

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 06.02.2023  
Принята к печати 31.03.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-16-22

# Клинико-морфологические особенности опухоли центральной нервной системы с внутренней тандемной дупликацией *BCOR*

М.А. Сенченко, М.А. Зайцева, Л.И. Папуша, А.В. Панферова, А.Н. Флегонтов, А.Н. Кисляков, А.В. Тараканова, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов

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

## Контактная информация:

Сенченко Мария Анатольевна, аспирант, младший научный сотрудник отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

В 2022 г. опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с внутренней тандемной дупликацией *BCOR* (*BCOR* ITD) вошла в 5-е издание классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС в раздел «Эмбриональные опухоли ЦНС». Выделение данной опухоли как отдельной нозологической формы стало возможным благодаря определению характерного профиля метилирования ДНК и наличию повторяющейся генетической аберрации – *BCOR* ITD. В большинстве случаев опухоль возникает у детей младше 5 лет с локализацией в полушариях мозжечка или головного мозга. Ввиду редкой встречаемости и относительно недавнего выделения как отдельной нозологической формы опухоль ЦНС с *BCOR* ITD еще не так широко известна, что может приводить к диагностическим ошибкам. Наиболее частый входящий диагноз при направлении на пересмотр в референс-центр – «анапластическая/классическая медуллобластома». Цель настоящей статьи – выделение и обобщение характерных клинико-морфологических и иммунофенотипических особенностей опухоли ЦНС с *BCOR* ITD на основании 8 случаев, подтвержденных молекулярно-генетически. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Ключевые слова:** опухоль центральной нервной системы с внутренней тандемной дупликацией *BCOR*, *BCOR* ITD, эмбриональные опухоли центральной нервной системы

Сенченко М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 16–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-16-22

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 06.02.2023

Accepted 31.03.2023

## Clinical and morphological features of central nervous system tumor with *BCOR* internal tandem duplication

M.A. Senchenko, M.A. Zaytseva, L.I. Papusha, A.V. Panferova, A.N. Phlegontov, A.N. Kislyakov, A.V. Tarakanova, A.E. Druy, D.M. Kononov

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

## Correspondence:

Maria A. Senchenko, a postgraduate student, a junior researcher at the Department of Pathology of the 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: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

In 2022, central nervous system (CNS) tumor with *BCOR* internal tandem duplication (*BCOR* ITD) was included in the fifth edition of the World Health Organization Classification of Tumors of the CNS as part of the embryonal tumor group. The identification of a distinct DNA methylation profile and the presence of a recurrent genetic aberration – *BCOR* ITD – made it possible to recognize these tumors as a separate entity. In most cases, these tumors occur in children under 5 years of age and are located in the hemispheres of the cerebellum or brain. Since CNS tumor with *BCOR* ITD is a rare and relatively new tumor entity, it is not yet widely known and can be misdiagnosed. The most common initial diagnosis in patients referred for a second opinion to our reference center is anaplastic/classical medulloblastoma. In this article, we aimed to summarize the characteristic clinical, morphological and immunophenotypic features of CNS tumors with *BCOR* ITD based on 8 clinical cases confirmed by molecular genetic testing. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

**Key words:** central nervous system tumor with *BCOR* internal tandem duplication, *BCOR* ITD, embryonal tumors of the central nervous system

Senchenko M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 16–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-16-22

В 2016 г. опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с внутренней тандемной дупликацией (ITD) *BCOR* была выделена из группы неспецифицированных эмбриональных опухолей ЦНС на основании характерного профиля метилирования ДНК, а также выявления повторяющейся аберрации – ITD в экзоне 15 гена *BCOR* [1].

Несмотря на наличие идентичной генетической альтерации в опухолях других локализаций [2–8] (светлоклеточная саркома почки, саркома с альте-

рацией *BCOR* мягких тканей и костей), опухоль ЦНС с *BCOR* ITD в 2022 г. была включена в 5-е издание классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС в раздел «Эмбриональные опухоли ЦНС» наряду с медуллобластомой, атипической тератоидно-рабдоидной опухолью, эмбриональной опухолью с многослойными розетками, *FOXR2*-активированной нейробластомой ЦНС и др. [9]. Из этого следует, что на сегодняшний день данную опухоль рассматривают в контексте нейро-

эпителиальных новообразований, тогда как в раздел «Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли» вошла другая саркома из семейства так называемых юингоподобных сарком – CIC-перестроенная саркома [9]. Вероятно, это связано с наличием вариативной экспрессии нейронального маркера Neun, фокальной экспрессией глиальных маркеров GFAP, Olig2, S100 в части случаев, на основании чего был сделан вывод о наличии нейроэпителиальной дифференцировки клеток опухоли ЦНС с *BCOR* ITD, что и позволило ее отнести в соответствующий раздел.

Опухоль ЦНС с *BCOR* ITD в большинстве случаев возникает у детей младше 5 лет без заметного преобладания лиц определенного пола. Поражаются полушария головного мозга и мозжечка [10]. По данным нейровизуализации опухоль обычно имеет крупные размеры, расположена поверхностно, может быть связана с мозговыми оболочками, имеет четкие границы без перифокального отека, при введении контрастного вещества может отмечаться его неравномерное накопление [11]. Несмотря на схожие эпидемиологические, клинко-рентгенологические признаки с эмбриональными опухолями ЦНС, опухоль ЦНС с *BCOR* ITD имеет достаточно характерные гистологическую картину и иммунофенотип, что позволяет заподозрить диагноз до проведения молекулярно-генетического исследования.

На сегодняшний день отсутствует единый подход к терапии таких пациентов, основным методом лечения является хирургический с дальнейшим применением химиотерапии (ХТ) и/или лучевой терапии (ЛТ). Несмотря на проводимое лечение, прогноз остается неблагоприятным, хотя отдельные случаи с длительным периодом ремиссии также представлены в работах [11].

Ввиду редкой встречаемости, особенностей морфологии и относительно недавнего выделения как отдельной нозологической формы наиболее частым направительным диагнозом при консультативном пересмотре в условиях референс-центра является «медуллобластома».

**Цель настоящей статьи** – выделение и обобщение характерных клинко-морфологических и иммунофенотипических особенностей опухоли ЦНС с *BCOR* ITD на основании 8 генетически подтвержденных случаев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов, направленных в лабораторию молекулярной онкологии за период с 2017 по 2020 г. с морфологическим диагнозом «медуллобластома» для определения молекулярно-генетической подгруппы, были выявлены 3 случая, первоначально интерпретированные как «медуллобластома класси-

ческого типа». Таргетное экспрессионное профилирование с помощью технологии Nanostring выявило одновременную активацию сигнальных путей WNT и SHH, что не позволило верифицировать молекулярную подгруппу. На основании литературных данных [7] была заподозрена нейроэпителиальная опухоль ЦНС с *BCOR* ITD. Принадлежность к данной нозологической форме была подтверждена на основании выявления ITD в экзоне 15 гена *BCOR* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии белка *BCOR*. В дальнейшем за период с 2020 по 2022 г. в патологоанатомическом отделении на основании данных ИГХ-исследования было выявлено 5 случаев опухолей ЦНС с *BCOR* ITD. В каждом случае было проведено ИГХ-исследование к анти-GFAP, S100, Synaptophysin, Chromogranin A, NF, NSE, CD56, MAP2, TLE-1, CD99, SATB2, Vimentin, PCK, EMA, INI-1, Ki-67, Neun, Olig2, p53, Beta-catenin, *BCOR*. Диагноз был установлен на основании выявления яркой ядерной экспрессии *BCOR* клетками при проведении ИГХ-исследования с дальнейшим подтверждением наличия *BCOR* ITD методом ПЦР. Клиническая информация была доступна для всех пациентов (таблица 1). Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Гистологическая картина

При гистологическом исследовании с использованием рутинной окраски гематоксилином и эозином во всех случаях была выявлена схожая морфологическая картина (рисунок 1). Для опухоли ЦНС с *BCOR* ITD характерен солидный характер роста с достаточно хорошо отграниченными краями от прилежащей ткани терминального головного мозга или ткани мозжечка, в отдельных случаях отмечались минимальные признаки инвазии. На малом увеличении опухоль имела светлый вид вследствие относительно дискретного расположения клеток среди эозинофильного фибриллярного матрикса с признаками миксоматоза, что ее отличает от других эмбриональных опухолей ЦНС, в которых отмечается плотное расположение округлых гиперхромных клеток. Клетки опухоли ЦНС с перестройкой *BCOR* имели высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, округлые ядра со светлым, мелкодисперсным хроматином, в части ядер просматривались мелкие эозинофильные ядрышки, цитоплазма клеток эозинофильная, слабо различима, имела отростчатый характер (рисунок 1).

Два наиболее характерных признака для опухоли ЦНС с *BCOR* ITD: кисты различного размера и пали-

садные некрозы. В большинстве случаев можно встретить микрокистозные полости различного размера, просвет которых свободен или заполнен гомогенным эозинофильным содержимым с признаками резорбции (рисунки 1Б). Также во многих случаях определялись «географические» зоны некрозов различного размера с палисадообразным расположением клеток и многочисленными апоптотическими тельцами (рисунки 1В) – признак, наиболее часто встречающийся при глиобластоме.

Во всех случаях была выявлена хорошая васкуляризация ткани опухоли (рисунки 1Г–Е), просматривались многочисленные тонкостенные, ветвящиеся сосуды, в редких случаях были обнаружены признаки гломерулоидной трансформации сосудов, «набухания» и пролиферации эндотелия (рисунки 1И). Могут встречаться признаки гиалиноза сосудистой стенки (рисунки 1Ж), что придает опухоли схожесть с астробластомой.

Во всех случаях определялась различной степени выраженности тенденция к периваскулярному расположению клеточных элементов, вплоть до псевдорозеточных структур (рисунки 1Г–Е) с формированием безъядерной зоны просветления, состоящей из вытянутых отростков, распространяющихся по направлению к сосудам, как при эпендимоме.

Митотическая активность варьировала от 3 до 10 фигур митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ .

### Иммунофенотип

При ИГХ-исследовании (рисунки 2) во всех представленных случаях была отмечена яркая цитоплазматическая экспрессия Vimentin, выраженная ядерная экспрессия BCOR, TLE-1, различной степени выраженности тотальная мембранная экспрессия CD99, а также ядерная экспрессия Satb2, степень интенсивности которой также варьировала от случая к случаю. При реакции с анти-Olig2 в большинстве случаев отмечалась ядерная экспрессия единичными клетками, которые располагались преимущественно вокруг кист. Экспрессия INI-1 была сохранена, отмечалась мембранно-цитоплазматическая экспрессия  $\beta$ -catenin, отдельные клетки слабо экспрессировали p53, концентрация p53-позитивных клеток была выше вокруг зон некрозов.

Экспрессия глиальных маркеров GFAP, S100, Olig2 была отмечена преимущественно в клетках, расположенных вокруг микрокист. Отмечалась неоднородная экспрессия нейрональных маркеров. Клетки были тотально позитивны к анти-CD56, в части случаев отмечалась различной степени выраженности экспрессия MAP2 с усилением в части случаев вокруг микрокист, в единичных случаях клетки фокально были позитивны к анти-Synaptophysin,

NF, однако ни в одном из представленных случаев не было отмечено экспрессии Chromogranin A. Экспрессия NF определялась также в резидуальных аксонах по периферии неопластической ткани, что подчеркивало отграниченный рост опухоли.

Во всех случаях была выявлена диффузная яркая ядерная экспрессия BCOR.

Была выявлена негативная реакция при ИГХ-исследовании к анти-PCK, EMA, CD34, OTX2. В части случаев также было выполнено ИГХ-исследование к анти-SALL4, Desmin, Melan A, HMB45, экспрессия которых не определялась.

Уровень экспрессии Ki-67 варьировал от 15 до 50% (таблица 2).

Принимая во внимание описанные выше морфологические и ИГХ-особенности, заподозрить опухоль ЦНС с BCOR ITD можно на этапе гистологического исследования.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей статье были рассмотрены особенности гистологической картины и иммунофенотипа 8 генетически подтвержденных случаев опухоли ЦНС с BCOR ITD. Представленные к рассмотрению случаи имели схожие клинические, морфологические и ИГХ-признаки.

Опухоль ЦНС с BCOR ITD преимущественно возникает у детей в возрасте до 5 лет, в работе Ferris и соавт. были рассмотрены все ранее опубликованные случаи, медиана возраста составила 3 года, у 22 (68,75%) из 32 пациентов заболевание развилось в возрасте до 5 лет. Стоит также отметить, что 31 из 32 пациентов были младше 15 лет, тогда как в одном случае заболевание развилось в возрасте 22 лет [7, 11]. В нашей работе 7 из 8 детей на момент постановки диагноза были младше 5 лет, медиана возраста составила 3,5 года.

В 7 (87,5%) из 8 случаев опухоль при проведении магнитно-резонансной томографии была выявлена в задней черепной ямке, в 6 случаях образование определялось в одном из полушарий мозжечка, в 1 случае – в области мостомозжечкового угла. Поражение полушария конечного мозга отмечалось лишь в 1 случае – у девочки 2 лет по данным магнитно-резонансной томографии определялась гигантская опухоль теменной доли слева. Полученные данные соотносятся с данными, опубликованными ранее, в большинстве случаев поражаются полушария мозжечка или конечного мозга. В работе Ferris и соавт. поражение мозжечка или полушарий головного мозга отмечалось в подавляющем большинстве случаев – 30 из 33, среди редких локализаций были представлены базальные ганглии, ствол головного мозга и мостомозжечковый угол [11].

**Таблица 1**  
Клинико-эпидемиологические особенности пациентов с опухолью ЦНС с *BCOR* ITD

**Table 1**  
Clinical and epidemiological characteristics of the patients with *BCOR* internal tandem duplication (ITD)

Пациент Patient	Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	Пол Sex	Локализация первичной опухоли Primary tumor site	Направительный диагноз Referring diagnosis	Объем первичного хирургического вмешательства Extent of the first surgery	Первая линия терапии First-line therapy	Исход Outcome	Противорецидивная терапия Therapy for relapse	Исход Outcome
№1	1 год 11 месяцев 1 year 11 months	Мужской Male	Правая гемисфера мозжечка Right cerebellar hemisphere	Медуллобластома Глиобластома? Эмбриональная опухоль ЦНС Medulloblastoma Glioblastoma? Embryonal CNS tumor	Тотальная резекция Total resection	ВДХТ + ауто-ТГСК Локальная ПТ HDC + auto-HSCT Local RT	Полный ответ, метастатический рецидив (8 мес) Complete response, distant recurrence (8 months)	КСО Поддерживающая ХТ Supportive CHT	Частичный ответ, продолжает поддерживающую ХТ Partial response, supportive CHT is being continued
№2	3 года 6 месяцев 3 years 6 months	Мужской Male	Правая гемисфера мозжечка Right cerebellar hemisphere	Медуллобластома Medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	КСО Поддерживающая ХТ Supportive CHT	Локальный рецидив (8 мес) Local recurrence (8 months)	Тотальная резекция ХТ Метрономная ХТ Total resection CHT Metronomic CHT	Полный ответ на фоне метрономной ХТ (18 мес) Complete response on metronomic CHT (18 months)
№3	4 года 2 месяца 4 years 2 months	Мужской Male	Мозжечок Cerebellum	Медуллобластома Medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	КСО Поддерживающая ХТ Supportive CHT	Полный ответ (10 мес) Complete response (10 months)	–	–
№4	3 года 7 месяцев 3 years 7 months	Мужской Male	Левый мостомозжечковый угол Left cerebellopontine angle	Эмбриональная опухоль ЦНС Embryonal CNS tumor	Субтотальная резекция Subtotal resection	Индукционная ХТ Induction CHT	Продолженный рост Continued tumor growth	Субтотальная резекция КСО Метрономная ХТ Subtotal resection CSI Metronomic CHT	Полный ответ по окончании КСО Complete response after CSI
№5	2 года 3 месяца 2 years 3 months	Женский Female	Левое полушарие головного мозга Left cerebral hemisphere	–	Полная резекция Complete resection	Не проводилась Was not performed	Локальный рецидив (2.5 мес) Local recurrence (2.5 months)	ВДХТ + ауто-ТГСК Локальная ПТ Поддерживающая ХТ HDC + auto-HSCT Local RT Supportive CHT	Полный ответ по окончании поддерживающей ХТ Complete response after completion of supportive CHT
№6	1 год 10 месяцев 1 year 10 months	Мужской Male	Левая гемисфера мозжечка Left cerebellar hemisphere	Анапластическая/ крупноклеточная медуллобластома Anaplastic/large cell medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	КСО Поддерживающая ХТ Supportive CHT	Локальный рецидив (1 год) Local recurrence (1 year)	Локальная ПТ Local RT	Умер (локальный рецидив) (5 мес) Died (local recurrence) (5 months)
№7	1 год 7 месяцев 1 year 7 months	Мужской Male	Правая гемисфера мозжечка Right cerebellar hemisphere	Анапластическая/ крупноклеточная медуллобластома Anaplastic/large cell medulloblastoma	Субтотальная резекция Subtotal resection	ВДХТ HDC	Умер (включение из-за дисфункции ВПЩ) Died (herniation as a result of VPS dysfunction)	–	–
№8	6 лет 8 месяцев 6 years 8 months	Мужской Male	Левая гемисфера мозжечка Left cerebellar hemisphere	Медуллобластома Medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	Индукционная ХТ КСО Поддерживающая ХТ Induction CHT CSI Supportive CHT	Полный ответ по окончании поддерживающей ХТ Complete response after the completion of supportive CHT	–	–

**Примечание.** ВДХТ – высокодозная ХТ; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КСО – криоиспинальное облучение; ВПЩ – вентрикулоперитонеальное шунтирование.  
Notes. CHT – chemotherapy; HDC – high-dose CHT; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; RT – radiation therapy; CSI – craniospinal irradiation; VPS – ventriculoperitoneal shunt.



**Рисунок 1**

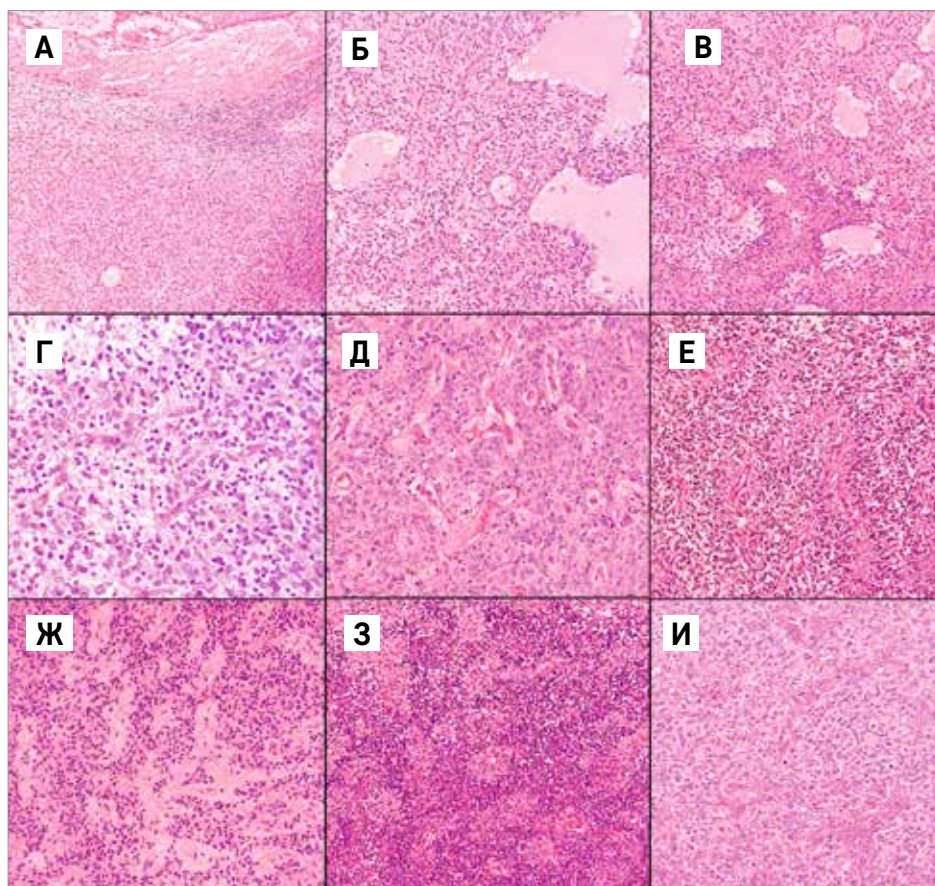
Морфологические признаки опухоли ЦНС с *BCOR* ITD, окраска гематоксилином и эозином

А – отмечается минимальный инвазивный рост опухоли в прилежащую ткань мозжечка, × 40; Б – псевдокисты различного размера с гомогенным эозинофильным содержимым, кисты не имеют выстилки, × 200; В – палисадные некрозы, × 100; Г–Е – ткань опухоли хорошо васкуляризирована, отмечается тенденция к периваскулярному расположению с формированием псевдорозеточных структур, клетки относительно мономорфные, имеют округлые ядра со светлым хроматином, ядрышки незаметны, цитоплазма четко не определяется. Клетки расположены среди тонковолокнистого, эозинофильного матрикса, × 600, × 600, × 400 соответственно; Ж – гиалиноз сосудистой стенки, × 200; З – гиалиноз сосудистой стенки и плотное расположение клеток с гиперхромными ядрами, × 200; И – сосуды с «набухшим» эндотелием, отмечается повышенная митотическая активность среди клеток неопластической ткани, × 400

**Figure 1**

Morphological features of CNS tumor with *BCOR* ITD, hematoxylin/eosin staining

А – minimal invasive growth of the tumor into the adjacent cerebellar tissue, × 40; Б – pseudocysts of various sizes with homogeneous eosinophilic contents, the cysts have no lining, × 200; В – palisading necrosis, × 100; Г–Е – the tumor tissue is well vascularized; there is a tendency for perivascular arrangement with the formation of pseudorosettes. The cells are relatively monomorphic, have rounded nuclei with light chromatin, nucleoli are not visible, the cytoplasm is ill defined. The cells are located within a fibrillary eosinophilic matrix, × 600, × 600, × 400, respectively; Ж – hyalinosis of the vascular wall, × 200; З – hyalinosis of the vascular wall and a dense arrangement of cells with hyperchromic nuclei, × 200; И – vessels with a “swollen” endothelium; there is an increased mitotic activity in the neoplastic cells, × 400



Заподозрить опухоль ЦНС с перестройкой *BCOR* возможно уже на этапе рутинной окраски гематоксилином и эозином ввиду наличия достаточно характерных морфологических признаков, которые отличают ее от других эмбриональных опухолей ЦНС. Сюда можно отнести солидный рост, светлый вид на малом увеличении за счет дискогезивного расположения клеток с мелкодисперсным хроматином и скудной эозинофильной цитоплазмой, которые расположены среди тонковолокнистого, фибриллярного матрикса с многочисленными тонкостенными сосудами, микрокистами с эозинофильным содержимым и некрозами с палисадным расположением клеток. С учетом представленной гистологической картины, возраста и частой локализации в задней черепной ямке и полушариях головного

мозга в дифференциально-диагностический ряд входят атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, эпендимомы, инфантильная гемисферная глиома, глиобластома, астробластома и анапластическая/классическая медуллобластома, которая является самым частым входящим диагнозом при направлении на пересмотр в референс-центр.

Кроме особенностей гистологической картины опухоль ЦНС с *BCOR* ITD имеет характерный иммунофенотип. Так, например, в нашем исследовании во всех представленных случаях была выявлена яркая мембранная экспрессия CD99, Vimentin, CD56, выраженная ядерная экспрессия TLE-1 и слабая ядерная экспрессия SATB2, Neun, а также вариабельная экспрессия отдельными клетками MAP2, GFAP, S100, Olig2. Также во всех случаях была выяв-

Таблица 2  
ИГХ-признаки

Table 2  
Immunohistochemical features

Пациент Patient	GFAP	S100	Olig2	Chrom	Synap	CD56	NF	NSE	SATB2	CD99	TLE-1	Neun	MAP2	Ki-67, %
№1	–	–	–	–	–/+ <sup>1</sup>	+	–	+ <sup>2</sup>	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+	50
№2	–	–	+ <sup>2</sup>	+	–	+	–	–	+	+	+	+	–	30
№3	–	–	+ <sup>3</sup>	–	–	+	–	–	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+	20
№4	–/+ <sup>1</sup>	–/+ <sup>1</sup>	–/+ <sup>1</sup>	–	–	+	–	–	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+ <sup>2</sup>	15
№5	–	–	Неизвестно Unknown	–	–	Неизвестно Unknown	–	+ <sup>2</sup>	+	Неизвестно Unknown	+	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	30–60
№6	–/+ <sup>1</sup>	–/+ <sup>1</sup>	–/+ <sup>1</sup>	–	–/+ <sup>1</sup>	+	–	–/+ <sup>3</sup>	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+	20
№7	–/+ <sup>1</sup>	–/+ <sup>1</sup>	–/+ <sup>3</sup>	–	–	+	–	–	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+	40
№8	–	–/+ <sup>3</sup>	–/+ <sup>3</sup>	–	–	+	–/+ <sup>3</sup>	–	+ <sup>2</sup>	+	+	+	+ <sup>2</sup>	15

Примечание. <sup>1</sup> – позитивная реакция преимущественно в клетках, окружающих микрокисты; <sup>2</sup> – слабая диффузная реакция; <sup>3</sup> – отдельные клетки – 5–10%.

Note. <sup>1</sup> – positive reaction mainly in cells surrounding microcysts; <sup>2</sup> – weak diffuse reaction; <sup>3</sup> – individual cells – 5–10%.

Рисунок 2

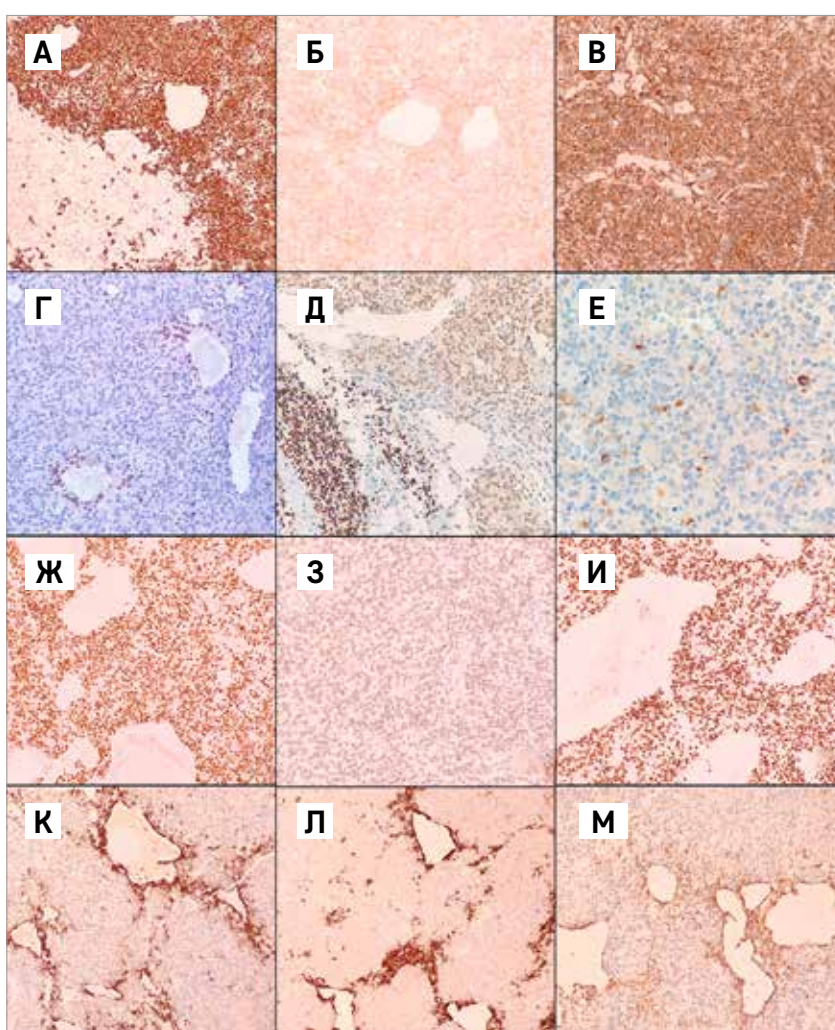
ИГХ-признаки опухоли ЦНС с перестройкой *BCOR*

А – клетки опухоли тотально позитивны к анти-Vimentin, ткань опухоли хорошо отграничена от прилежащей ткани мозжечка, × 40; Б, В – диффузная мембранная экспрессия CD99, CD56 соответственно, × 100; Г – единичные клетки позитивны к анти-Olig2, отмечается сгущение позитивных клеток вокруг кист, × 100; Д – отмечается переменная экспрессия клетками NeuN, более слабая в сравнении с клетками зернистого слоя мозжечка, × 100; Е – при реакции к анти-Neurofilament могут определяться единичные позитивные клетки; Ж – тотальная яркая экспрессия TLE-1, × 100; З – отмечается слабая ядерная экспрессия клетками опухоли при реакции к анти-Satb2, × 200; И – тотальная экспрессия клетками *BCOR*, × 200; К–М – фокальная экспрессия клетками S100, Map2, GFAP, × 100

Figure 2

Immunohistochemical features of CNS tumor with *BCOR* rearrangement

A – the tumor cells are diffusely positive for vimentin; the tumor tissue is well delineated from the adjacent cerebellar tissue, × 40; B, В – diffuse membrane expression of CD99 and CD56, respectively, × 100; Г – some cells are positive for Olig2; the Olig2-positive cells tend to concentrate around the cysts, × 100; Д – the expression of NeuN is variable; it is weaker than that in cerebellar granule cells, × 100; Е – immunohistochemically, some cells stained positive for neurofilament (NF); Ж – diffuse strong expression of TLE-1, × 100; З – the tumor cells show weak nuclear staining for SATB2, × 200; И – diffuse expression of *BCOR*, × 200; К–М – focal expression of S100, Map2, GFAP, × 100



лена яркая ядерная экспрессия *BCOR*. Несмотря на высокую специфичность и чувствительность представленного антитела в работах, опубликованных ранее, были описаны случаи с генетически подтвержденной альтерацией *BCOR* при отсутствии позитивной реакции к анти-*BCOR* при ИГХ-исследовании [11]. В данной ситуации при постановке диагноза до этапа молекулярно-генетического исследования кроме клинично-инструментальных данных и морфологиче-

ской картины может быть полезным ИГХ-исследование с другими, менее специфичными антителами (CD99, SATB2, TLE-1, CD56, NeuN, Olig2).

Стоит отметить и обратную ситуацию, наличие экспрессии *BCOR* не позволяет достоверно подтвердить диагноз «опухоль ЦНС *BCOR* ITD», в исследовании Torre и соавт. были представлены 3 супратенториальные опухоли с яркой экспрессией *BCOR* и схожими гистологическими признаками с опухолью ЦНС с



*BCOR* ITD. Однако при проведении молекулярно-генетического исследования был выявлен химерный ген *EP300::BCOR*. При исследовании профиля метилирования ДНК одна из опухолей не совпала с профилем метилирования, характерным для опухолей ЦНС *BCOR* ITD. На основании выявленных данных 3 представленных случая отнесли к педиатрическим глиомам с низким потенциалом злокачественности [12].

На момент написания статьи стандартов терапии пациентов с опухолью ЦНС с *BCOR* ITD не существует. Первым этапом лечения обычно является хирургический. После радикального удаления опухоли в части центров применяют ЛТ и/или ХТ темозоломидом и бевацизумабом в соответствии с протоколами лечения высокоагрессивных глиом, или протоколы, используемые при лечении эмбриональных опухолей, подразумевающие применение препаратов платины [11].

Для опухоли ЦНС с *BCOR* ITD характерен неблагоприятный прогноз, медиана выживаемости составляет около 6 лет, однако описаны единичные случаи с длительным периодом наблюдения, который составил 14 лет с момента постановки диагноза [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье были рассмотрены 8 генетически подтвержденных случаев опухоли ЦНС с *BCOR* ITD, на основании которых были выделены и обобщены особенности клинико-эпидемиологической

картины, морфологии и иммунофенотипа. Редкая встречаемость и низкая осведомленность об особенностях гистологической картины являются основными причинами частых диагностических ошибок. В настоящей статье были изложены основные характерные гистологические и иммунофенотипические особенности, которые могут быть полезны при постановке диагноза «опухоль ЦНС с *BCOR* ITD» при отсутствии возможности проведения молекулярно-генетического исследования. Необходимо дальнейшее изучение и накопление знаний о представленной опухоли в целях выявления особенностей течения, прогноза, подбора правильной терапии, а также выявления взаимосвязи представленной нозологической формы и других опухолей мягких тканей и почки с *BCOR* ITD.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Senchenko M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Flegontov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>

Kislyakov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

Tarakanova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

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

Konovalov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

## Литература

1. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Caporaso D. et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016; 164 (5): 1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015
2. Kao Y.C., Sung Y.-S., Zhang L., Jungbluth A.A., Huang S.C., Argani P., et al. *BCOR* overexpression is a highly sensitive marker in round cell sarcomas with *BCOR* genetic abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (12): 1670–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000697
3. Roy A., Kumar V., Zorman B., Fang E., Haines K.M., Doddapaneni H.V., et al. Recurrent internal tandem duplications of *BCOR* in clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Commun* 2015; 6: 1–7. DOI: 10.1038/ncomms9891
4. Ueno-Yokohata H., Okita H., Nakasato K., Akimoto S., Hata J.-I., 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
5. 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
6. Santiago T., Clay M.R., Allen S.J., Orr B.A. Recurrent *BCOR* internal tandem duplication and *BCOR* or *BCL6* expression distinguish primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy from congenital infantile fibrosarcoma. *Mod Pathol* 2017; 30 (6): 884–91. DOI: 10.1038/modpathol.2017.12
7. Yoshida Y.H.Y., Nobusawa S., Nakata S., Nakada M., Arakawa Y., Mineharu Y., et al. CNS high-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue. *Brain Pathol* 2018; 5: 710–20.
8. WHO Classification of soft tissue and bone tumours. 5th ed. Soft tissue and bone tumours. 2020.
9. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 2021; 23 (8): 1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
10. Appay R., Macagno N., Padovani L., Korshunov A., Kool M., André N., et al. HGNET-*BCOR* Tumors of the Cerebellum Clinicopathologic and Molecular Characterization of 3 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (9): 1254–60.
11. Ferris S.P., Velazquez Vega J., Aboian M., Lee J.C., Van Ziffle J., Onodera C., et al. High-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* exon 15 internal tandem duplication – a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. *Brain Pathol* 2020; 30 (1): 46–62. DOI: 10.1111/bpa.12747
12. Torre M., Meredith D.M., Dubuc A., Solomon D.A., Perry A., Vasudevaraja V., et al. Recurrent *EP300-BCOR* fusions in pediatric gliomas with distinct clinicopathologic features. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; 78 (4): 305–14. DOI: 10.1093/jnen/nlz011