



© К.Ю. Синиченкова, А.В. Панферова, Р.Х. Абасов, Н.В. Гегелия,
И.В. Сидоров, А.С. Шарлай, Д.М. Коновалов, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.Е. Друй

Молекулярно-генетические и клинические характеристики саркомы с аберрацией гена *BCOR* у детей и подростков

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация

© Kseniya Yu. Sinichenkova, Agnesa V. Panferova, Ruslan Kh. Abasov, Nina V. Gegeliya,
Ilya V. Sidorov, Anastasiya S. Sharlay, Dmitriy M. Konovalov, Dmitriy V. Litvinov,
Galina A. Novichkova, Alexandr E. Druy

Molecular and Clinical Characteristics of Sarcomas with *BCOR* Genetic Alteration in Children and Adolescents

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

Введение. Саркома с аберрацией гена *BCOR* представляет собой относительно недавно описанную группу опухолей, характеризующуюся аберрациями гена *BCOR*, приводящими к его онкогенной активации, в результате чего они имеют разнообразное клиническое поведение, отличное от саркомы Юинга (СЮ), с которой данные опухоли имеют определенное морфологическое сходство. Морфологический диагноз в подавляющем большинстве случаев оказывается верен, однако для его подтверждения порой приходится прибегать к многообразию методик молекулярной диагностики для определения прямых или суррогатных диагностических маркеров.

Материалы и методы. В исследование вошло 23 пациента с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с аберрацией гена *BCOR* при помощи ОТ-ПЦР, секвенирования РНК или метода цифрового баркодирования РНК Nanostring. Всем пациентам проведена оценка клинических данных и показателей общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от проведенного лечения методом Каплана — Майера.

Результаты. У 22 (96 %) пациентов из 23 входящим морфологическим диагнозом являлась саркома с аберрацией гена *BCOR*, у одного (4 %) пациента — недифференцированная мелкокруглоклеточная саркома (НМККС). Морфологический диагноз был подтвержден в 17 из 23 случаев методом ОТ-ПЦР, в двух случаях — с пограничным качеством выделенной РНК методом цифрового баркодирования РНК Nanostring, у четверых — методом высокопроизводительного секвенирования с обнаружением более редких аберраций — *BCOR* ITD (ex15), *BCOR::MAML3* (ex15::ex2) и *YWHAЕ::NUTM2B* (ex5::ex2). Медиана возраста на момент заболевания составила 10,5 (0,25–16,4) года. Локализованная форма была диагностирована в 17 (74 %) случаях, в шести (26 %) определялись отдаленные метастазы. 13 (57 %) пациентов получали лечение в соответствии с протоколами Euro Ewing-2008 и 2012, 10 (43 %) — CWS-2009. Рецидив развился у восьми человек (35 %), у шести из восьми — локальный, у двух — системный. Общая трехлетняя выживаемость среди 23 пациентов составила $96,0 \pm 0,04$ %, бессобытийная выживаемость — $66,8 \pm 0,12$ %.

Introduction. Sarcomas with *BCOR* genetic alteration represent a relatively recently characterized group of tumors defined by aberrations in the *BCOR* gene that drive its oncogenic activation. These sarcomas exhibit diverse clinical behavior distinct from Ewing sarcoma (ES), despite sharing certain morphological similarities with ES. While morphological diagnosis proves accurate in the overwhelming majority of cases, confirmation often requires employment of diverse molecular diagnostic methods to detect direct or surrogate diagnostic markers.

Material and Methods. The study cohort comprised 23 patients with molecularly confirmed sarcomas with *BCOR* genetic alteration, diagnosed using RT-PCR, RNA sequencing, or Nanostring digital RNA barcoding. Clinical data for all patients were analyzed, and overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates were stratified by treatment protocol and assessed with the Kaplan-Meier method.

Results. Among 23 patients, sarcoma with *BCOR* genetic alteration was the initial morphological diagnosis in 22 cases (96 %), while one patient (4 %) was diagnosed with undifferentiated small round cell sarcoma (USRCS). Morphological diagnosis was molecularly confirmed in 17/23 cases via RT-PCR. In two cases with borderline RNA quality, confirmation was achieved using Nanostring digital RNA barcoding. The remaining four cases were validated through high-throughput sequencing, revealing rarer aberrations: *BCOR* ITD (ex15), *BCOR::MAML3* (ex15::ex2) and *YWHAЕ::NUTM2B* (ex5::ex2). Median age at diagnosis was 10.5 years (range: 0.25–16.4). Localized disease was diagnosed in 17 patients (74 %), and distant metastases were found in 6 patients (26 %). Treatment protocols used were Euro-Ewing 2008/2012 regimens: 13 patients (57 %), and CWS-2009 protocol: 10 patients (43 %). Recurrence occurred in 8 patients (35 %; 6 local, 2 systemic). 3-year OS was 96.0 ± 0.04 % and 3-year EFS was 66.8 ± 0.12 %.

Выводы. Для пациентов с наиболее часто встречаемой перестройкой *BCOR::CCNB3* характерны индолентное течение, тропность к костям осевого скелета и преобладание у лиц мужского пола. При сравнении бессобытийной выживаемости в зависимости от использования юинг-ориентированного протокола лечения или протокола лечения для мягкотканых сарком достоверной разницы не получено.

Ключевые слова: недифференцированная мелкокруглоклеточная саркома; саркома с абберацией гена *BCOR*

Для цитирования: Синиченкова К.Ю., Панферова А.В., Абасов Р.Х., Гегелия Н.В., Сидоров И.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А., Друй А.Е. Молекулярно-генетические и клинические характеристики саркомы с абберацией гена *BCOR* у детей и подростков. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 810-818.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2223

✉ Контакты: Синиченкова Ксения Юрьевна, ksinichenkova@gmail.com

Введение

В 2020 г., согласно классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения, была выделена саркома с абберацией гена *BCOR* в отдельную нозологическую группу опухолей внутри раздела недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком (НМКкС) костей и мягких тканей наряду с саркомой Юинга (СЮ), саркомой с перестройкой гена *CIC* и круглоклеточной саркомой с перестройкой гена *EWSR1* с геном-партнером, не относящимся к семейству E26-транскрипционных факторов (*EWSR1*-non-ETS) [1].

Саркомы с абберацией гена *BCOR* были впервые идентифицированы Пьерроном и соавт. в 2012 г. среди большой группы НМКкС, не имеющих известных генетических аббераций (перестройка генов *EWSR1*, *FUS*), с помощью секвенирования транскриптома с последующей валидацией методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Среди данной группы опухолей первым был описан химерный транскрипт *BCOR::CCNB3*, встречающийся в 90 % случаев у пациентов младше 20 лет. Он образуется в результате парацентрической инверсии на коротком плече хромосомы X приводящей к объединению экзона 15 гена *BCOR* с экзоном 5 гена *CCNB3* [2]. Утрата стоп-кодона и удлинение белка *BCOR* приводят к его гиперэкспрессии, запускающей онкогенез в клетке. Была описана высокая морфологическая схожесть сарком с абберацией гена *BCOR* с СЮ, установлена высокая частота их встречаемости у лиц мужского пола, преимущественное поражение костей скелета [3]. Позднее был открыт химерный ген *BCOR::MAML3* (встречающийся в 1,7 % случаев) и другие механизмы активации гена *BCOR*: внутренняя тандемная дупликация в 15 экзоне (*BCOR* ITD), описанная в 3,5 % случаев, а также редкий вариант пререстройки *YWHAЕ::NUTM2B*. Стоит отметить, что такие альтерации, как *BCOR*

Conclusion. Patients with the most frequent *BCOR::CCNB3* rearrangement exhibit an indolent disease course, predilection for axial skeletal bones, and male predominance. Comparative analysis revealed no statistically significant difference in EFS between patients treated with Ewing-oriented protocols vs. those receiving soft tissue sarcoma treatment protocols.

Keywords: undifferentiated small round cell sarcoma; sarcoma with *BCOR* genetic alteration

For Citation: Kseniya Yu. Sinichenkova, Agnesa V. Panferova, Ruslan Kh. Abasov, Nina V. Gegeliya, Ilya V. Sidorov, Anastasiya S. Sharlay, Dmitriy M. Kononov, Dmitriy V. Litvinov, Galina A. Novichkova, Alexandr E. Druy. Molecular and clinical characteristics of sarcomas with *BCOR* genetic alteration in children and adolescents. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 810-818.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2223

ITD и *YWHAЕ::NUTM* встречались в первую очередь у младенцев [4]. На основании схожего профиля экспрессии генов был сделан вывод об общности молекулярного патогенеза различных сарком с абберацией гена *BCOR* вне зависимости от драйверного события. Помимо вышеперечисленных драйверных аббераций, в единичных случаях описаны перестройки *ZC3H7B::BCOR*, *JAZF1::BCOR* и *СНТА::BCOR* [5].

В связи с морфологической схожестью саркомы с абберацией гена *BCOR* с СЮ, исторически пациенты получают лечение согласно юинг-ориентированному протоколу, однако данные о сравнении результатов лечения с протоколами, применяющимися для лечения мягкотканых сарком, отсутствуют.

В данной статье будет охарактеризована детская популяция пациентов с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR*, а также проведена оценка выживаемости в зависимости от проводимой терапии.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева и имело ретроспективный характер.

В исследование вошло 23 пациента с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR*, получавших лечение в период с 2017 по 2024 г. Все образцы с направительным морфологическим диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR* (n = 22) и НМКкС (n = 1) были исследованы методом ОТ-ПЦР для выявления наиболее часто встречаемого химерного транскрипта *BCOR::CCNB3*, отрицательные образцы далее были подвергнуты секвенированию РНК с использованием таргетных панелей TruSight RNA fusion (Illumina, США) и OncoFu Elite (Nanodigm, Китай) или секвенированию транскриптома с помощью набора

VAHTS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай).

В двух случаях образцы имели неудовлетворительное качество выделенной РНК ($10 < DV_{200} < 30$), которое не позволило провести секвенирование РНК. С целью определения профиля экспрессии генов, рассматривающегося в качестве суррогатного маркера отдельных групп НМКкС, было проведено исследование методом NanoString.

Анализ клинических данных и результатов выживаемости был выполнен у 23 из 23 пациентов с молекулярно подтвержденным диагнозом саркомы с абберацией гена *BCOR*. Им проводилась терапия согласно протоколам CWS-2009 ($n = 10$) и Euro Ewing (версии протокола Euro Ewing-2008 и 2012, $n = 13$). Лечение по протоколу Euro Ewing включало в себя альтернирующий режим неоадьювантной химиотерапии по схеме VIDE (6 курсов) VDC/IE (9 курсов) и адьювантную химиотерапию по схеме VAI/VAC и VC/IE в зависимости от версии протокола. Терапия согласно протоколу лечения для мягкотканых сарком CWS-2009 включала четыре курса химиотерапии в неоадьювантном режиме и пять курсов после локального контроля по схеме I3VA/CEV/I3VE (V — винкристин, I — ифосфамид, D — доксорубин, E — этопозид, A — актиномицин, C — циклофосфамид).

Результаты

Входящим морфологическим диагнозом у 22 (96 %) из 23 пациентов являлась саркома с абберацией гена *BCOR*, у одного (4 %) — НМКкС. На первом этапе молекулярной диагностики выделенная РНК из образца фиксированной опухолевой ткани подвергалась контролю качества с помощью капиллярного электрофореза с определением показателя DV_{200} . В двух из 23 (9 %) случаев была выявлена чрезмерная деградация ($DV_{200} < 10$) РНК, что сделало невозможным выполнение любых молекулярно-генетических тестов, в связи с чем пациенты были исключены из дальнейшего анализа. Исследование наиболее частого химерного транскрипта *BCOR::CCNB3* (ex15::ex6) методом ОТ-ПЦР позволило выявить его в 17 случаях.

Оставшимся пациентам при условии удовлетворительного качества РНК ($DV_{200} > 30$) исследование проводили методом высокопроизводительного секвенирования ($n = 4$), позволившим выявить специфичные для саркомы с абберацией гена *BCOR* молекулярные абберации: два случая — *BCOR* ITD (ex15), по одному случаю *BCOR::MAML3* (ex15::ex2) и *YWHAЕ::NUTM2B* (ex5::ex2).

При оценке профиля экспрессии генов методом NanoString, группа сарком с абберацией

гена *BCOR* характеризовалась повышенной экспрессией генов *NFATC1*, *FZD10*, *HSPA2*, *BCOR*, *DLL1*, *LEF1*, *AR*, *INHBB*, *WNT5B*, *HOXA11*, *WNT11*, *LTBP1*, *CACNA2D3*, *PPP2R2C*, *AXIN2*, *NKDI*, *NOG*, *SOCS2*, *BMP7*, *FGF9* ($\log \text{ratio} > 4$, $FDR < 0.001$). На основании гиперэкспрессии указанных генов, диагноз саркомы с абберацией гена *BCOR* был дополнительно установлен у двух пациентов с пограничным качеством выделенной РНК $10 < DV_{200} < 30$, у которых прямой молекулярно-генетический маркер выявлен не был.

Таким образом, морфологический диагноз саркомы с абберацией гена *BCOR* в результате молекулярной диагностики был подтвержден в 100 % случаев (22 пациента), в одном случае морфологический диагноз НМКкС был уточнен.

Медиана возраста на момент заболевания составила 10,5 (0,25–16,4) года, гендерное соотношение девочек и мальчиков составило — 1 : 10 (табл. 1).

Локализованная форма заболевания была диагностирована в 17 (74 %) случаях, в 6 (26 %) определялись отдаленные метастазы в легкие, кости, костный мозг, лимфатические узлы. В 15 (65 %) случаях опухоль локализовалась внутрикостно, в 8 (35 %) происходила из мягких тканей. В 10 (43 %) случаях первичный очаг находился в костях осевого скелета: позвоночнике, крестце или костях таза. В 4 (17 %) случаях первичная опухоль поражала кости нижних конечностей, в единичных случаях наблюдалось первичное поражение мягких тканей грудной стенки, костей верхних конечностей, мошонки, мягких тканей шеи и брюшной полости (табл. 1). Выборка пациентов для расчета показателей выживаемости в зависимости от протокола лечения являлась репрезентативной; среди пациентов, пролеченных по протоколу Euro Ewing и CWS, отмечалось 10 и 17 %, соответственно, метастатической формы заболевания. 13 (57 %) пациентов получали лечение в соответствии с протоколами Euro Ewing-2008 и 2012, 10 (43 %) — CWS-2009. Рецидив развился у 8 пациентов (35 %), у 6 из 8 — локальный, у 2 — системный. Вне зависимости от протокола лечения общая трехлетняя выживаемость среди 23 пациентов как с локализованной, так и с метастатической формой заболевания составила $96,0 \pm 0,04$ %, бессобытийная выживаемость — $66,8 \pm 0,12$ % ($p = 0,01$) (рис. 1). Общая трехлетняя выживаемость пациентов, пролеченных согласно протоколам Euro Ewing, составила $91 \pm 0,08$ % ($p = 0,36$), БСВ составила $73 \pm 0,17$ % ($p = 0,57$). В то же время для пациентов, пролеченных согласно протоколу CWS-2009, общая трехлетняя выживаемость составила 100 % ($p = 0,36$), БСВ — $56 \pm 0,17$ % ($p = 0,57$).

Таблица 1. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с саркомой с абберацией гена BCOR

#	Пол, возраст	Первичная локализация	Очаги метастазирования	Лечение	Рецидив	Статус пациента	Молекулярная абберация
1	М, 12 лет	Первично-множественная	Кости, легкие, костный мозг	ЕЕ-2008	Прогрессия на терапии	Умер	<i>BCOR::CCNB3</i>
2	М, 11 лет	Мягкие ткани кисти	Лимфоузлы средостения, легкие	ЕЕ-2008 + ЛТ+операция	Легкие (через 13 мес.)	Жив (29 мес.)	Кластер BCOR
3	М, 10 лет	Мягкие ткани грудной стенки	Легкое	CWS-2009+ операция	Локальный (13 мес.)	Жив (64 мес.)	<i>BCOR::MAML3</i>
4	М, 13 лет	Бедренная кость + патологический перелом	—	ЕЕ-2008+операция	Локальный	Жив (25 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
5	М, 7 лет	Позвоночник	—	CWS-2009+ операция	Локальный рецидив (74 мес.)	Жив (80 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
6	М, 5 лет	Малоберцовая кость	—	ЕЕ-2008+ лучи операция	—	Жив (15 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
7	М, 12 лет	Лонная кость	—	ЕЕ-2012+ЛТ+операция	—	Жив (23 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
8	М, 14 лет	Фаланги кисти	—	ЕЕ-2008	—	Жив (21 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
9	М, 10 мес.	Крестец	—	ЕЕ-2012+ЛТ+операция	—	Жив (18 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
10	М, 12 лет	Крестец	—	ЕЕ-2012+ЛТ	—	Жив (21 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
11	М, 7 лет	Позвоночный столб	Легкие, опухолевый тромб	CWS-2009+операция+ЛТ	—	Жив (23 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
12	Ж, 6 мес.	Брюшная полость (параспинальные мягкие ткани)	—	CWS-2009 + операция	Локальный (60 мес.)	Жив (90 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
13	М, 7 лет	Почка	Кости	CWS-2009 + Операция+ЛТ	—	Жив (39 мес.)	кластер BCOR
14	М, 9 лет	Малоберцовая кость	—	ЕЕ-2008+ Операция	—	Жив (84 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
15	М, 13 лет	Позвонок	—	CWS-2009+операция+ЛТ	—	Жив (39 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
16	М, 10 лет	Крестец	Кости, л/у, мягкие ткани	CWS-2009+ЛТ	—	Жив (32 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
17	М, 13 лет	Кости таза	—	ЕЕ-2008+ ЛТ	—	Жив (19 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
18	М, 4 года	Мягкие ткани шеи	—	ЕЕ-2012+ ЛТ+операция	—	Жив (31 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
19	Ж, 4 мес.	Брюшная полость (брыжейка)	—	CWS-2009+операция	Локальный (через 5 мес.)	Жив (30 мес.)	<i>BCOR::ITD</i>
20	М, 8 лет	Позвонок	—	ЕЕ-2012+ ЛТ+операция	—	Жив (44 мес.)	<i>BCOR ITD</i>
21	М, 13 лет	Крестец	—	CWS-2009+ЛТ	Локальный (через 25 мес.)	Жив (43 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
22	М, 16 лет	Малоберцовая кость	—	ЕЕ-2012+операция +ЛТ	—	Жив (4 мес.)	<i>BCOR::CCNB3</i>
23	М, 13 лет	Мошонка	—	CWS-2009+операция	—	Жив (115 мес.)	<i>YWHAЕ::NUTM2B</i>

ЛТ — лучевая терапия.

Table 1. Clinical and molecular features of sarcoma with BCOR genetic alteration

#	Age at debut	Primary Site	Metastatic Sites	Treatment Protocol	Recurrence	Current status	Fusion Transcript
1	М, 12y	Primary multiple	Bones, lungs, bone marrow	ЕЕ-2008	Progression on therapy	Died	<i>BCOR::CCNB3</i>
2	М, 11y	Hand soft tissue	Mediastinal LNs, lungs	ЕЕ-2008 + RT+surgery	Pulmonary, 13mo	Alive, 29mo	NE
3	М, 10y	Chest wall soft tissue	Lung	CWS-2009+ surgery	LR, 13mo	Alive, 64mo	<i>BCOR::MAML3</i>

#	Age at debut	Primary Site	Metastatic Sites	Treatment Protocol	Recurrence	Current status	Fusion Transcript
4	M, 13y	Femur + pathological fracture	—	EE-2008+surgery	LR	Alive, 25mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
5	M, 7y	Spine	—	CWS-2009+surgery	LR, 74mo	Alive, 80mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
6	M, 5y	Fibula	—	EE-2008+ RT surgery	—	Alive, 15mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
7	M, 12y	Pubic bone	—	EE-2012+ RT+surgery	—	Alive, 23mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
8	M, 14y	Hand phalanges	—	EE-2008	—	Alive, 21mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
9	M, 10mo	Sacrum	—	EE-2012+ RT+surgery	—	Alive, 18mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
10	M, 12y	Sacrum	—	EE-2012+RT	—	Alive, 21mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
11	M, 7y	Vertebral column	Lungs, tumor thrombus	CWS-2009+surgery+RT	—	Alive, 23mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
12	F, 6mo	Abdominal cavity (para-vertebral soft tissue)	—	CWS-2009 + surgery	LR, 60mo	Alive, 90mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
13	M, 7y	Kidney	Bones	CWS-2009 + surgery+RT	—	Alive, 39mo	NE
14	M, 9y	Fibula	—	EE-2008+surgery	—	Alive, 84mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
15	M, 13y	Vertebra	—	CWS-2009+surgery+RT	—	Alive, 39mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
16	M, 10y	Sacrum	Bones, LNs, soft tissues	CWS-2009+RT	—	Alive, 32mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
17	M, 13y	Pelvic bones	—	EE-2008+ RT	—	Alive, 19mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
18	M, 4y	Neck soft tissue	—	EE-2012+ RT+surgery	—	Alive, 31mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
19	F, 4mo	Abdominal cavity (mesentery)	—	CWS-2009 + surgery	LR, 5mo	Alive, 30mo	<i>BCOR::ITD</i>
20	M, 8y	Vertebra	—	EE-2012 + RT + surgery	—	Alive, 44mo	<i>BCOR ITD</i>
21	M, 13y	Sacrum	—	CWS-2009 + RT	LR, 25mo	Alive, 43mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
22	M, 16y	Fibula	—	EE-2012 + surgery + RT	—	Alive, 4mo	<i>BCOR::CCNB3</i>
23	M, 13y	Scrotum	—	CWS-2009 + surgery	—	Alive, 115mo	<i>YWHAЕ::NUTM2B</i>

LR — local recurrence; LNs — lymph nodes; EE — Euro Ewing protocol; RT — radiation therapy; NE — not evaluated.

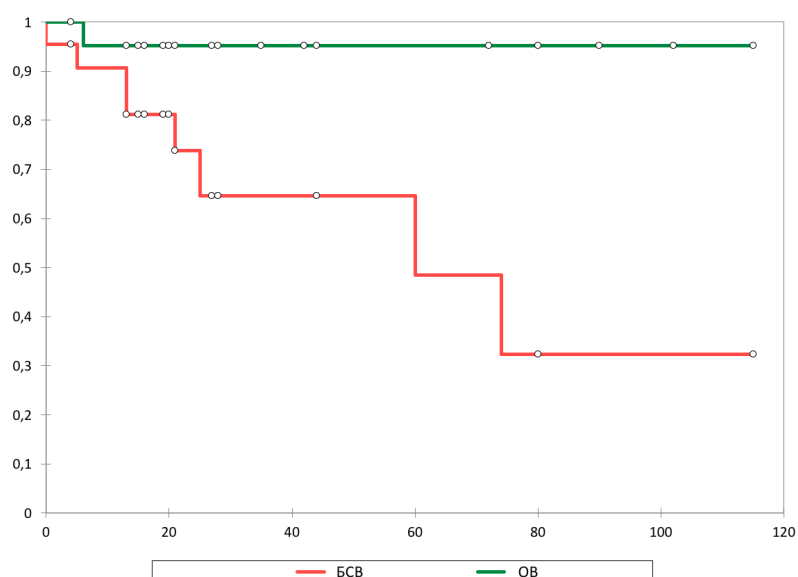


Рис. 1. Кривые Каплана — Майера для пациентов с саркомой с абберацией гена *BCOR* ($n = 23$, $p = 0.01$). Красным отображена трехлетняя БСВ $66,8 \pm 0,12$ %. Зеленым отмечена трехлетняя ОВ $96,0 \pm 0,04$ %
 Fig. 1. *BCOR* genetic alteration Kaplan — Meier curves. Red illustrated 3-years event-free survival 66.8 ± 0.12 %. Red — 3-years overall survival 96.0 ± 0.04 %

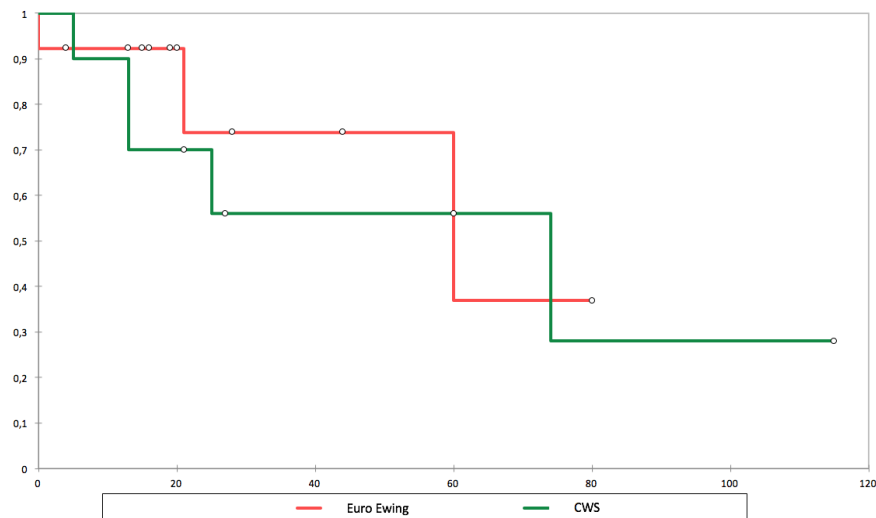


Рис. 2. Кривые Каплана — Майера трехлетней бессобытийной выживаемости в зависимости от протокола лечения у пациентов с саркомой с абберацией гена *BCOR*.

Зеленым отмечена БСВ у пациентов, получавших лечение согласно протоколу CWS, составив $56 \pm 0,17\%$, красным — БСВ у пациентов, получавших лечение согласно протоколу Euro Ewing ($73,8 \pm 0,17\%$, $p = 0,571$).

Fig. 2. Kaplan — Meier curves of 3-year event-free survival by treatment protocol in patients with sarcoma with *BCOR* genetic aberration.

Green line demonstrate EFS in patients treated according to the CWS protocol and was $56 \pm 0,17\%$, red line EFS in patients treated according to the Euro Ewing protocol was $73,8 \pm 0,17\%$, $p = 0,571$

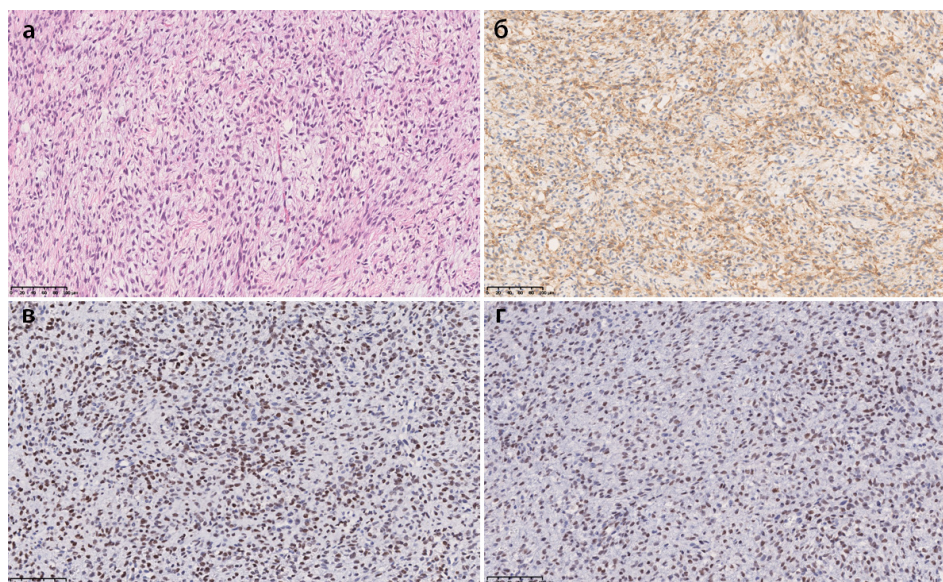


Рис. 3. Морфологическая картина саркомы с абберацией гена *BCOR* (увеличение $\times 200$). а — гематоксилин-эозин: опухоль состоит из разнонаправленных пучков клеток среди обильной фиброзной стромы с зонами миксоматоза. Клетки опухоли — среднего размера, округлой, веретеновидной и звездчатой формы со скудной цитоплазмой. б — гетерогенная экспрессия CD99). в — диффузная ядерная экспрессия *BCOR*. г — диффузная ядерная экспрессия *TLE1*

Fig. 3. Morphological picture of sarcoma with *BCOR* genetic alteration (magnification $\times 200$). а-hematoxylin-eosin: the tumor consists of multidirectional bundles of cells among abundant fibrous stroma with areas of myxomatosis; tumor cells are medium-sized, round, spindle-shaped and stellate in shape with scant cytoplasm. б — heterogeneous expression of CD99). в — diffuse nuclear expression of *BCOR*. г — diffuse nuclear expression of *TLE1*

Использование Юинг-ориентированного терапевтического протокола или протокола лечения для сарком мягких тканей (CWS) не оказывало влияния на бессобытийную выживаемость пациентов ($p = 0,571$) (рис. 2).

Обсуждение

Несмотря на морфологическую схожесть с СЮ, саркома с абберацией гена *BCOR* имеет

гистологические особенности, включающие более изменчивую цитоморфологию, от круглой, яйцевидной до веретенообразной формы, миксоидную строму и богатую капиллярную сеть (рис. 3).

Напротив, СЮ обычно характеризуется сплошными пластами идеально мономорфных круглых клеток с плохо очерченными границами клеток с тонким хроматином, а также отсутствием значительного стромального компонента

[6]. Иммуногистохимически СЮ демонстрирует сильное и диффузное мембранное окрашивание антителом к CD99, которое гораздо более вариативно при саркоме с абберацией гена *BCOR*. Cyclin D1 экспрессируется как при СЮ, так и при саркоме с абберацией гена *BCOR*, возможна также экспрессия EMA, WT1, CD117, BCL2, BCL6, β -catenin, SATB2, PAX8, CD56, p63, synaptophysin, CD117, s100, NKX2.2. Напротив, интенсивная и диффузная экспрессия *BCOR* является определяющей чертой саркомы с абберацией гена *BCOR*, в то время как при СЮ она экспрессируется лишь изредка [6]. При опухолях с *BCOR* ITD отмечается экспрессия *BCOR*, SATB2, cyclin D1, TLE1, в то время как при опухолях с обнаружением химерного транскрипта *YWHAЕ::NUTM2В* характерна экспрессия *BCOR* и *pan-NTRK*, а для опухолей с перестройками *BCOR::MAML3* и *BCOR::ZC3H7B* — экспрессия *PanCK*, *desmin* [4, 7–9].

В отличие от других типов НМКкС, саркома с абберацией гена *BCOR* в подавляющем большинстве случаев может быть достоверно верифицирована грамотным патологом при проведении морфологического и ИГХ-исследования, что подтверждает нашу работу, где в 100 % случаев исходный морфологический диагноз был обоснован молекулярно-генетическими методами исследования, чего не наблюдается при диагностике саркомы с перестройкой гена *CIC* или НМКкС с *non-ETS* перестройкой [10]. Однако для генетического подтверждения диагноза проведения стандартного исследования методом ОТ-ПЦР может оказаться недостаточно в случаях с внутренней tandemной дупликацией в гене *BCOR* или редкими вариантами химерных транскриптов, поэтому при подозрении на НМКкС, в том числе с абберацией гена *BCOR*, при получении отрицательного результата методом ОТ-ПЦР вторым этапом молекулярной диагностики является секвенирование РНК.

В настоящее время группа опухолей, содержащих альтерации гена *BCOR*, которые приводят к его гиперактивации, в зависимости от локализации разделяются на нозологические подгруппы, такие как НМКкС, примитивную миксоидную мезенхимальную опухоль младенцев, светлоклеточную саркому почки, некоторые саркомы матки и интракраниальные саркомы. Разнообразие генов-партнеров, а также внутренняя tandemная дупликация *BCOR* обуславливают биологическую гетерогенность данной группы опухолей и, как следствие, ее клинических и прогностических особенностей [4].

Саркома с перестройкой *BCOR::CCNB3* — наиболее частый вариант саркомы с абберацией гена *BCOR*, встречающийся у молодых

пациентов мужского пола (медиана возраста составляет 17 лет) [11]. Согласно собственным и литературным данным, опухоль имеет тропность к костям осевого скелета, низкую частоту метастазирования и индолентное течение. Показатели пятилетней выживаемости у пациентов с саркомой с перестройкой *BCOR::CCNB3* аналогичны таковым у пациентов с локализованной формой саркомы Юинга (72–80 %) [6]. Опубликованы наблюдения, где лечение пациентов с локализованной формой заболевания, ограничивалось только хирургическим удалением опухоли [3].

Альтернативным вариантом абберации, активирующим ген *BCOR*, является внутренняя tandemная дупликация в 15 экзоне — *BCOR* ITD, а также более редкий вариант перестройки — *YWHAЕ::NUTM2В/Е*. Данные абберации встречаются преимущественно у детей младшего возраста и у младенцев носят название примитивной миксоидной опухоли младенцев. Согласно данным литературы, у детей младшего возраста с *BCOR* ITD и *YWHAЕ::NUTM2В/Е* отмечается более агрессивное течение заболевания с результатами общей выживаемости 57 и 50 % соответственно [4].

Опухоли с аномалиями гена *BCOR* имеют единый патогенез со светлоклеточной саркомой почки [4]. Интракраниальные опухоли с внутренней tandemной дупликацией гена *BCOR*, согласно актуальной классификации опухолей центральной нервной системы, являются отдельной нозологической группой опухолей, характеризующихся неблагоприятным прогнозом [12].

Согласно исследованию, проведенному Bouchoucha Y. и соавт., опухоли с *BCOR* ITD, локализующиеся интракраниально и в мягких тканях, имеют близкий, но различный экспрессионный профиль. Это может являться следствием различного гистогенеза, что может объяснять разницу в клиническом течении заболевания [13].

Наблюдение за пациентами с саркомой с абберацией гена *BCOR* показывает их индолентное течение. В некоторых случаях опухоль может быть диагностирована спустя несколько лет от возникновения первых симптомов заболевания. В более ранних источниках при сравнении выживаемости пациентов с саркомой с абберацией гена *BCOR* и СЮ можно встретить данные о более благоприятном течении заболевания с показателями трехлетней общей выживаемости — 79 %, в связи с чем поднимался вопрос о необходимости проведения системного лечения в случае локализованной формы заболевания [3]. Однако высокая частота рецидивов, в особенности у пациентов с поражением костей осевого скелета и конечностей, нашедшая

подтверждение в нашем исследовании, не ставит под сомнение необходимость в проведении химиотерапии. Было проведено сравнение эффективности двух протоколов лечения сарком CWS и Euro Ewing, которое не показало преимущества какого-либо подхода в терапии пациентов с саркомой с аберрацией гена *BCOR*; однако период наблюдения недостаточно велик. Наши собственные данные и данные мировой литературы свидетельствуют о позднем наступлении рецидива заболевания — в течение 10 лет, что требует длительного наблюдения за этими пациентами.

Заключение

Саркома с аберрацией гена *BCOR* является относительной новой, но в то же время достаточно хорошо изученной формой НМКкС. В подавляющем большинстве случаев морфологический диагноз подтверждается результатами молекулярно-генетических исследований, которые сохраняют свое значение в диагностике конкретного вида аберрации гена *BCOR*, имеющих прогностическое значение. При сравнении эффективности протоколов лечения не было выявлено преимуществ более интенсивного юинг-ориентированного подхода, что свидетельствует о необходимости разработки отдельного протокола лечения саркомы с аберрацией гена *BCOR* с выделением отдельных групп пациентов, для которых нет необходимости в проведении интенсивных режимов химиотерапии. Саркома с аберрацией гена *BCOR* имеет индолентное течение с возможностью наступления рецидива заболевания спустя большое количество времени после завершения лечения, в связи с чем период наблюдения за пациентами, завершившими лечение, должен быть увеличен как минимум до 10 лет.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Молекулярно-генетические исследования выполнены при поддержке фонда «Наука — детям».

Funding

Molecular genetic research was carried out with the support of the Science for Children Foundation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting, editing, checking and approval of the text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol.* 2021; 45(1): 1–23.-DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552.
2. 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.
3. Palmerini E., Gambarotti M., Italiano A., et al. A global collaborative study of *CIC*-rearranged, *BCOR* : *CCNB3*-rearranged and other ultra-rare unclassified undifferentiated small round cell sarcomas (GRACeUI). *Eur J Cancer.* 2023; 183: 11–23.-DOI: 10.1016/j.ejca.2023.01.003.
4. Antonescu C.R., Kao Y.C., Xu B., et al. Undifferentiated round cell sarcoma with *BCOR* internal tandem duplications (*ITD*) or *YWHAE* fusions: a clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol.* 2020; 33(9): 1669–77.-DOI: 10.1038/s41379-020-0557-5.
5. Kyriazoglou A., Bagos P. Meta-analysis of *BCOR* rearranged sarcomas: challenging the therapeutic approach. *Acta Oncol.* 202; 60(6): 721–6.-DOI: 10.1080/0284186X.2021.1890818.
6. Kao Y.C., Owosho A.A., Sung Y.S., et al. *BCOR-CCNB3*-fusion positive sarcomas: a clinicopathologic and molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum and clinical behavior of other round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(5): 604.-DOI: 10.1097/PAS.0000000000000965.
7. Kao Y.C., Sung Y.S., Argani P., et al. *NTRK3* overexpression in undifferentiated sarcomas with *YWHAE* and *BCOR* genetic alterations. *Mod Pathol.* 2020; 33(7): 1341–9.-DOI: 10.1038/s41379-020-0495-2.
8. Le Loarer F., Baud J., Azmani R., et al. Advances in the classification of round cell sarcomas. *Histopathology.* 2022; 80(1): 33–53.-DOI: 10.1111/his.14547.
9. Specht K., Zhang L., Sung Y.S., et al. Novel *BCOR-MAML3* and *ZC3H7B-BCOR* gene fusions in undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40 (4): 433.-DOI: 10.1097/PAS.0000000000000591.
10. Wang L., Bhargava R., Zheng T., et al. Undifferentiated small round cell sarcomas with rare *EWS* gene fusions: Identification of a novel *EWS-SP3* fusion and of additional cases with the *EWS-ETV1* and *EWS-FEV* fusions. *J Mol Diagnostics.* 2007; 9(4): 498–509.-DOI: 10.2353/jmoldx.2007.070053.
11. 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.

12. Wong M.K., Ng C.C.Y., Kuick C.H., et al. Clear cell sarcomas of the kidney are characterised by BCOR gene abnormalities, including exon 15 internal tandem duplications and BCOR-CCNB3 gene fusion. *Histopathology*. 2018; 72(2): 320–9.-DOI: 10.1111/his.13366.
13. Bouchoucha Y., Tauziède-Espariat A., Gauthier A., et al. Intra- and extra-cranial BCOR-ITD tumours are separate entities within the BCOR — rearranged family. *J Pathol Clin Res*. 2022; 8(3): 217.-DOI:10.1002/cjp.2.255.

Поступила в редакцию / Received / 26.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.07.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах/ Author Information / ORCID

Ксения Юрьевна Синиченкова / Kseniya Yu. Sinichenkova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>; AuthorID: 1094796.

Агнеса Владимировна Панферова / Agnesa V. Panferova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>; SPIN: 5803-0530.

Руслан Худавердиевич Абасов / Ruslan Kh. Abasov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9179-8430>.

Нина Валерьевна Гегелия / Nina V. Gegeliya / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6208-6557>.

Илья Владимирович Сидоров / Ilya V. Sidorov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>.

Анастасия Сергеевна Шарлай / Anastasiya S. Sharlay / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>.

Дмитрий Михайлович Коновалов / Dmitriy M. Konovalov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>.

Дмитрий Витальевич Литвинов / Dmitriy V. Litvinov / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>.

Галина Анатольевна Новичкова / Galina A. Novichkova / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8826-1111>.

Александр Евгеньевич Друй / Alexandr E. Druy / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>; SPIN: 9072-9427.

