

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.09.2021
Принята к печати 15.10.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88

Светлоклеточная саркома почки у детей: клинические характеристики и результаты терапии

Л.А. Смирнова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Г.В. Терещенко, Д.Г. Ахаладзе, А.В. Нечеснюк, Д.Т. Уталиева, А.Ю. Усычкина, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Смирнова Лилия Андреевна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

Светлоклеточная саркома почки (СКСП) – редкое злокачественное новообразование у детей, на долю которого приходится 2–5% всех опухолей почек. Целью исследования явилось изучение результатов терапии пациентов с СКСП, получавших лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом СКСП, получавших лечение за период с января 2012 г. по февраль 2020 г. (98 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Анализировались демографические характеристики, клинические симптомы, метод постановки диагноза, объем проведенной терапии, исходы. Пациенты получали лечение по протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). Оценка распространенности процесса проводилась по классификации SIOP. Общая и бессобытийная выживаемость оценивались по методу Каплана–Майера. Анализ выживаемости проведен на 01.03.2021. В исследование включены 10 пациентов с СКСП. Медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца (разброс 13,5–70,8 месяца). Все пациенты были лицами мужского пола. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,1–3,2 мес). Диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных ($n = 9$) и гистологического исследования биоптата опухоли ($n = 1$). Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 1 (10%) пациента (локализация метастазов – легкие). Медиана объема опухоли составила 439 см³ (разброс 256–996 см³). Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) проведена всем больным (режим AV (актиномицин Д, винкристин) у 7 (70%) пациентов). При оценке динамики размеров опухоли после предоперационной ПХТ отмечено ее сокращение у 3/10 пациентов (у 1/7 при режиме AV), увеличение у 5/10 и стабилизация у 2/10 больных. Хирургическое лечение в объеме нефрэктомии проведено у всех пациентов. В 1 (10%) случае документирован интраоперационный разрыв опухоли. У 1 (10%) больного проведена торакотомия слева для исключения легочных метастазов. Распределение пациентов по локальным стадиям: I стадия – 4/10 (40%), II стадия – 2/10 (20%), III стадия – 4/10 (40%) (включая 1 больного с отдаленными метастазами). Адьювантная химиотерапия проводилась всем пациентам в соответствии со схемой лечения группы высокого риска: 7 пациентов получили 4–5-компонентный режим терапии, 3 – режим AVD (актиномицин Д, винкристин, доксорубицин). Лучевая терапия проводилась 6/10 (60%) пациентам. Исходы: 9/10 (90%) – живы, 1/10 (10%) пациент погиб (смерть, не связанная с опухолью). Трехлетняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составили 78,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 52,5–100) и 90,0% (95% ДИ 71,4–100) соответственно. Проведение комплексной интенсивной программной терапии у пациентов с СКСП позволяет добиться удовлетворительных результатов.

Ключевые слова: светлоклеточная саркома почки, полихимиотерапия, лучевая терапия, дети

Смирнова Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 78–88. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.09.2021
Accepted 15.10.2021

Clear cell sarcoma of the kidney in children: clinical characteristics and treatment results

L.A. Smirnova, M.V. Teleshova, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, G.V. Tereshchenko, D.G. Akhaladze, A.V. Nechesnyuk, D.T. Utalieva, A.Yu. Usychkina, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov

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

Correspondence:
Liliya A. Smirnova, a pediatric oncologist at the Department of Clinical Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

Clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) is a rare malignant renal tumor in children, which accounts for 2–5% of pediatric kidney malignancies. The aim of the study was to analyze the results of therapy of patients with CCSK treated in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Retrospective analysis of patients with a histologically confirmed diagnosis of CCSK treated for the period 01.2012–02.2020 (98 months) was done. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Demographic characteristics, clinical symptoms, methods of diagnosis, and treatment modalities were analyzed. Patients were treated according to the protocols of the SIOP-RTSG group (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). The stage was assigned according to the SIOP classification. Overall and event-free survival was assessed by the Kaplan–Mayer method. The analysis of the results was carried out on 01.03.2021. The analysis included 10 patients with CCSK. The median age at the time of diagnosis of CCSK was 30.1 months (range 13.5–70.8 months). All patients were male. The duration from the onset of the first symptoms/detection of the tumor to the diagnosis was 0.8 months (range 0.1–3.2 months). The diagnosis was established on the basis of clinical and radiological data ($n = 9$) and biopsy ($n = 1$). Distant metastases at

the time of diagnosis were detected in 1 (10%) patient (localization of metastases - lungs). The median tumor volume was 439 cm³ (range 256–996 cm³). Preoperative chemotherapy was performed in all patients (AV regimen (actinomycin D, doxorubicin) in 7 (70%) patients). Assessment of response after preoperative chemotherapy showed tumor regression in 3/10 (in 1/7 with AV regimen), tumor progression in 5 and stable disease in 2 patients. Surgical treatment in the extent of nephrectomy was performed in all patients. In 1 (10%) case, intraoperative tumor rupture was documented. Distribution of patients by local stages: I – 4/10 (40%), II – 2/10 (20%), III – 4/10 (40%) (including 1 patient with distant metastases). In 1 patient, a left thoracotomy was performed to exclude lung metastases. Adjuvant chemotherapy was performed in all patients in accordance with the relevant protocols of the high-risk group: 7 – 4–5–drug regimen, 3 – AVD regimen (actinomycin D, vincristine, doxorubicin). Radiation therapy was performed in 6/10 (60%) patients. Outcomes: 9/10 (90%) – alive, 1/10 (10%) patient died (non-tumor-related death). 3-year event-free survival and overall survival were 78.8% (95% confidence interval (CI) 52.5–100) and 90.0% (95% CI 71.4–100) respectively. Intensive program therapy in patients with CCSK allows to achieve satisfactory results of treatment.

Key words: clear cell sarcoma of the kidney, polychemotherapy, radiation therapy, children

Smirnova L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 78–88.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-78-88

Светлоклеточная саркома почки (СКСП) – редкое злокачественное новообразование у детей, на долю которого приходится 2–5% всех опухолей почек. Это вторая по частоте встречаемости опухоль почек у детей после нефробластомы [1].

Впервые СКСП была описана в 1970 г. J.M. Kidd [2] и исторически называлась «костнометастазирующая опухоль почки» [3], отражая ее склонность к метастазированию в кости.

Улучшение диагностики, основанное на использовании спектра иммуногистохимических маркеров и понимании молекулярных механизмов канцерогенеза при данном виде опухоли, внедрение более интенсивных программ терапии СКСП у детей привело к повышению показателей бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, которые достигают 78% и 86% соответственно [4].

В российской научной литературе отсутствуют описания больших групп пациентов с СКСП и результатов лечения данного вида злокачественных новообразований (ЗНО) почек у детей.

Целью настоящей публикации явилось изучение результатов терапии пациентов с СКСП, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом СКСП за период с января 2012 г. по февраль 2020 г. (98 мес). В указанный период времени в условиях ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева обследовались и получали различные этапы лечения 11 пациентов с СКСП. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В настоящий анализ были включены только пациенты с СКСП, получавшие программную терапию по протоколам Группы по изучению опухолей почек Международного общества детских онкологов (SIOP Renal Tumor Study Group, SIOP-RTSG). Из 11 зарегистрированных пациентов с СКСП 1 был исключен

из дальнейшего анализа, поскольку в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ему проведен только этап локальной лучевой терапии, а системная терапия осуществлялась по протоколу лечения сарком мягких тканей в другом федеральном центре. Таким образом, в настоящий анализ включены 10 пациентов с СКСП, получавших программную терапию.

В рамках разработанной маршрутизации больных с опухолями почек и налаженного межцентрового взаимодействия только 1 пациент первично был госпитализирован и получил все этапы программной терапии в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, остальные больные поступали на этапы проведения локального контроля после инициации специфической терапии в региональных центрах.

Обследование проводилось по стандартному алгоритму согласно протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016), включавшему компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и доплерографию сосудов бассейна нижней полой вены. Преимущественно диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных. После верификации диагноза СКСП дополнительные обследования включали КТ/МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и сцинтиграфию с бисфосфонатами, мечеными технецием (^{99m}Tc).

Оценка распространенности процесса и гистологическая классификация опухолей почек осуществлялись по критериям SIOP для детских ренальных опухолей [5, 6]. Терапия пациентов с СКСП проводилась согласно протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016) [4].

Объем и длительность предоперационной полихимиотерапии (ПХТ) определялись в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Пациенты с локализованной формой опухолей почек получали 4-недельную предоперационную ПХТ в режиме AV (актиномицин Д, винкристин), дети с метастатиче-

ской формой – 6-недельную ПХТ в режиме AVD (актиномицин Д, винкристин, доксорубин). Пациентам с изначально подтвержденным диагнозом СКСП рекомендовалось проведение интенсивной цикловой ПХТ для больных группы высокого риска. Хирургический этап осуществлялся на 5-й и 7-й неделях соответственно и включал в себя проведение нефрэктомии на стороне поражения.

Адьювантная химиотерапия (ХТ) проводилась в соответствии с протоколами группы высокого риска [4]. Согласно протоколу SIOP 93-01 пациенты группы высокого риска независимо от стадии заболевания получали адьювантную ХТ, состоящую из 4 препаратов (этопозид, карбоплатин, ифосфамид, доксорубин). В рамках протокола SIOP-2001 у пациентов с I стадией СКСП послеоперационная ПХТ включала режим AVD, больным с II–IV стадией проводился режим из 4 препаратов (этопозид, карбоплатин, циклофосфамид, доксорубин). В рамках протокола RTSG-SIOP-2016 всем пациентам с верифицированным диагнозом СКСП рекомендовалось проведение 5-компонентной ПХТ (этопозид, карбоплатин, ифосфамид, циклофосфамид, доксорубин) (таблица 1).

Локальная лучевая терапия на область ложа опухоли проводилась пациентам с локальными стадиями II и III. Дозы лучевой терапии варьировали в зависимости от протокола (таблица 1). Тотальное облучение брюшной полости проводилось при диффузном внутрибрюшном опухолевом поражении и/или большом интраоперационном разрыве опухоли. Тотальное облучение легких проводилось всем пациентам с метастатическим поражением легких в суммарной очаговой дозе (СОД) 15 Гр.

Для проведения настоящего анализа использовались следующие характеристики: пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, наличие опухоль-ассоциированного тромбоза почечной

вены и нижней полой вены, стадия заболевания, протокол терапии, объем оперативного вмешательства (включая оценку интраоперационных осложнений, таких как разрыв опухоли) и лучевой терапии, длительность наблюдения и ответ на проведенную терапию.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информация об этапах лечения, проведенных за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете XLSTAT. Оценка выживаемости осуществлялась по методу Каплана–Майера. При расчете 95% доверительных интервалов (ДИ) была применена формула Гринвуда. ОВ определялась в качестве временного интервала между датой постановки диагноза и датой смерти (независимо от причины) или датой последнего наблюдения. Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего осмотра. БСВ определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, развития второй опухоли, даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.03.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 10 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца (разброс

Таблица 1
Схема терапии пациентов с СКСП

Table 1
Treatment schedule for patients with clear cell sarcoma of the kidney (CCSK)

Протокол Protocol	Предоперационная ХТ Preoperative chemotherapy	Послеоперационная ХТ Postoperative chemotherapy	Лучевая терапия Radiation therapy
SIOP 93-01	Локализованная форма: AV Метастатическая форма: AVD Localized disease: AV Metastatic disease: AVD	Стадия I–IV: этопозид, карбоплатин, ифосфамид, доксорубин Stage I–IV: etoposide, carboplatin, ifosfamide, doxorubicin	Локальная стадия II–III: 25–30 Гр Local stage II–III: 25–30 Gy
SIOP-2001	Локализованная форма: AV Метастатическая форма: AVD Localized disease: AV Metastatic disease: AVD	Стадия I: AVD Стадия II–IV: этопозид, карбоплатин, циклофосфамид, доксорубин Stage I: AVD Stage II–IV: etoposide, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin	Локальная стадия II–III: 25,2 Гр Local stage II–III: 25.2 Gy
RTSG-SIOP-2016	Локализованная форма: AV Метастатическая форма: AVD Localized disease: AV Metastatic disease: AVD	Стадия I–IV: этопозид, карбоплатин, ифосфамид, циклофосфамид, доксорубин Stage I–IV: etoposide, carboplatin, ifosfamide, cyclophosphamide, doxorubicin	Локальная стадия II–III: 10,8 Гр +/- буст на макроскопический остаток: 10,8 Гр Local stage II–III: 10.8 Gy +/- boost to macroscopic residual disease: 10.8 Gy

Note. AV regimen: actinomycin D, doxorubicin; AVD regimen: actinomycin D, vincristine, doxorubicin

13,5–70,8 месяца). Все пациенты были лицами мужского пола. Клиническая картина включала увеличение объема живота ($n = 4$), пальпируемое образование в брюшной полости ($n = 4$), интоксикационный синдром ($n = 1$), в 1 случае опухоль была выявлена случайно. Длительность от возникновения первых клинических симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,1–3,2). Медиана объема опухоли составила 439 см^3 (разброс $256\text{--}996 \text{ см}^3$). Характеристика исследуемой когорты пациентов представлена в таблице 2.

В 9 (90%) из 10 случаев диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных. В 1 случае (пациент №1) диагноз СКСП верифицирован путем инициального проведения открытой биопсии образования. В случае пациента №3 инициальное проведение пункционной биопсии опухоли не позволило установить корректный диагноз в связи с малым количеством забранного гистологического материала. Морфологическая картина биоптата опухоли была неоднозначной, что привело к неправильному гистологическому заключению «саркоматоидный вариант нефробластомы».

Таблица 2
Клинические особенности, лечение и исход пациентов с СКСП

Table 2
Clinical features, treatment and outcomes of patients with CCSK

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Локализация Localization	Симптомы Symptoms	Протокол Protocol	Предоперационная ПХТ Preoperative polychemotherapy	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative polychemotherapy	Операция Surgery	Локальная стадия Local stage	Постоперационная ПХТ Postoperative polychemotherapy	Лучевая терапия Radiation therapy	Исход, статус по заболеванию Outcome, disease status	Длительность наблюдения, мес Follow-up period, months
1	5	Мужской Male	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	SIOP-93-01	HR	Сокращение на 28,2% Reduction by 28.2%	Нефрэктомия Nephrectomy	III	Carbo, VP, IFO, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Смерть Dead	12,0
2	5,6	Мужской Male	Справа On the right	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-2001	AVD + HR	Сокращение на 60% Reduction by 60%	Нефрэктомия, R2-резекция Nephrectomy R2 resection	III	Carbo, VP, Cyclo, Dox	Ложе опухоли, ТОБ, ТОЛ Tumor bed, TAI, TLI	Локальная прогрессия, 18,1 мес. Жив после события, нет данных Local progression at 18.1 months. Alive after the event, no data available	70,7
3	1,5	Мужской Male	Слева On the left	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-2001	AVD	Стабилизация Stabilization	Нефрэктомия Nephrectomy	I	AVD	–	Жив, ПО Alive, CR	66,2
4	5,8	Мужской Male	Слева On the left	Интоксикационный синдром Constitutional symptoms	SIOP-2001	AV	Стабилизация Stabilization	Нефрэктомия Nephrectomy	I	AVD	–	Жив, ПО Alive, CR	63,9
5	1,1	Мужской Male	Справа On the right	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 23,1% Increase by 23.1%	Нефрэктомия Nephrectomy	II	Carbo, VP, IFO/ Cyclo, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Жив, ПО Alive, CR	35,1
6	1,7	Мужской Male	Слева On the left	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 181,3% Increase by 181.3%	Нефрэктомия Nephrectomy	I	Carbo, VP, IFO/ Cyclo, Dox	–	Жив, ПО Alive, CR	32,1
7	2,6	Мужской Male	Справа On the right	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-2001	AV	Увеличение на 17,6% Increase by 17.6%	Нефрэктомия Nephrectomy	I	AVD	–	Жив, ПО Alive, CR	57,8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
8	3,4	Мужской Male	Справа On the right	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-RTSG-2016	AV	Сокращение на 35,8% Reduction by 35.8%	Нефрэктомия, R2-резекция Nephrectomy R2 resection	III	Carbo, VP, IFO/Cyclo, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Жив, ПО Alive, CR	36,3
9	1,6	Мужской Male	Справа On the right	Пальпируемое образование в брюшной полости Palpable abdominal mass	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 24,2% Increase by 24.2%	Нефрэктомия Nephrectomy	II	Carbo, VP, IFO/Cyclo, Dox	Ложе опухоли Tumor bed	Жив, ПО Alive, CR	18,8
10	2,3	Мужской Male	Слева On the left	Увеличение объема живота Abdominal swelling	SIOP-RTSG-2016	AV	Увеличение на 38,3% Increase by 38.3%	Нефрэктомия Nephrectomy	III	Carbo, VP, IFO/Cyclo, Dox	ТОБ TAI	Жив, ПО Alive, CR	12,8

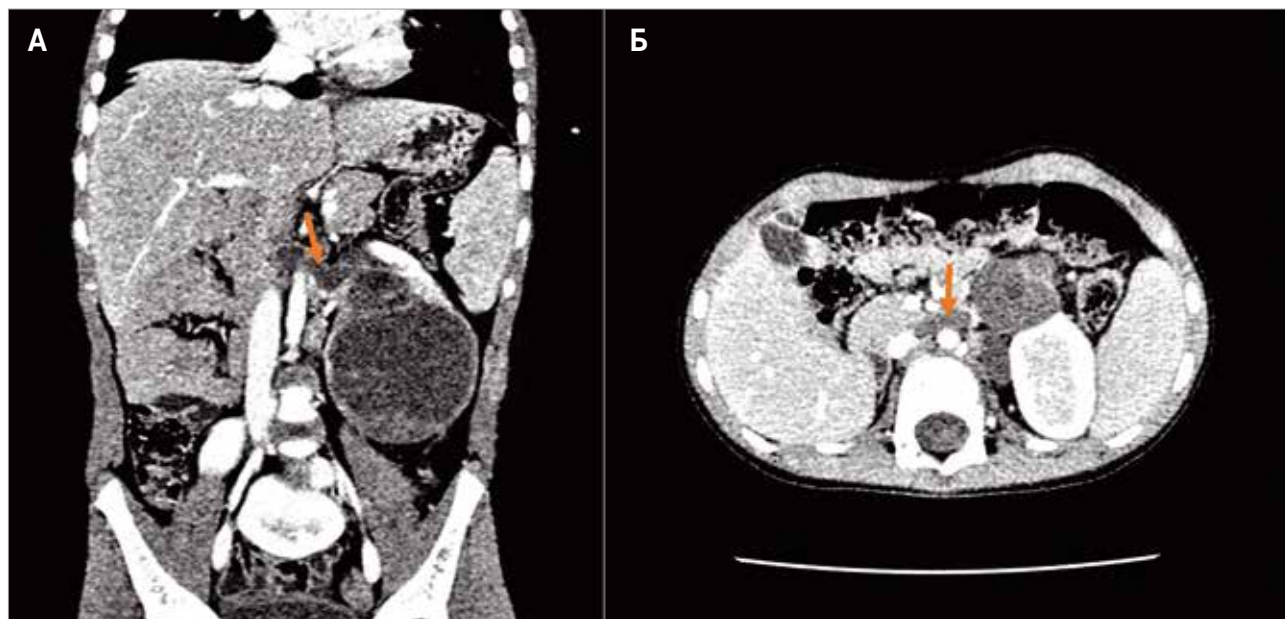
Примечание. ТОБ – тотальное облучение брюшной полости; ТОЛ – тотальное облучение легких; ПО – полный ответ; Carbo – карбоплатин; VP – этопозид; IFO – ифосфамид; Cyclo – циклофосфамид; DOX – доксорубин; HR – режим высокого риска
Note. TAI – total abdominal irradiation; TLI – total lung irradiation; CR – complete response; Carbo – carboplatin; VP – etoposide; IFO – ifosfamide; Cyclo – cyclophosphamide; DOX – doxorubicin; HR – high risk regimen

Рисунок 1

Компьютерные томограммы органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением: А – коронарный срез; Б – аксиальный срез. При переходе левой почечной вены в нижнюю полую вену определяется тромб (указан стрелками)

Figure 1

CT scans of the chest, abdomen and lesser pelvis with contrast enhancement: A – coronal plane; Б – axial plane. A thrombus is visualized at the junction of the left renal vein and the inferior vena cava (indicated by the arrows)



По данным рентгенологических исследований у 2 пациентов выявлен опухоль-ассоциированный тромбоз, у 1 из больных отмечалось распространение тромба в нижнюю полую вену (рисунок 1).

Терапия всех больных проводилась согласно рекомендациям протокола группы SIOP-RTSG: 1 пациент получал лечение по протоколу SIOP 93-01, 4 – по протоколу SIOP-2001, 5 – согласно протоколу SIOP-RTSG-2016.

Предоперационная ПХТ в режиме AV проведена 7 (70%) пациентам с локализованной формой заболевания, 6-недельный режим AVD – 1 (10%) больному (№2) с наличием инициальных метастазов. У пациента №2 с метастатическим поражением легких отмечалось также массивное поражение забрюшинных

лимфатических узлов, в связи с чем неоадьювантная ПХТ была продлена за счет 2 курсов интенсивной ПХТ в целях снижения риска развития интраоперационного разрыва опухоли. У пациента №1 с инициально морфологически верифицированным диагнозом СКСП в качестве неоадьювантной ХТ использовался режим для больных группы высокого риска согласно рекомендациям протокола SIOP 93-01 (3 курса терапии). У пациента №3 в региональном центре начато проведение режима AVD в связи с подозрением на наличие легочных метастазов, однако после пересмотра инициальных данных визуализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и исключения метастатического поражения легких неоадьювантная терапия модифицирована за счет сокра-

щения курса до 4 нед и отмены второго введения доксорубина.

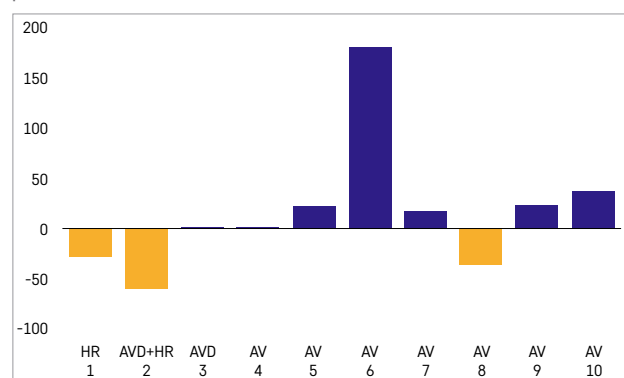
При оценке ответа на проведенную предоперационную ПХТ получены следующие результаты: в большинстве случаев на фоне терапии в режиме AV (5/7 пациентов) наблюдалось увеличение образования. Сокращение образования в основном отмечалось у больных, получавших более интенсивную 3–4-компонентную терапию (рисунок 2).

Рисунок 2

Ответ на предоперационную ПХТ у пациентов с СКСП

Figure 2

Response to preoperative polychemotherapy (PCT) in patients with CCSK



Хирургическое лечение в объеме нефрэктомии проведено у всех больных (10/10). У пациента №2 операция носила макроскопически нерадикальный характер (R2-резекция) ввиду массивного поражения забрюшинных лимфатических узлов. В другом случае (пациент №8) по данным послеоперационной визуализации отмечалось наличие макроскопически остаточной опухоли, таким образом, объем резекции оценен как R2. Интраоперационные осложнения наблюдались только у пациента №10 в виде разрыва опухолевых кист в момент проведения нефрэктомии.

Оперативное вмешательство в объеме торако-томии, метастазэктомии выполнено пациенту №3 с сомнительными очагами в легких, что позволило исключить их метастатическое поражение, дезэскалировать объем адьювантной ПХТ и отказаться от проведения лучевой терапии. Единственному в нашей когорте пациенту (№2) с доказанными инициальными легочными метастазами, учитывая нивелирование очагов в легких после предоперационной ПХТ, в дальнейшем метастазэктомия не проводилась.

Таким образом, распределение больных по локальным стадиям было следующим: I стадия – 4 (40%), II стадия – 2 (20%), III стадия – 4 (40%) (к данной локальной стадии также отнесен 1 пациент с отдаленными метастазами). Причины постановки III стадии включали: в 2 случаях поражение регионарных лимфатических узлов, в 1 – положительные края резекции, в 1 – интраоперационный разрыв опухоли.

Адьювантная ХТ проводилась всем пациентам в соответствии с протоколами группы высокого риска: 7 (70%) больных получили 4–5-компонентный режим терапии, 3 (30%) – режим AVD. У пациента №3 с локальной стадией I, у которого было исключено метастатическое поражение легких, проведена послеоперационная ПХТ в режиме AVD.

Лучевая терапия проводилась всем пациентам, начиная со II стадии заболевания. Суммарно лучевая терапия проведена 6 (60%) пациентам. Тотальное облучение брюшной полости проводилось в 2 случаях. В первом случае (пациент №2) проводилось тотальное облучение брюшной полости в связи с массивным поражением забрюшинных лимфатических узлов, а также тотальное облучение легких, учитывая их метастатическое поражение. Во втором случае (пациент №10) выполнено тотальное облучение брюшной полости за счет интраоперационного разрыва опухолевых кист. Остальные пациенты получали лучевую терапию на область фланка со стороны инициального поражения.

У пациента №2 с IV стадией заболевания и массивным поражением забрюшинных лимфатических узлов после проведения R2-резекции наблюдалась локальная прогрессия через 18 мес от постановки диагноза. На момент последнего осмотра после проведения противорецидивной терапии ребенок был жив, при этом длительность наблюдения от момента постановки диагноза составила 70,7 мес.

У пациента №5 отмечалось подозрение на прогрессию заболевания в виде появления образования в области 9-го ребра справа через 22,5 мес от окончания специфической терапии, однако после гистологической верификации данное образование трактовано как остеохондрома (рисунок 3). Таким образом, прогрессия заболевания исключена.

Из 10 пациентов, включенных в настоящий анализ, 9 (90%) живы, 1 больной умер на фоне проведения интенсивной адьювантной цикловой ПХТ (после 7-го курса) от инфекционных осложнений, развившихся на фоне индуцированной аплазии кроветворения.

В настоящий момент 9 пациентов находятся в процессе динамического наблюдения после окончания терапии: живы без события – 8, жив после прогрессии – 1. Медиана наблюдения за пациентами составила 35,7 мес (разброс 12,0–70,7 мес). Трехлетняя БСВ и ОВ составили 78,8% (95% ДИ 52,5–100) и 90,0% (95% ДИ 71,4–100) соответственно (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

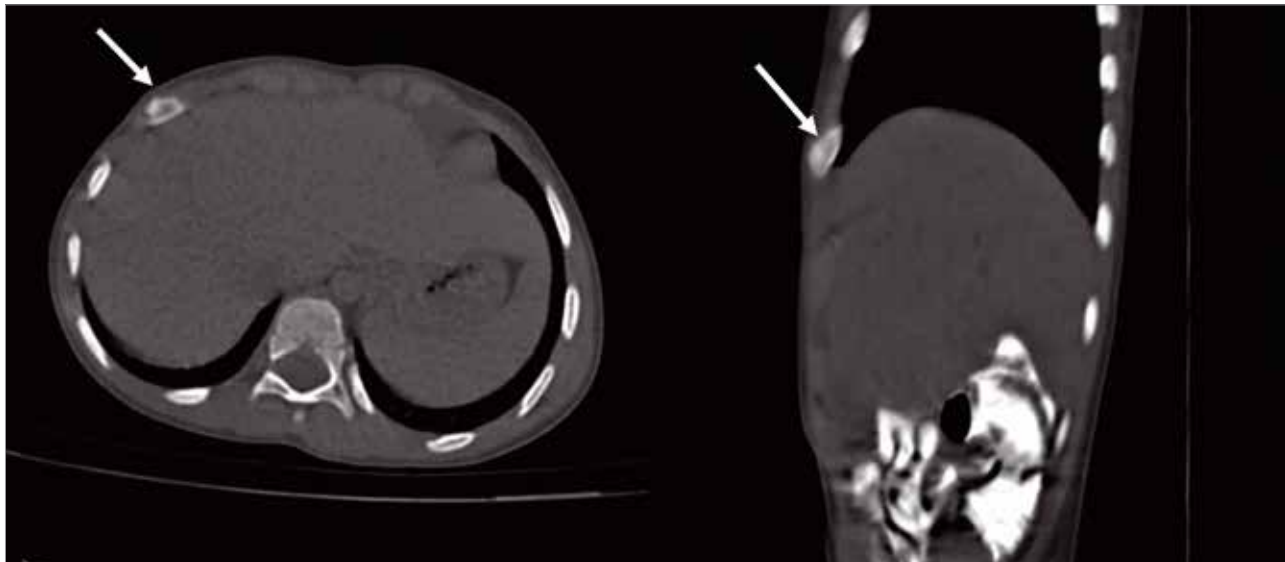
СКСП рассматривается как редкая первичная опухоль почек у детей раннего возраста, что диктует необходимость проведения дифференциальной

Рисунок 3

Компьютерные томограммы органов грудной клетки без контрастного усиления: А – аксиальный срез; Б – сагиттальный срез. Участок нарушения костной структуры переднего отрезка 9-го ребра справа (указан стрелками)

Figure 3

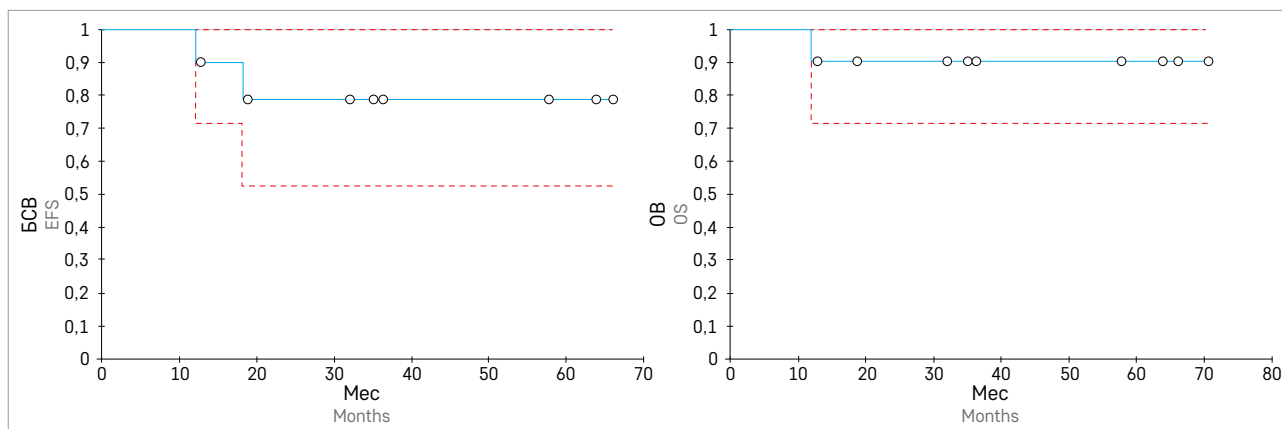
CT scans of the chest organs without contrast enhancement: A – axial plane; Б – sagittal plane. The area of bone damage in the anterior part of the 9th rib on the right (indicated by the arrows)

**Рисунок 4**

Показатели БСВ и ОВ пациентов с СКСП

Figure 4

Event-free (EFS) and overall (OS) survival of patients with CCSK



диагностики в первую очередь с нефробластомой. По данным крупного международного популяционного исследования, изучавшего эпидемиологию опухолей почек у детей и подростков, на долю СКСП пришлось 3% всех случаев новообразований почек у пациентов 0–14 лет за период 2001–2010 гг. ($n = 431$), стандартизованный показатель заболеваемости составил 0,02 на 100 тыс. детского населения [7].

СКСП характерна для детей в возрасте от 2 до 3 лет, на данный возрастной интервал приходится 50% случаев заболевания, при этом опухоль крайне редко встречается у детей первых 6 месяцев жизни. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 36 месяцев [8]. В отличие от нефробластомы для СКСП характерно преобладание лиц мужского пола (соотношение мальчики:девочки

варьирует от 1,8:1 до 2,04:1) [7]. Билатеральное поражение при СКСП встречается крайне редко и, вероятно, имеет метастатический характер, а не первично-множественное течение [1].

Полученные нами результаты на репрезентативной когорте пациентов, получавших терапию согласно протоколам группы SIOP-RTSG, соответствуют международным данным [8]. В нашей группе больных медиана возраста на момент постановки диагноза СКСП составила 30,1 месяца, что сопоставимо с опубликованными ранее исследованиями. Не было отмечено ни одного пациента в возрасте младше 1 года. Интересным наблюдением явилось то, что все больные были представлены лицами мужского пола. Случаев с билатеральным поражением выявлено не было.

Клинические симптомы при СКСП неспецифичны и аналогичны клиническим проявлениям при нефробластоме в виде увеличения размеров живота, абдоминального болевого синдрома, макрогематурии, повышения артериального давления [1]. Наши собственные данные также свидетельствуют о неспецифической клинической симптоматике на момент постановки диагноза. Необходимо подчеркнуть, что период от момента возникновения первых симптомов и/или выявления опухоли до постановки диагноза был достаточно коротким и составил 0,8 мес (разброс 0,1–3,2 мес).

Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза СКСП выявляются относительно редко, так, по данным Gooskens S. и соавт. [1], обобщивших международный опыт лечения этого вида опухоли, метастазы были отмечены лишь у 6% пациентов. При этом, по литературным данным, наиболее частыми инициальными локализациями метастазирования при СКСП являются лимфатические узлы (59%), кости (13%), легкие (10%) и печень (9%) [1]. В описанной нами группе пациентов лишь у 1 больного были отмечены отдаленные метастазы в легких на момент постановки диагноза, что составило 10%.

Гистологически СКСП характеризуется выраженным морфологическим разнообразием, включающим 9 гистологических паттернов, таких как классический, миксоидный, склерозирующий, клеточный и эпителиоидный, палисадный, веретеноклеточный, узорчатый (storiform) и анапластический [8]. Данные гистологические варианты не имеют прогностической ценности, но часто вызывают трудности при проведении дифференциальной диагностики СКСП и других опухолей почек у детей, таких как бластемный и стромальный типы нефробластомы, врожденная мезобластная нефрома, саркома Юинга, злокачественная рабдоидная опухоль почки, а также почечно-клеточная карцинома.

Необходимо подчеркнуть, что морфологическая верификация диагноза СКСП требует обязательного пересмотра гистологического материала, который должен проводиться опытным патоморфологом в целях исключения вероятности ошибки. Анализ, проведенный R. Furtwangler и соавт. в 2013 г., показал, что в исследованиях SIOP 93-01 и SIOP-2001 27% диагнозов было установлено некорректно [9].

Важным для правильной постановки диагноза является проведение иммуногистохимического исследования. Маркерами, характерными для СКСП, является *Cyclin D1* и *BCOR* [4]. При этом выявление экспрессии *BCOR* иммуногистохимическим методом не зависит от варианта молекулярно-генетических событий [10].

В настоящее время описаны молекулярно-генетические маркеры, включающие внутренние tandemные дупликации гена *BCOR* (*BCOR*-internal tandem duplication, *BCOR*-ITD) [4] и хромосомную транслокацию *t(10,17)*, приводящую к образованию химерных генов *YWHAЕ-NUTM2*, что отличает СКСП от других опухолей почек детского возраста. Tandемные дупликации гена *BCOR* рассматриваются как основное молекулярно-генетическое событие при СКСП у детей, впервые описанное в 2015 г. 3 независимыми исследовательскими группами [11–13]. Частота выявления *BCOR*-ITD варьировала от 85 до 100% [11–13]. Транслокация *t(10;17)* (химерный ген *YWHAЕ-NUTM2*) выявляется в 6,4–12% случаев [14, 15], при этом клинически данное молекулярно-генетическое событие коррелирует с ранним возрастом, меньшей медианой объема опухоли и отсутствием I стадии заболевания [15]. *BCOR*-ITD и *YWHAЕ-NUTM2* рассматриваются как взаимоисключающие генетические события, но не объясняют все случаи заболевания СКСП [14]. Так, в качестве 3-го молекулярного события у пациентов с СКСП описан химерный ген *BCOR-CCBN3* [16].

Интересным является то, что как *BCOR*-ITD, так и химерный ген *YWHAЕ-NUTM2* описан у детей раннего возраста с опухолями мягких тканей, включая недифференцированную круглоклеточную саркому и примитивную миксоидную мезенхимальную опухоль младенцев [17], что указывает на общность патогенеза данных заболеваний с СКСП.

Большой интерес представляют результаты недавно опубликованного исследования, направленного на выявление корреляции иммунофенотипа и генотипа опухоли у пациентов с СКСП [18]. Авторами были проведены молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследования архивных образцов СКСП от 68 пациентов. Было показано, что *BCOR*-ITD выявлялись у 54 (79%) пациентов, химерный ген *YWHAЕ-NUTM2* – лишь у 1 (1,5%), случаев с наличием химерного гена *BCOR-CCBN3* отмечено не было. Важной находкой явилось то, что 13 (19%) случаев характеризовались как трижды негативные, при которых анализируемые генетические события выявлены не были. Исходя из вышеперечисленного, была предложена панель из 3 иммуногистохимических маркеров (*CCND1*, *TLE1*, *BCOR*), позволяющая четко дифференцировать СКСП от других опухолей почек детского возраста. Один из указанных маркеров был положительным во всех анализируемых случаях СКСП. При этом важным наблюдением явилось то, что 10 (14,7%) случаев характеризовались как *BCOR*-негативные (наиболее часто трижды негативные), в то время как экспрессия *TLE1* отмечалась в 94% случаев, а *CCND1* во всех [18].

Принимая во внимание наличие у большинства пациентов с СКСП характерных молекулярно-генетических маркеров, перспективным представляется разработка методов жидкостной биопсии, основанной на анализе свободно циркулирующей опухолевой ДНК. Пилотные работы на ограниченном числе пациентов показали выполнимость данной методики, направленной на детекцию *BCOR-ITD*, что, однако, требует валидации на большем числе больных [19].

В описанной нами группе пациентов диагноз преимущественно устанавливался на основании клиничко-рентгенологических данных, учитывая внедренные в клиническую практику рекомендации группы SIOP-RTSG. В 2/10 случаях по решению лечащих врачей предпринималась попытка инициальной морфологической верификации: в первом случае проведение толстоигольной биопсии не позволило поставить корректный диагноз, что привело к постановке ложного диагноза (саркома-тоидный вариант нефробластомы), во втором случае проведение открытой биопсии опухоли почки, с одной стороны, позволило установить диагноз СКСП, что предопределило в дальнейшем объем более интенсивной предоперационной ПХТ, с другой стороны, может рассматриваться как нарушение международных рекомендаций, поскольку привело к повышению локальной стадии до III и явилось одним из показаний к проведению лучевой терапии.

Характерным для нашей когорты пациентов являлось наличие большого объема опухоли на момент верификации диагноза (медиана объема образования составила 439 см³). При этом у 2 пациентов был выявлен опухоль-ассоциированный тромбоз, у 1 из которых отмечалось распространение на нижнюю полую вену. У 1 пациента было выявлено метастатическое поражение легких с массивным поражением регионарных лимфатических узлов.

Исторически СКСП относилась к более агрессивному типу опухолей почек и характеризовалась неблагоприятным прогнозом, однако внедрение современных протоколов терапии привело к улучшению результатов лечения [4].

Попытки лечения СКСП с использованием режимов ХТ, включающих 2 препарата (винкристин и актиномицин Д) не привели к улучшению выживаемости [8], при этом было показано, что включение в терапию доксорубицина в протоколах североамериканской Национальной группы по изучению опухоли Вильмса (National Wilms Tumor Study,) снизило кумулятивную вероятность рецидива заболевания, что указывает на необходимость использования более интенсивных программ терапии [8]. Последующие исследования показали эффективность при данном виде опухоли этопозид, карбоплатина и высоких кумулятивных доз циклофосфамида [4].

В исследованиях европейской группы SIOP попытка добавления в послеоперационную терапию ифосфамида у пациентов с СКСП I стадии в протоколе SIOP 93-01 привела к увеличению 5-летней БСВ и ОВ (83% и 88% соответственно) по сравнению с пациентами с СКСП I стадии, получавшими послеоперационную терапию 3-компонентным режимом (винкристин, актиномицин Д и доксорубицин) в соответствии с протоколом SIOP-2001 [4].

Параллельно с интенсификацией системной терапии, оказывающей положительное влияние на прогноз заболевания, проводились исследования, направленные на снижение частоты отдаленных побочных эффектов лечения, в частности за счет снижения СОД ионизирующего излучения. Так, североамериканской группой была предпринята попытка редуцировать СОД до 10,8 Гр, что при этом не приводило к увеличению числа локальных рецидивов заболевания [20]. Кроме этого, было показано, что лучевая терапия может быть безопасно исключена из терапевтического плана у пациентов с I стадией СКСП [20]. Данная концепция в настоящее время внедрена в протокол SIOP-RTSG-2016 [4].

Согласно текущим рекомендациям RTSG-SIOP-2016, все пациенты с СКСП, начиная с I стадии заболевания, требуют проведения 5-компонентной интенсивной ХТ (карбоплатин, этопозид, доксорубицин, ифосфамид, циклофосфамид), обладающей потенциалом проникновения через гематоэнцефалический барьер (таблица 2) [4]. Интенсификация лечения за счет применения антрациклинов и алкилирующих препаратов значительно улучшила прогноз заболевания и привела к повышению ОВ пациентов. Также в целях снижения частоты отдаленных последствий лучевой терапии в протоколе RTG-SIOP-2016 в соответствии с текущей стратегией протокола COG редуцирована СОД до 10,8 Гр (таблица 2).

Проведенный нами анализ объема лечения когорты российских пациентов, получавших терапию согласно протоколам группы SIOP-RTSG, позволил сделать вывод о соответствии полученных результатов международным данным.

Предоперационная ПХТ была проведена всем больным, преимущественно (70% наблюдений) в режиме AV, при этом оценка ответа опухоли на неoadьювантную терапию продемонстрировала отсутствие значимого сокращения размеров опухоли у большинства пациентов. В частности, из 7 больных, которым проводился режим AV, сокращение размеров опухоли отмечено только в 1 (14,2%) случае. Частота ответа на предоперационную терапию была сопоставима с опубликованными данными. Так, анализ эффективности предоперационной ПХТ у пациентов в протоколах SIOP 93-01 и SIOP-2001 показал, что частичный ответ был отмечен в 21% случаев,

смешанный ответ – в 15%, стабилизация – в 31% и прогрессирование – в 33% [9].

Всем пациентам была выполнена нефрэктомия. Случаев резекции почки в нашей когорте выявлено не было, что обусловлено размерами образования. В нашей когорте пациентов отмечалось равное распределение между локальными стадиями (I стадия – 40%, II стадия – у 20%, III стадия – 40%), что соответствует международной литературе [9].

Согласно рекомендациям SIOP-RTSG, после подтверждения морфологического диагноза СКСП всем пациентам проводилась интенсивная ХТ, соответствующая группе высокого риска. Несмотря на интенсивность терапии у пациентов с единственной почкой, лечение было выполнимо во всех случаях, за исключением пациента, погибшего от инфекционных осложнений. Кроме этого, у пациента с IV стадией заболевания отмечались выраженные задержки в проведении адъювантной терапии, обусловленные истощением костномозгового резерва кроветворения, связанного с большой площадью облучения костного мозга на фоне тотального облучения легких и брюшной полости.

Как было показано выше, значительный удельный вес пациентов с СКСП требует проведения различной по объему дистанционной лучевой терапии, при этом общей тенденцией является попытка уменьшения СОД (10,8 Гр в протоколе SIOP-RTSG-2016).

Прогностические факторы, негативно влияющие на показатели БСВ, при СКСП включают возраст менее 12 месяцев и наличие отдаленных метастазов [9]. При этом пол пациента, объем опухоли и вариант первичного лечения (предоперационная ПХТ или инициальная операция) не приводили к существенным изменениям показателей БСВ и ОВ [9]. В нашей когорте больных неблагоприятное событие было отмечено только в 1 случае у пациента с IV стадией заболевания и локальной стадией III.

Полученные нами показатели 3-летней БСВ и ОВ, составляющие 78,8% и 90% соответственно, свидетельствуют об эффективности современных протоколов терапии по лечению СКСП и сопоставимы с данными международной литературы.

Необходимо отметить, что СКСП характеризуется возможностью развития отдаленных неблагоприятных событий, что, в частности, продемонстрировано в популяционном исследовании в Австрии [21], где было показано, что рецидивы заболевания выявлялись в 50% случаев у пациентов, достигших полного ответа на 1-ю линию терапии. При этом типичной локализацией рецидива заболевания являлась центральная нервная система (ЦНС). Медиана времени от момента постановки диагноза до развития рецидива составила 2,4 года (разброс от 1 года до

4 лет). Таким образом, данная публикация подчеркнула изменение локализации рецидивов заболевания у пациентов с СКСП на фоне интенсификации системной терапии. Если в ранних работах наиболее типичной локализацией рецидивов являлись кости, то последние исследования, напротив, отмечают превалирование поражения ЦНС. Данный факт, в частности, учитывался при разработке концепции протокола SIOP-RTSG-2016, поскольку добавление ифосфамида в терапию СКСП было обусловлено в том числе хорошей проникаемостью через гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, учитывая вероятность позднего развития рецидивов с поражением ЦНС, пациенты с СКСП требуют длительного катamnестического наблюдения.

Интересным наблюдением в нашей когорте больных явилось то, что в 1 случае появление костных изменений после завершения ПХТ, трактованное как возможный системный рецидив, после морфологической верификации оказалось остеонхондромой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СКСП является редким видом опухоли почек детского возраста. Трудности морфологической диагностики диктуют необходимость обязательного подтверждения диагноза СКСП в лабораториях патоморфологии, специализирующихся на анализе опухолей почек у детей. Наши данные четко демонстрируют, что проведение программной терапии в рамках международных рекомендаций позволяет добиться высоких показателей ОВ и БСВ у пациентов с СКСП. Однако вероятность развития поздних рецидивов с поражением ЦНС диктует необходимость осуществления длительного катamnестического наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Smirnova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

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

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

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

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

Nechesnyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Usyckina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

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

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Gooskens S.L., Furtwängler R., Vujanic G.M., Dome J.S., Graf N., van den Heuvel-Eibrink M.M. Clear cell sarcoma of the kidney: a review. *Eur J Cancer* 2012; 48 (14): 2219–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.009
- Kidd J.M. Exclusion of certain renal neoplasms from the category of Wilms' tumor. *Am J Pathol* 1970 ;59: 16a.
- Marsden H.B., Lawler W. Bone-metastasizing renal tumour of childhood. *Br J Cancer* 1978; 38: 437–41.
- Gooskens S.L., Graf N., Furtwängler R., Spreafico F., Bergeron C., Ramírez-Villar G.L., et al. Position paper: Rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (5): 309–19. DOI: 10.1038/nrurol.2018.14
- Vujančić G.M., Sandstedt B., Harms D., Kelsey A., Leuschner I., de Kraker J., et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38 (2): 79–82. DOI: 10.1002/mpo.1276
- Vujančić G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E., et al. Publisher Correction: The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 2019; 16 (9): 563. DOI: 10.1038/s41585-019-0191-5
- Nakata K., Colombet M., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E.; IICC-3 Contributors. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer* 2020; 147 (12): 3313–27. DOI: 10.1002/ijc.33147
- Argani P., Perlman E.J., Breslow N.E., Browning N.G., Green D.M., D'Angio G.J., et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000; 24 (1): 4–18. DOI: 10.1097/00000478-200001000-00002
- Furtwängler R., Gooskens S.L., van Tinteren H., de Kraker J., Schleiermacher G., Bergeron C., et al. Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49 (16): 3497–506.
- Argani P., Pawel B., Szabo S., Reyes-Múgica M., Timmons C., Antonescu C.R. Diffuse Strong BCOR Immunoreactivity Is a Sensitive and Specific Marker for Clear Cell Sarcoma of the Kidney (CCSK) in Pediatric Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (8): 1128–31. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001089
- Roy A., Kumar V., Zorman B., Fang E., Haines K.M., Doddapaneni H., et al. Recurrent internal tandem duplications of BCOR in clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Commun* 2015; 6: 8891. DOI: 10.1038/ncomms9891
- Ueno-Yokohata H., Okita H., Nakasato K., Akimoto S., Hata J., Koshinaga T., et al. Consistent in-frame internal tandem duplications of BCOR characterize clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Genet* 2015; 47 (8): 861–3. DOI: 10.1038/ng.3338
- Astolfi A., Melchionda F., Perotti D., Fois M., Indio V., Urbini M., et al. Whole transcriptome sequencing identifies BCOR internal tandem duplication as a common feature of clear cell sarcoma of the kidney. *Oncotarget* 2015; 6 (38): 40934–9. DOI: 10.18632/oncotarget.5882
- Kenny C., Bausenwein S., Lazaro A., Furtwängler R., Gooskens S.L., van den Heuvel Eibrink M., et al. Mutually exclusive BCOR internal tandem duplications and YWHAE-NUTM2 fusions in clear cell sarcoma of kidney: not the full story. *J Pathol* 2016; 238 (5): 617–20. DOI: 10.1002/path.4693
- O'Meara E., Stack D., Lee C.H., Garvin A.J., Morris T., Argani P., et al. Characterization of the chromosomal translocation t(10;17)(q22;p13) in clear cell sarcoma of kidney. *J Pathol* 2012; 227 (1): 72–80. DOI: 10.1002/path.3985
- Han H., Bertrand K.C., Patel K.R., Fisher K.E., Roy A., Muscal J.A., et al. BCOR-CCNB3 fusion-positive clear cell sarcoma of the kidney. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (4): e28151. DOI: 10.1002/pbc.28151
- Antonescu C.R., Kao Y.C., Xu B., Fujisawa Y., Chung C., Fletcher C.D.M., 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
- Kenny C., Grehan D., Ulas M., Banga G.B., Coulomb A., Vokuhl C., et al. Immunophenotype-Genotype Correlations in Clear Cell Sarcoma of Kidney-An Evaluation of Diagnostic Ancillary Studies. *Pediatr Dev Pathol* 2020; 23 (5): 345–51. DOI: 10.1177/1093526620910658
- Ueno-Yokohata H., Okita H., Nakasato K., Hishiki T., Shirai R., Tsujimoto S., et al. Preoperative diagnosis of clear cell sarcoma of the kidney by detection of BCOR internal tandem duplication in circulating tumor DNA. *Genes Chromosomes Cancer* 2018; 57 (10): 525–9. DOI: 10.1002/gcc.22648
- Kalapurakal J.A., Perlman E.J., Seibel N.L., Ritchey M., Dome J.S., Grundy P.E. Outcomes of patients with revised stage I clear cell sarcoma of kidney treated in National Wilms Tumor Studies 1–5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (2): 428–31. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.023
- Friesenbichler W., Lüftinger R., Kropshofer G., Henkel M., Amann G., Furtwängler R., et al. Clear cell sarcoma of the kidney in Austrian children: Long-term survival after relapse. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (5): e28860. DOI: 10.1002/pbc.28860