

# Co nového v Ewing-like family aneb malobuněčné/kulatobuněčné sarkomy měkkých tkání a kostí s rearanží genů CIC a BCOR. Přehled problematiky a naše prvotní zkušenosti

Zdeněk Kinkor <sup>1</sup>, Petr Grossmann <sup>1</sup>, Magdaléna Dubová <sup>2</sup>, David Bludovský <sup>2</sup>,  
Andrea Černá <sup>3</sup>, Lenka Krsková <sup>4</sup>, Petr Lhoták <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Bioptická laboratoř s.r.o., Šiklův ústav patologie, LF UK, Plzeň

<sup>2</sup> Klinika zobrazovacích metod, FN a LF UK, Plzeň

<sup>3</sup> Medicyt s.r.o., Medirex group, Bratislava

<sup>4</sup> Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>5</sup> Radiologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

## SOUHRN

Předkládán je souhrn literárně dokumentovaných poznatků se vzácnou skupinou nediferencovaných sarkomů měkkých tkání a kostí definovaných přeskupením genů *CIC* resp. *BCOR*, který je ilustrován osobní zkušeností se třemi případy. Tato skupina nádorů se původně vyčlenila z tzv. *Ewing-like family*, kde nebyla prokázána rearanže *EWSR1* genu. Sarkomy s rearanží *CIC* a *BCOR* se částečně liší věkovou i topografickou distribucí, ale i prognostickými a prediktivními parametry. První z nich jsou vysoce agresivní a prakticky nepostihují skelet, ty druhé jsou převážně kostní tumory mladých chlapců s příznivější biologii oproti klasickému Ewingově sarkomu. Zásadním zjištěním je variabilita histologického projevu, přesahující běžný obraz malobuněčného kulatobuněčného sarkomu. Mnohé tyto nádory charakterizuje naopak vřetenobuněčná a myxoidní úprava a relativně blandní vzhled, které posouvají spektrum diferenciální diagnostiky mimo *Ewing-like family*. Naše tři pozorování poukazují na obtížnost diagnostiky těchto lézí a nutnost implementace cílené molekulární analýzy i v rutinní praxi. Stále však existují případy, kde ani extenzivní genetické vyšetření prvotní označení Ewing-like sarkomu blíže neupřesní.

**Klíčová slova:** Ewing-like sarkom – nediferencovaný sarkom – měkké tkáně – kosti – translokace/rearanže *CIC* – translokace/rearanže *BCOR* – *CIC-DUX4* – *BCOR-CCNB3*

## What's new in Ewing-like sarcoma family? Soft tissue and bone sarcomas with CIC/BCOR rearrangement. Review of the literature and first personal experience

### SUMMARY

The literature is reviewed regarding of a rare molecularly defined group of sarcomas with rearrangement of both *CIC* and *BCOR* genes, which were originally placed into the *EWSR1*wt Ewing-like category. Personal experience with three cases demonstrating difficulties of this issue is added. Both groups of lesions differ not only by age and topography, but also vary in both the prognostic and the predictive parameters. *CIC*-rearranged tumors are very aggressive and almost never occur in the skeleton; in contrary, the *BCOR*-rearranged ones are predominantly bone tumors in young males behaving even better than classical Ewing sarcoma. From the morphologic point of view, it turned out to be a salient finding that these types of neoplasm might leave canonical morphotype of small blue round cell sarcoma. Instead of it, they are not uncommonly characterized as a relatively uniform spindle cell proliferation with prevailing myxoid transformation deserving much broader differential diagnosis. Our three cases reports display difficulties in reaching the correct diagnosis even by implementing sophisticated molecular techniques in routine practice. Notwithstanding of exhaustive molecular assays used, one may still encounter a lesion where original descriptive term Ewing-like sarcoma remains uncorrected.

**Keywords:** Ewing-like sarcoma – undifferentiated small round cell sarcoma – soft tissue – bone – *CIC*-rearranged – *BCOR*-rearranged – *CIC-DUX4* – *BCOR-CCNB3*

*Cesk Patol* 2017; 53(4): 175–180

Diferenciální diagnostika malobuněčných kulatobuněčných tumorů (MKT), bez ohledu na věk a lokalizaci, zůstává i v současnosti obtížnou. Přesné zařazení nádorů, které morfologicky mohou vypadat totožně, vyžaduje nejen zkušenost a kvalifikovanou interpretaci efektivního panelu imunohistochemie (IHC),

### ✉ Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.

Bioptická laboratoř s.r.o., Mikulášské nám. 4

326 00 Plzeň

tel.: +420 737 220 449

email: kinkor@medima.cz

ale především racionální využití extenzivní molekulární biologie. Je již jasné, že některé léze určují konkrétní molekulární aberace, které však je paradoxně nutné vnímat právě v kontextu fenotypu a lokalizace. Ukazuje se totiž, že tatáž genetická alterace může být jednak společná celému spektru neoplastických proliferací s odlišnou morfologií a biologii, ale zároveň stejným potenciálním cílem biologické léčby. Příkladem budiž *NTK3-ETV6* rearanže společná pro sekretorický karcinom prsu a slinných žláz, infantilní fibrosarkom, kongenitální mezoblastický nefrom, papilární karcinom štítné žlázy, GIST či inflamatorní myofibroblastický tumor. Vysvětlení tohoto fenoménu není jasné; vedle dosud nepoznaných komplexních transkripčních a epigenetických regulací je totiž principiální i úroveň histogenetické diferenciace buňky cílové tkáně.