*, расположенный на хромосоме 4q35, или *DUX4L10,* расположенный на хромосоме 10q26.3. Ген *DUX4L1* является самым частым геном-партнером при перестройке с геном *CIC* [28, 29], однако описаны случаи слияния с другими генами-партнерами, включая *FOXO4* и *NUTM1* [31].

При детальном гистологическом исследовании можно наблюдать некоторые отличия опухоли с перестройкой гена *CIC* от классической СЮ. Форма опухолевых клеток варьируется от овальной до круглой, клетки имеют скудную цитоплазму с заметным, крупным ядром, могут встречаться миксоидные изменения

стромы. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ-исследовании), как и при классической СЮ, отмечается *CD99*-позитивное мембранное окрашивание, однако, в отличие от классической СЮ, оно зачастую имеет очаговый, а не диффузный характер окраски. Помимо этого, при ИГХ-исследовании отличительной особенностью является диффузная экспрессия маркера *ETV4* с наличием ядерного окрашивания в подавляющем большинстве случаев [29].

Также отмечена ядерная экспрессия маркера WT1, наблюдаемая в 75 % случаев сарком с перестройкой *CIC – DUX4*. Вышеперечисленные признаки редко встречаются при классической СЮ и поэтому были предложены в качестве вспомогательного диагностического инструмента. В то же время ИГХ-маркеры, такие как ERG и FLI1, не показали специфичности для СЮ и встречались при саркомах с перестройкой *CIC – DUX4* [31]. Вышеперечисленные признаки не являются специфическими и могут отсутствовать при морфологическом исследовании, подчеркивая важность проведения молекулярно-генетических методов исследований для дифференциальной диагностики СЮ и НМО.

Помимо прочего, существуют некоторые клинические особенности данного варианта саркомы. Пациенты с этой перестройкой несколько старше, заболеваемость приходится на 4-ю декаду жизни [32], в отличие от классической СЮ, пик заболеваемости которой попадает на 2–3-ю декады [30].

Ретроспективный анализ сарком с перестройкой *CIC – DUX4* показал худшие показатели выживаемости: 5-летняя выживаемость составляет 49 % при локализованной форме по сравнению с 76 % у пациентов с классической СЮ [31]. Саркомы с перестройкой *CIC – DUX4* продемонстрировали минимальный ответ на неоадъювантную химиотерапию. В случаях, когда удавалось достигнуть какого-либо ответа, как правило, быстро развивалась химиорезистентность с последующей прогрессией заболевания. Данные особенности свидетельствуют о необходимости разработки иного терапевтического подхода с возможным отказом от предоперационной химиотерапии и большем акценте на локальных методах воздействия на опухоль [18].

Саркомы с перестройкой гена *BCOR*

Саркомы с перестройкой гена *BCOR* встречается в 4–14 % случаев *EWSR1*-негативных мелкокруглоклеточных опухолей. Данная перестройка является результатом парацентрической инверсии Х-хромосомы, приводящей к слиянию 15-го экзона гена *BCOR* и 5-го экзона гена *CCNB3,* расположенных в локусах Xp11.4 и Xp11.22 соответственно. Ген *BCOR* кодирует корепрессор BCL6, тогда как ген *CCNB3* отвечает за синтез циклина B3, экспрессия которого в обычных условиях ограничивается половыми железами [33]. Список обнаруживаемых перестроек продолжает увеличиваться. Также описаны более редкие химерные гены, такие как *BCOR-MAML3* и *ZC3H7B-BCOR* [34].

Опухоль с наличием химерного гена *BCOR-CCNB3* в некоторых случаях можно выявить при морфологическом исследовании. Опухолевые клетки обычно среднего размера, однородные, могут иметь веретенообразную форму, которая почти никогда не встречается при классической СЮ, располагаться полями или в виде коротких пучков, иметь ядра различной формы; цитоплазма может быть частично слабо эозинофильной, а строма – миксоидной [35, 36]. Как и в случае сарком с перестройкой гена *CIC*, митотический индекс в большинстве случаев высок, часто встречаются некрозы и кровоизлияния. ИГХ-исследование является важным диагностическим инструментом для этого класса опухолей, при котором отмечается экспрессия маркера CCNB3 [35]. Также описана экспрессия CD117, BCL-6, BCL-2 и SATB2, в то время как экспрессия десмина или цитокератина нетипична для данного варианта злокачественных новообразований [32].

Согласно опубликованным данным, прогноз при опухолях с данной перестройкой значимо не отличается от классической СЮ, что свидетельствует о чувствительности к препаратам, применяемым для лечения классической СЮ [37].

Четвертая группа НМО, как уже упоминалось, представлена опухолями с перестройкой гена *EWSR1* с партнерскими генами, не являющимися членами семейства транскрипционных факторов *ETS*. Гены-партнеры являются уникальными и описаны в литературе в виде небольших серий случаев, имеют схожую с СЮ морфологическую и клиническую картину. К данной группе относятся злокачественные новообразования с наличием химерных генов *EWSR1-NFATC2*, *EWSR1-PATZ1, FUS-NFATC2* [2].

В 2009 г. была идентифицирована перестройка *EWSR1-NFATC2*, где геном-партнером являлся член семейства ядерных факторов активированных Т-клеток (NFAT). Продукт этого гена присутствует в цитозоле и транслоцируется в ядро только при стимуляции Т-клеточного рецептора, где он становится компонентом активированного комплекса транскрипции Т-клеток. Этот комплекс играет центральную роль в индукции транскрипции генов во время иммунного ответа. В настоящее время не так много данных, которые позволяют судить о клинико-морфологических отличиях опухоли с перестройкой *EWSR1-NFATC2* от классической СЮ. При гистологическом исследовании эти злокачественные новообразования зачастую интерпретировались как миоэпителиальная опухоль, остеобластома [38]. Суммируя описанные клинические случаи, можно отметить более старший возраст пациентов на момент постановки диагноза, чем при СЮ (средний возраст больных – около 30 лет), низкую частоту отдаленных метастазов, редкие для сарком

мягких тканей локализации отдаленных метастазов, такие как кожа, кости, высокие показатели выживаемости без проведения адъювантной химиотерапии. Таким образом, на основании молекулярных и клинических отличий данная группа опухолей вынесена в отдельную категорию [18, 38].

В 9,5 % опухолей с морфологией, напоминающей СЮ, не удается выявить какой-либо генетической перестройки, и данные злокачественные новообразования остаются неклассифицируемыми. В целом данная группа имеет неблагоприятное течение и прогноз [39, 40].

Заключение

По мере накопления знаний о биологических свойствах опухолей семейства СЮ группа преобразовалась в совокупность морфологически схожих, но генетически гетерогенных опухолей, каждая из которых отличается не только молекулярно-биологическими свойствами, но и клиническим поведением, ответом на приводимую терапию и прогнозом. Их дифференциальная диагностика остается затруднительной и требует идентификации патогномоничного молекулярно-генетического маркера.

В настоящее время не существует отдельных протоколов лечения НМО костей и мягких тканей, кроме СЮ, однако выделение групп пациентов с данными злокачественными новообразованиями и накопление знаний о клинико-биологическом поведении данных типов опухолей необходимы для увеличения эффективности лечения. Использование стандартной химиотерапии в группе пациентов с перестройкой гена *CIC* не приводит к достижению ожидаемого эффекта, что говорит о необходимости поиска новых терапевтических стратегий. При саркомах с перестройкой гена *BCOR* прогностические характеристики существенно не отличаются от СЮ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Parham D.M. Modern diagnosis of small cell malignancies of children. Surg Patholog Clinics 2010;3(3):515–51. DOI: 10.1016/j.path.2010.06.002.
2. Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? Am J Surg Pathol Lippincott 2021;45(1):1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552.
3. Paulussen M., Fröhlich B., Jürgens H. Ewing tumour: Incidence, prognosis and treatment options. Pediatric Drugs 2001;3(12):899–913.
4. Delaplace M., Lhommet C., Pinieux G. de et al. Primary cutaneous Ewing sarcoma: A systematic review focused on treatment and outcome. Br J Dermatol 2012;166(4):721–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10743.x.
5. Kolosov A., Dulskas A., Pauzaet K. et al. Primary Ewing's sarcoma in a small intestine – A case report and review of the literature. BMC Surgery 2020;20(1). DOI: 10.1186/s12893-020-00774-z.
6. Deokar K.K., Kunjir N.G., Ghorpade S. Case Report. J Clin Diagnostic Res 2015;9(1):XD01-3. DOI: 10.7860/jcdr/2015/10946.5436.
7. Kazmi S.A.J., Perry A., Pressey J.G. et al. Primary Ewing sarcoma of the brain: A case report and literature review Diagn Mol Pathol 2007;16(2):108–11. DOI: 10.1097/PDM.0b013e3180375541.
8. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D. et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized ewing sarcoma: A report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2012;30(33):4148–54. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
9. Lawlor E.R., Sorensen P.H. Twenty years on: What do we really know about ewing sarcoma and what is the path forward? Crit Rev Oncog 2015;20(3–4):155–71. DOI: 10.1615/critrevoncog.2015013553.
10. Franchi A., Pasquinelli G., Cenacchi G. et al. Immunohistochemical and ultrastructural investigation of neural differentiation in Ewing sarcoma/PNET of bone and soft tissues. Ultrastruct Pathol 2001;25(3):219–25.
11. Torchia E.C., Jaishankar S., Baker S.J. Ewing tumor fusion proteins block the differentiation of pluripotent marrow stromal cells Cancer Res 2003;63(13):3464–8.
12. Chen S., Deniz K., Sunget Y.-Sh. et al. Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH. Genes Chromosom Cancer 2016;55(4):340–9. DOI: 10.1002/gcc.22336.
13. Cantile M., Marra L., Franco R. et al. Molecular detection and targeting of EWSR1 fusion transcripts in soft tissue tumors. Medical Oncology 2013;30(1):412. DOI: 10.1007/s12032-012-0412-8.
14. Sankar S., Lessnick S.L. Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma. Cancer Genetics 2011;204(7):351–65. DOI: 10.1016/j.cancergen.2011.07.008.
15. De Alava E., Kawai A., Healey J.H. et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 1998;16(4);1248–55. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1248.
16. Gamberi G., Cocchi S., Benini S. et al. Molecular diagnosis in ewing family tumors the rizzoli experience-222 consecutive cases in four years. J Mol Diagnostics 2011;13(3):313–24. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2011.01.004.
17. Zoubek A., Dockhorn-Dworniczak B., Delattre O. et al. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? J Clin Oncol 1996;14(4):1245–51. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1245.
18. Renzi S., Anderson N.D., Light N. et al. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas Journal of Cellular Physiology 2019;234(6):7999–8007. DOI: 10.1002/jcp.27558.
19. Anderson N.D., Borja R. de, Young M.D. et al. Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors. Science 2018;361(6405):eaam8419. DOI: 10.1126/science.aam8419.
20. Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. Cell 2013;153(3):666–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.021.
21. Khanna N., Pandey A., Bajpai J. Metastatic ewing's sarcoma: Revisiting the "Evidence on the Fence". Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology 2017;38(2):173–81. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_24_17.
22. Krook M.A., Nicholls L.A., Scannell C.A. et al. Stress-induced CXCR4 promotes migration and invasion of Ewing sarcoma. Mol Cancer Res 2014;12(6):953–64. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0668.
23. Franzetti G.A., Duval K.L., Ent W. van der et al. Cell-to-cell heterogeneity of EWSR1-

FLI1 activity determines proliferation/ migration choices in Ewing sarcoma cells. Oncogene 2017;36(25):3505–14. DOI: 10.1038/onc.2016.498.
24. Brohl A.S., Solomon D.A., Chang W. et al. The Genomic Landscape of the Ewing Sarcoma Family of Tumors Reveals Recurrent STAG2 Mutation. PLoS Genet 2014;10(7):e1004475. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004475.
25. Crompton B.D., Stewart C., Taylor-Weiner A. et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma // Cancer Discov 2014;4(11):1326–41. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-1037.
26. Tirode F., Surdez D., Ma X. et al. Genomic landscape of ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. Cancer Discov 2014;4(11):1342–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0622.
27. Mertens F., Antonescu C.R., Mitelman F. Gene fusions in soft tissue tumors: Recurrent and overlapping pathogenetic themes. Genes Chromosom Cancer 2016;55(4):291–310. DOI: 10.1002/gcc.22335.
28. Charville G.W., Wang W.-L., Ingram D.R. et al. EWSR1 fusion proteins mediate PAX7 expression in Ewing sarcoma. Mod Pathol 2017;30(9):1312–20. DOI: 10.1038/modpathol.2017.49.
29. Yamada Y., Kuda M., Kohashi K. et al. Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes. Virchows Arch 2017;470(4):373–80. DOI: 10.1007/s00428-017-2072-8.
30. Gaspar N., Hawkins D.S., Dirksen U. et al. Ewing sarcoma: Current management and future approaches through collaboration. J Clin Oncol 2015;33(27):3036–46. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5256.
31. Antonescu C.R., Owosho A.A., Zhang L. et al. Sarcomas with CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity with Aggressive Outcome. Am J Surg Pathol 2017;41(7):941–9. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000846.
32. Le Loarer F., Pissaloux D., Coindre J.M. et al. Update on Families of Round Cell Sarcomas Other than Classical Ewing Sarcomas. Surg Pathol Clin 2017;10(3):587–620. DOI: 10.1016/j.path.2017.04.002.
33. Pierron G., Tirode F., Lucchesi C. et al. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. Nat Genet 2012;44(4):461–6. DOI: 10.1038/ng.1107.
34. Specht K., Zhang L., Sung Y.-Sh. et al. Novel BCOR-MAML3 and ZC3H7B-BCOR gene fusions in undifferentiated small blue round cell sarcomas. Am J Surg 2016;40(4):433–42. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000591.
35. Peters T.L., Kumar V., Polikepahad S. et al. BCOR-CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. Mod Pathol 2015;28(4):575–86. DOI: 10.1038/modpathol.2014.139.
36. Cohen-Gogo S., Cellier C., Coindre J.-M. et al. Ewing-like sarcomas with BCOR-CCNB3 fusion transcript: A clinical, radiological and pathological retrospective study from the Société Française des Cancers de L'Enfant. Pediatr Blood Cancer 2014;61(12):2191–8. DOI: 10.1002/pbc.25210.
37. Puls F., Niblett A., Marland G. et al. BCOR-CCNB3 (Ewing-like) Sarcoma. Am J Surg Pathol 2014;38(10):1307–18. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000223.
38. Bode-Lesniewska B., Fritz C., Exner G.U. et al. EWSR1-NFATC2 and FUS-NFATC2 Gene Fusion-Associated Mesenchymal Tumors. Clinicopathologic Correlation and Literature Review Sarcoma 2019; 26:9386390. DOI: 10.1155/2019/9386390.
39. Jo V.Y., Fletcher C.D.M. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013 (4th) edition. Pathology 2014;46(2):95–104. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000050.
40. Machado I., Navarro L., Pellin A. et al. Defining Ewing and Ewing-like small round cell tumors (SRCT): The need for molecular techniques in their categorization and differential diagnosis. A study of 200 cases. Ann Diagn Pathol 2016;22:25–32.

Вклад авторов
К.Ю. Синиченкова: разработка идеи, написание текста статьи, редактирование;
В.Ю. Рощин: редактирование статьи;
А.Е. Друй: написание текста статьи, редактирование.
Author's contributions
K.Y. Sinichenkova: idea, article writing, text editing;
V.Y. Roschin: text editing;
A.E. Druy: article writing, text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.Ю. Синиченкова / K.Y. Sinichenkova: https://orcid.org/0000-0002-1661-4205
В.Ю. Рощин / V.Y. Roschin: https://orcid.org/0000-0002-9375-7517
А.Е. Друй / A.E. Druy: https://orcid.org/0000-0003-1308-8622

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.03.2021. **Принята к публикации:** 21.03.2021.
Article submitted: 15.03.2021. **Accepted for publication:** 21.03.2021.