

Особенности молекулярной диагностики и клинические характеристики детей и подростков с саркомой с перестройкой гена *CIC*

Синиченкова К.Ю., Панферова А.В., Абасов Р.Х., Гегелия Н.В., Сидоров И.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М., Литвинов Д.В.¹, Новичкова Г.А., Друй А.Е.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение: Саркома с перестроенной гена *CIC* представляет собой опухоль с наиболее агрессивным течением внутри группы недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком (НМКкС) костей и мягких тканей, характеризующаяся высокой частотой встречаемости отдаленных метастазов, а также прогрессией во время проведения терапии первой линии. В данной статье будут подробно описаны клинические, биологические, молекулярно-генетические характеристики и применяемые методы для их быстрой и точной молекулярно-генетической диагностики.

Цель: оценить молекулярно-генетические особенности саркомы с перестройкой гена *CIC*, а также исследовать клинические и прогностические характеристики у детей с данной патологией.

Материалы и методы: в данной работе был проведен анализ клинических данных и комплексная молекулярная диагностика 20 пациентам с входным морфологическим диагнозом недифференцированная мелкокруглоклеточная саркома (НМКкС), недифференцированная веретеноклеточная саркома, саркома с перестройкой гена *CIC*.

Результаты: при помощи молекулярной диагностики у 14 из 20 пациентов был установлен диагноз саркомы с перестройкой гена *CIC*, у 12 из 14 пациентов при помощи секвенирования РНК был выявлен прямой молекулярно-генетический маркер, у 2 из 14 пациентов диагноз подтвержден при помощи цифрового баркодирования NanoString. Анализ показателей выживаемости был возможен у 12 из 14 пациентов, показатели 3-летней общей выживаемости составили $34.4 \pm 16.0\%$, безрецидивная выживаемость составила $23.8 \pm 14.6\%$.

Заключение: для диагностики саркомы с перестройкой гена *CIC* обязательным является проведение комплексной молекулярной диагностики, без проведения которой невозможна постановка корректного диагноза. Саркома с перестройкой гена *CIC* является опухолью с наиболее агрессивным клиническим течением среди НМКкС, характеризующаяся ранней прогрессией заболевания и требующая более интенсивного подхода к терапии.

Ключевые слова: саркома с перестройкой гена *CIC*; недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы; «юингоподобные» саркомы; недифференцированные саркомы; экспрессионный профиль; ультраредкие саркомы

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ: Синиченкова Ксения Юрьевна — врач-детский онколог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: [0000-0002-1661-4205](https://orcid.org/0000-0002-1661-4205), ksinichenkova@gmail.com, +7(962)-979-32-76

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Синиченкова К.Ю., Панферова А.В., Абасов Р.Х., Гегелия Н.В., Сидоров И.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М., Литвинов Д.В. 1, Новичкова Г.А., Друй А.Е. Особенности молекулярной диагностики и клинические характеристики детей и подростков с саркомой с перестройкой гена *CIC*

Получена: 29.11.2024

Принята к печати: 15.09.2025

Features of molecular diagnostics and clinical characteristics of children and adolescents with *CIC*-rearranged sarcoma

Sinichenkova K.Yu., Panferova A.V., Abasov R.H., Gegeliya N.V., Sidorov I.V., Sharlay A.S., Konovalov D.M., Litvinov D.V., Novichkova G.A., Druy A.E.

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction: *CIC*-rearranged sarcoma is the most aggressive tumor within the group of undifferentiated small round cell sarcomas (USRCS) of bones and soft tissues, characterized by a high incidence of distant metastases and refractory course. In this article we will describe the clinical, biological and molecular characteristics and molecular diagnostic modalities.

Aim: Evaluate the molecular features of sarcoma with *CIC* gene rearrangement, investigate the clinical and prognostic characteristics in the pediatric population.

Materials and methods: we analyzed clinical and molecular characteristics of 20 patients with initial morphological diagnosis USRCS, undifferentiated spindle cell sarcoma, *CIC*-rearranged sarcoma.

Results: in 14 out of 20 patients *CIC*-rearranged sarcoma diagnosis was confirmed regards molecular diagnostic. Direct molecular marker was identified in 12 out of 14 patients using RNA sequencing, in 2 out of 14 patients the diagnosis was confirmed using NanoString molecular barcoding technology. Survival rates analysis was confirmed in 12 of 14 patients, 3-year overall survival rates were $34.4 \pm 16.0\%$, disease-free survival was $23.8 \pm 14.6\%$.

Conclusion: *CIC*-rearranged sarcoma diagnostic requires mandatory complex molecular diagnostics to avoid misdiagnosis. *CIC*-rearranged sarcoma is the most

unfavorable clinical course tumor among URSCS, characterized by early disease progression and requiring a more intensive approach to therapy.

KEYWORDS: sarcoma with *CIC* gene rearrangement; undifferentiated small round cell sarcomas; "Ewing-like" sarcomas; undifferentiated sarcomas; expression gene profile; ultra-rare sarcomas

FOR CORRESPONDENCES: Ksenia Yu. Sinichenkova, Pediatric Oncologist, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-1661-4205 ksinichenkova@gmail.com , +7(962)-979-32-76

HOW TO CITE: Sinichenkova K.Yu., Panferova A.V., Abasov R.H., Gegeliya N.V., Sidorov I.V., Sharlay A.S., Konovalov D.M., Litvinov D.V., Novichkova G.A., Druy A.E. Features of molecular diagnostics and clinical characteristics of children and adolescents with *CIC*-rearranged sarcoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2025;24(3):XX–XX.

Received: 29.11.2024

Accepted: 15.09.2025

FOR PRINT

ВВЕДЕНИЕ

Саркома с перестроенной гена *CIC* представляет собой ультраредкую форму недифференцированной опухоли, ранее относящаяся к группе так называемых «юингоподобных» сарком в связи со своей морфологической схожестью с саркомой Юинга (СЮ). Однако, по мере изучения молекулярного профиля и наблюдения за клиническим течением заболевания, которые разительно отличаются от СЮ, появилась необходимость выделить саркому с перестройкой гена *CIC* в отдельную нозологическую единицу. В 5 редакции классификации ВОЗ опухолей костей и мягких тканей (2020) впервые появился раздел недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком костей и мягких тканей (НМКкС), включающий в себя 4 нозологические группы: СЮ, круглоклеточная саркома с перестройкой гена *EWSR1* с геном-партнером, не относящимся к семейству E26-транскрипционных факторов (*EWSR1*-non-ETS), саркома с перестроенной гена *CIC* и саркома с абберацией гена *BCOR* [1].

Золотым стандартом для установления окончательного диагноза у пациентов с НМКкС является обязательное проведение молекулярно-генетического исследования с обнаружением патогномоничных аббераций [2]. Окончательная верификация диагноза остается сложной задачей в связи с необходимостью пересмотра гистопрепаратов в референс-центрах, а также проведения молекулярно-генетического исследования с использованием высокопроизводительных технологий анализа нуклеиновых кислот.

При этом, молекулярная диагностика сарком с перестройкой *CIC* зачастую затруднительна, что связано с вариабельностью точки разрыва в гене *CIC* и особенностями наиболее частого гена-партнера, *DUX4*, имеющего значительное количество нетранслируемых гомологов (псевдогенов), картированных в субтеломерных областях 4q и 10q, но способных к образованию онкогенных химерных конструкций с геном *CIC* [3-5].

Известно, что саркома с перестройкой гена *CIC* является крайне агрессивной опухолью, характеризующаяся частым метастазированием на

момент инициальной диагностики, быстрым развитием химиорезистентности и, как следствие, неблагоприятным прогнозом в сравнении с СЮ. Согласно литературным данным, общая 3-летняя выживаемость не превышает 39%, при СЮ данный показатель составляет 77% [6, 7]. Ввиду редкости заболевания, отдельных протоколов терапии для лечения пациентов с саркомой с перестройкой гена *CIC* не разработано, несмотря на неудовлетворительные показатели выживаемости при использовании юинг-ориентированного протокола терапии или протокола лечения для мягкотканых сарком.

В данной работе будут освещены ключевые проблемы молекулярной диагностики, а также будут приведены клинические особенности заболевания и оценка выживаемости на основании собственного исследования.

ЦЕЛЬ — Оценить молекулярно-генетические особенности саркомы с перестройкой гена *CIC*, а также исследовать клинические и прогностические характеристики у детей и подростков с данной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер и было утверждено решением Учёного Совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

В данное исследование вошло 20 пациентов с направительным морфологическим диагнозом НМКкС – 4 пациента, недифференцированная веретенноклеточная саркома – 1 пациент, саркома с перестройкой гена *CIC* - 15 пациентов в период с 2017 по 2024 г, которым на этапе морфологической диагностики были исключены СЮ и саркома с абберацией гена *BCOR*. Медиана возраста пациентов составила – 164 месяца (разброс 34-100 месяцкв), соотношение девочек и мальчиков в когорте составило 1:1,15. Медиана наблюдения составила Медиана наблюдения составила 12,5 мес (разброс 5-49 месяцев). До этапа проведения молекулярной диагностики 10 пациентам из 20 пациентов (50%) с подозрением на саркому с перестройкой *CIC* проводились исследование методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с

использованием CytoTest CIC Break Apart системы (CytoTest Inc., США) для выявления соответствующей аберрации.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критерии включения: возраст пациента младше 18 лет на момент постановки диагноза, входящий морфологический диагноз НМКкС, саркома с перестройкой гена CIC, недифференцированная саркома, доступность клинических данных, доступность гистопрепаратов для проведения молекулярно-генетического исследования.

Критерии не включения: возраст пациента старше 18 лет, морфологически или молекулярно-генетически верифицированная саркома Юинга, низкое качество выделенной РНК.

УСЛОВИЯ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева. Период включения пациентов в данное исследование составил — 2017–2024 гг.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование имело ретроспективный характер и было одобрено локальным независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ имени Д. Рогачева № 53/8-24 от 25.06.2023.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе молекулярной диагностики выделенная РНК подвергалась контролю качества с помощью капиллярного электрофореза с определением показателя DV₂₀₀. Далее использовался следующий алгоритм молекулярно-генетической диагностики: все образцы проходили исследование методами ОТ-ПЦР с целью определения экспрессии химерных транскриптов *EWSR1::FLI1*, *EWSR1::ERG*, с применением наборов *BCOR::CCNB3*, *BCOR::MAML3* и внутренней тандемной дупликаций в 15

экзоне *BCOR* с применением набора «ПЦР-комплект» (Синтол, Россия) для однозначного исключения СЮ и саркомы с абберацией гена *BCOR*. Отрицательные образцы подлежали таргетному секвенированию РНК либо в формате полного транскриптомас использованием панелей TruSight RNA fusion (Illumina, США) и OncoFu Elite (Nanodigmbio, Китай) или полнотранскриптомному секвенированию с помощью VAHTS Universal V8 RNA-seq Library Prep Kit for Illumina (Vazyme, Китай). Также образцы ткани опухоли были исследованы методом цифрового баркодирования Nanostring для оценки профиля экспрессии генов, характерного для саркомы с перестройкой гена *CIC* (гиперэкспрессия генов *WT1*, *SHC4*, *ETV1*, *ETV4*, *MYC*, *FGF1*).

Анализ клинических данных проводился у 14 пациентов, а результаты выживаемости проанализированы у 12 пациентов с молекулярно-подтвержденным диагнозом саркомы с перестройкой гена *CIC*. Пациентам проводилась терапия согласно протоколам CWS-2009 (n=7) и Euro Ewing (версия протокола Euro Ewing 2012, n=5). Терапия по протоколу Euro Ewing включающая в себя альтернирующий режим неоадьювантной химиотерапии по схеме VDC/IE (9 курсов) и адьювантную химиотерапию по схеме VC/IE. Схема лечения мягкотканых сарком CWS-2009 включала 4 курса химиотерапии в неоадьювантном режиме и 5 курсов после локального контроля по схеме I3VA/CEV/I3VE (V - винкристин, I - ифосфамид, D - доксорубин, E - этопозид, A - актиномицин, C - циклофосфамид).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ данных высокопроизводительного секвенирования включал очистку входных данных в формате fastq; картирование последовательностей на референсную последовательность генома человека (GRCh38); маркировку оптических и ПЦР дубликатов; поиск и аннотацию генетических вариантов. Поиск химерных транскриптов на основании данных секвенирования РНК осуществлялся с помощью программы Arriba. Аннотация выявленных генетических вариантов проводилась с использованием канонического

транскрипта MANEselect. Интерпретация клинической значимости выявленных соматических генетических вариантов и химерных транскриптов осуществлялась на основании рекомендаций AMP/ASCO/CAP. Обработка данных экспрессионного анализа с проведением неконтролируемой иерархической кластеризации образцов, построением «тепловых карт», графиков-вулканов и расчёт дифференциальной экспрессии генов осуществлялась при помощи программы nSolver Analysis Software 4.0 (США). Первичная обработка данных проводилась в программе Excel Microsoft Office 2020. При статистическом анализе ОВ и БСВ использовался пакет R. Сравнение кумулятивной выживаемости в различных группах осуществлялось с использованием log-rank критерия. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (двусторонний тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 15 случаев морфологический диагноз был верифицирован как саркома с перестройкой гена *CIC*. У 4 пациентов диагноз был сформулирован, как НМКкС, у 1 пациента как недифференцированная веретноклеточная саркома.

В результате проведения цитогенетического исследования методом FISH, перестройка гена *CIC* была обнаружена у 8 из 10 обследованных пациентов.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено 20 пациентам, одним из вариантов метода секвенирования РНК позволило обнаружить перестройку гена *CIC* у 12 пациентов (*CIC::DUX* n=5; *CIC::DUX4Lx* n=6; *CIC::NUTM2B* n=1), в двух случаях – *EWSR1::FLI1*, в индивидуальных случаях – *HEY1::NCOA2* и *CRTC1::SS18*. В двух случаях у пациентов с саркомой с перестройкой гена *CIC* химерные транскрипты обнаружены не были. В пяти случаях на основании выявления специфических генетических маркеров диагноз был модифицирован в пользу СЮ (2 случая), недифференцированной саркомы (2 случая) и мезенхимальной хондросаркомы (1 случай) (рисунок 1).

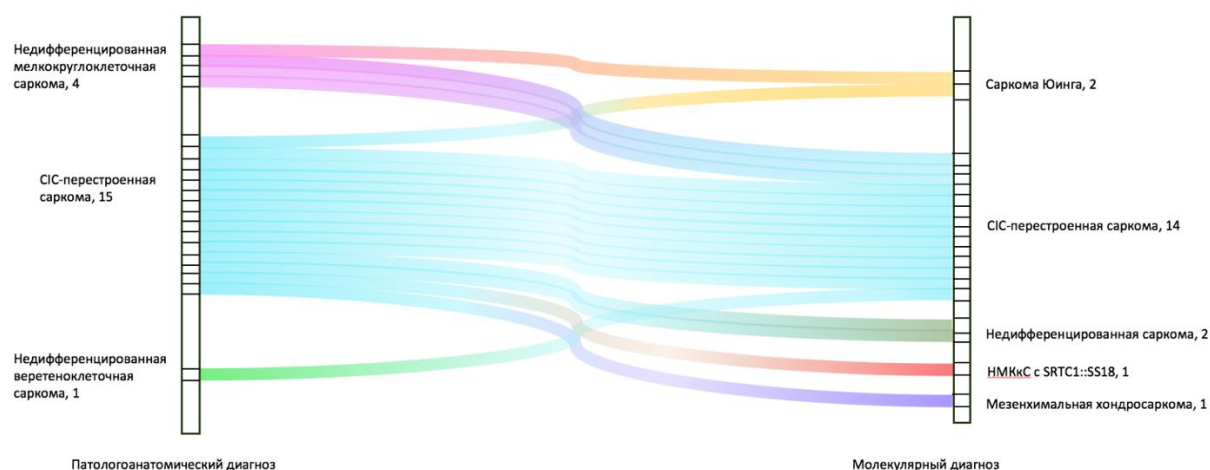


Рисунок 1. Иллюстрация смены или уточнения морфологического диагноза в результате молекулярной диагностики.

Слева отображен диагноз, установленный на основании патоморфологического, ИГХ или FISH-исследования с указанием количества образцов. Справа – окончательные нозологические единицы с указанием числа случаев. Среди 4 образцов с первоначальным диагнозом НМКкС, диагноз уточнен до СЮ (1 образец), до саркомы с перестройкой гена CIC (3 образца). Инициальный диагноз саркома с перестройкой гена CIC (n=15), в результате молекулярной диагностики подтвержден в 10 случаях, изменен до СЮ (1 случай), недифференцированной саркомы (2 случая), НМКкС с транслокацией SRTC1::SS18 (1 случай), мезенхимальная хондросаркомы (1 случай). Диагноз недифференцированной веретенноклеточной саркомы был изменен до саркомы с перестройкой гена CIC (1 случай).

Figure 1. Illustration of a change or refinement of the morphological diagnosis as a result of molecular diagnostics.

The diagnosis based on morphology and IHC or FISH on the left, indicating the number of samples. On the right are the final diagnosis units indicating the number of cases. Among 4 samples with an initial diagnosis of USRCS, the diagnosis was refined to Ewing sarcoma (1 sample), to CIC-rearranged sarcoma (3 samples). The initial diagnosis was CIC-rearranged sarcoma (n=15), as a result of molecular diagnostics it was confirmed in 10 cases and changed to Ewing sarcoma (2 cases), undifferentiated sarcoma (1 case), USRCS with SRTC1::SS18 translocation (1 case), mesenchymal chondrosarcoma (1 case). The diagnosis of undifferentiated spindle cell sarcoma was changed to CIC-rearranged sarcoma (1 case).

Обнаружение крайне редкой перестройки *CRTC1::SS18* [8, 9], а также отсутствие выявленных диагностических маркеров не позволили отнести опухоли к одному из известных видов НМКкС. В тех двух случаях, где не удалось обнаружить диагностически-значимого маркера был обнаружен специфический профиль экспрессии генов, характерный для сарком с перестройкой гена *CIC*, что было использовано, как суррогатный маркер для классификации данных опухолей.

В результате молекулярно-генетического тестирования у 10 (67%) из 15 пациентов был подтверждён морфологический диагноз саркома с перестройкой гена *CIC*, тогда как у 6 (30%) из 20 пациентов первоначальный диагноз был изменен.

Анализ клинических данных проводился у 12 из 14 пациентов с молекулярно-подтверждённым диагнозом саркома с перестройкой гена *CIC* и доступными данными катамнеза с периодом наблюдения от 7 до 49 месяцев (таблица 1).

FOR PRINT

Таблица 1. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с саркомой с перестройкой гена *CIC*

Table 1. Clinical and molecular characteristics of patients with *CIC*-rearranged sarcoma

Номер	Пол, возраст	Первичный очаг	Мтс. очаги	Характер биопсии	Объем первичной опухоли (мл)	Проведенное лечение	Патоморфоз	Статус болезни
1	М, 16 лет	Мягкие ткани предплечья	Легкие	R2	85	CWS-2009 + ЛТ	2	Жив (37 мес)
2	Ж, 14 лет	Мягкие ткани бедра	Легкие, л/у	R2	1076	CWS-2009 + ЛТ	4	Жив (38 мес)
3	М, 15 лет	Позвоночник	-	R2	32	ЕЕ-2012 +ЛТ	-	Умер (17 мес)
4	М, 3 года	Почка	-	3 (разрыв капсулы опухоли)	?	CWS-2009 + ЛТ	-	Умер (28 мес)
5	М, 16 лет	Мягкие ткани бедра	Легкие	R1	216	ЕЕ-2012	-	Жив (7 мес)
6	М, 16 лет	Мышцы поясницы	Легкие	R2	1288	CWS-2009 + ЛТ	3	Умер (5 мес)
7	М, 16 лет	Мягкие ткани бедра	Легкие	R2	333	ЕЕ-2012 операция +	2	Умер (8 мес)
8	Ж, 11 лет	Мягкие ткани ягодицы	-	R1	43	ЕЕ-2012 +ЛТ	-	Жив (6 мес)
9	М, 14 лет	Мягкие ткани предплечья	-	R0	101	ЕЕ-2012 + ЛТ	-	Жив (7 мес)

10	М, 8 лет	Мягкие ткани шеи	Легкие	R2	14	CWS-2009 + ЛТ + операция	3	Умер (49 мес)
11	М, 15 лет	Бедренная кость	Легкие, л/у	R2	105	CWS-2009 + операция	-	Умер (15 мес)
12	М, 6 лет	Мышцы таза	-	R3 (разрыв капсулы опухоли)	245	CWS-2009 + ЛТ	-	Умер (11 мес)
13	М, 10 лет	Мошонка	-	-	-	-	Потерян из под наблюдения	-
14	Ж, 13 лет	Мышцы таза	Легкие	-	-	-	Потерян из под наблюдения	-

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 14.4 лет (1.76-16.6), гендерное соотношение девочек и мальчиков составило 4:10. Локализованная форма заболевания встречалась в 43% случаев, наиболее частой локализацией отдаленных метастазов были легкие – 8 пациентов (57%), реже в лимфатические узлы (2 случая). Первичный очаг локализовался внутрикостно в 2 случаях (14%), в остальных - в мягких тканях – 12 (86%). Объем первичной биопсии практически во всех случаях имел характер резекции с наличием макроскопической остаточной опухоли или биопсии (R2).

Среди 12 пациентов 7 получали лечение согласно протоколу CWS-2009, 5 пациентов - согласно протоколу Euro Ewing 2012. Анализ выживаемости пациентов с саркомой с перестройкой гена *CIC* свидетельствует о крайне агрессивном течении – рецидив заболевания развился у 4 из 12 доступных для анализа пациентов что составило 33% случаев, а также отмечалась высокая частота прогрессии на терапии - у 3 (25%) из 12 пациентов, что свидетельствует о быстром развитии химиорезистентности опухоли. У 3 из 7 пациентов отмечался локальный рецидив, у 4 пациентов системный рецидив в зоне отдаленных метастазов (легкие, селезенка), также у одного пациента отмечалось прогрессирование заболевания за счет поражения головного мозга. Все пациенты с рецидивом погибли от дальнейшей прогрессии заболевания. Медиана наблюдения составила 12,5 месяцев (5-40), показатели 3-летней общей выживаемости составили $34.4 \pm 16.0\%$, безрецидивная выживаемость – $23.8 \pm 14.6\%$, однако стоит отметить, что период наблюдения за некоторыми пациентами в настоящее время составляет менее 1 года (рисунок 2).

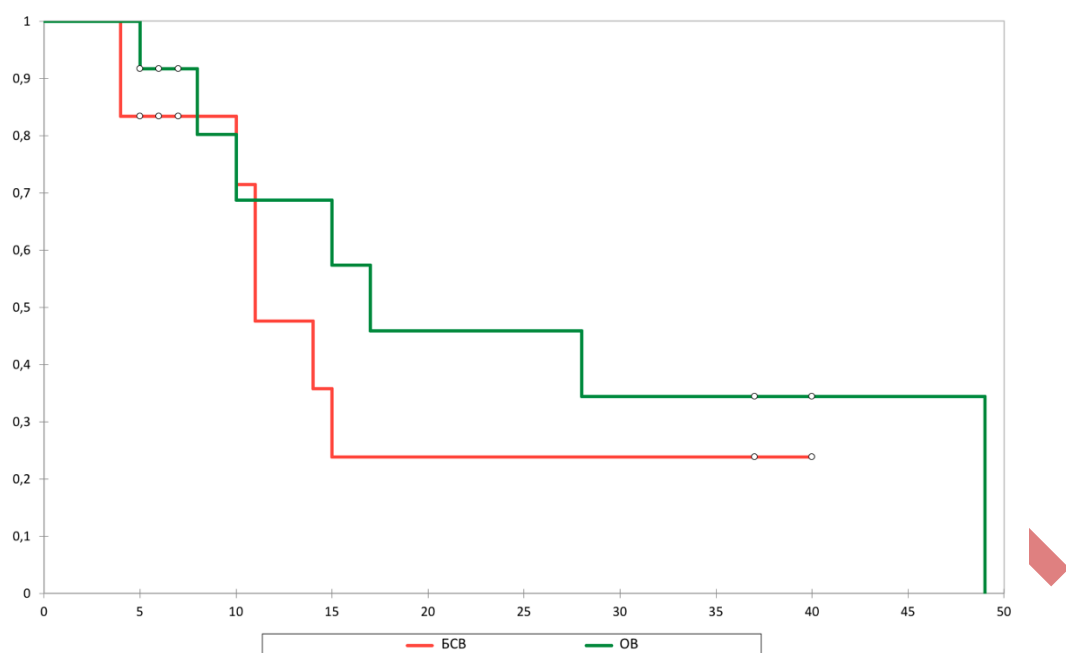


Рисунок 2. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с саркомой с перестройкой гена CIC.

Показатели 3-летней общей выживаемости - $34.4 \pm 16.0\%$, безрецидивная выживаемость – $23.8 \pm 14.6\%$.

Figure 2. Overall and event-free survival of patients with sarcoma with CIC-rearranged sarcoma.

The 3-year overall survival rate was $34.4 \pm 16.0\%$, and the relapse-free survival rate was $23.8 \pm 14.6\%$.

Все пациенты получали локальную лучевую терапию и оперативное вмешательство исходя из клинической возможности его проведения. Лекарственный патоморфоз в ответ на химиотерапию оценен у 7 пациентов и составлял от 1 до 4 степени, согласно классификации Лушников Е.Ф [9], однако корреляции с показателями выживаемости выявлено не было, что видно на примере клинического наблюдения №1, где, несмотря на 4 степень лекарственного патоморфоза, отмечалась системная прогрессия во время проведения лечения первой линии. Мы также не наблюдали влияния объема первичной опухоли на показатели выживаемости (случай 2), однако данная выборка не является репрезентативной для однозначного вывода.

ОБСУЖДЕНИЕ

На настоящий момент гистологические и иммуногистохимические характеристики саркомы с перестройкой гена *CIC* хорошо известны, однако они высоковариабельны (рисунок 3).

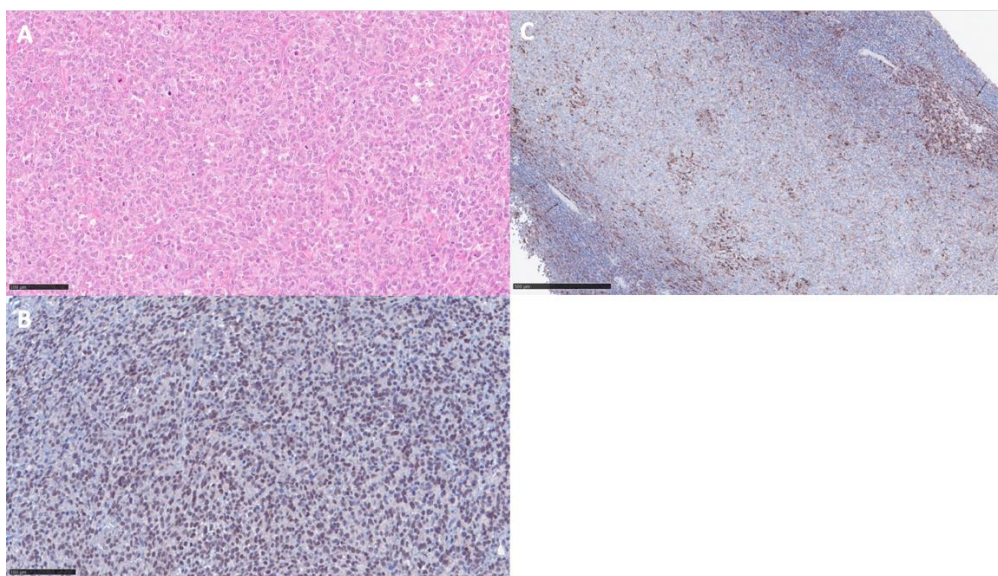


Рисунок 3. Морфологическая картина саркомы с перестройкой гена *cic* (собственный архив).

А – окраска гематоксилином и иозином - опухоль солидного строения, состоит из крупных эпителиоидных клеток со скудной цитоплазмой и крупными овоидными ядрами с одним или несколькими ядрышками. В - DUX4 - ядерная экспрессия DUX4. С - CD99 – характерная гетерогенная, очаговая экспрессия CD99.

Figure 3. Morphological picture of sarcoma with *cic*-rearranged sarcoma (own archive).

А – hematoxylin and iotin staining - a tumor of solid structure, consisting of large epithelioid cells with scanty cytoplasm and large ovoid nuclei with one or several nucleoli. В - DUX4 - nuclear expression of DUX4. С - CD99 – characteristic heterogeneous, focal expression of CD99.

Микроскопически неопластическая ткань имеет высокую митотическую активность и большое количество некрозов. В трети случаев опухоль имеет нодулярное строение с фиброзными септами, возможно формирование ретикулярных и псевдоацинарных структур, возможны миксоидные изменения стромы. Опухоль состоит из мелких и средних клеток от округлой до веретеновидной формы с различным соотношением плазматоидной, эпителиоидной или рабдоидной морфологии. Ядерный хроматин клеток

может быть мелкодисперсным, гиперхромным или везикулярным [6, 10]. При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования в большинстве случаев отмечается экспрессия CD99, в 90% случаев опухоль экспрессирует WT1, ETV4 [11]. В некоторых случаях можно встретить экспрессию миогенных маркеров, Calretinin, ERG, редко – кератинов, Desmin и s100 [3, 12, 13], экспрессия NKX2.2 нехарактерна, что является отличительным признаком от СЮ [14].

Однако для установления окончательного диагноза необходим результат молекулярно-генетического тестирования с обнаружением химерных транскриптов с участием гена *CIC*. К сожалению, рутинный и доступный метод FISH может иметь как ложноположительные, как в нашем исследовании, так и ложноотрицательные результаты [3], что не позволяет окончательно опираться на результаты этой методики. В настоящее время нет четко сформулированного алгоритма диагностики, учитывающего особенности саркомы с перестройкой гена *CIC* и других НМКкС, на данный момент применяется мультимодальный подход, сочетающий методы иммуногистохимии и молекулярной биологии, включая FISH, ОТ-ПЦР и секвенирование РНК [2]. Образцы опухолей, отрицательные по специфическим для других НМКкС химерным генам, исследуют на наличие химерных транскриптов с участием гена *CIC* методом секвенирования РНК, однако из-за структурных особенностей транскриптов данный подход не всегда приводит к результату [15, 16].

Высокая вариабельность точки разрыва в гене *CIC*, которая чаще всего случается в экзоне 20 (однако описаны и другие точки разрыва - в экзонах 12, 15, 16, 18 или 19), затрудняет обнаружение химерного транскрипта методом ОТ-ПЦР. Самый часто встречающийся ген-партнёр - *DUX4*, расположен в массиве макросателлитных повторов D4Z4 в субтеломерной области хромосомы 4q35, который дублирован субтеломерно в 10q26, где представлено множество гомологов *DUX4Lx*. В результате, в некоторых

случаях ген *CIC* оказывается перестроен с нетранслируемыми участками, в связи с чем химерный транскрипт не определяется при проведении секвенирования РНК [15]. В литературе также описаны наиболее редкие гены-партнёры *CIC*, такие как *FOXO4* [5], *NUTM1* [17], нами был выявлен лишь один случай опухоли с химерным транскриптом *CIC::NUTM2B*. Согласно литературным данным, саркомы с перестройкой гена *CIC* с исключительно редкими генами-партнерами демонстрируют неблагоприятное клиническое поведение по сравнению с классической саркомой с перестройкой гена *CIC*, а также профиль экспрессии генов, занимающий промежуточное положение между саркомой с перестройкой гена *CIC* и NUT-карциномой [17].

Для применения технологий высокопроизводительного секвенирования существуют ограничения, связанные с качеством материала, в особенности если образец представляет собой костную ткань, прошедшую этап декальцинирования на этапе подготовки гистопрепаратов. В случае где концентрация выделенной из опухолевой ткани РНК является недостаточной для проведения секвенирования РНК, или оно оказалось безрезультатным, вспомогательным может стать метод, позволяющий ориентироваться на выявление суррогатных маркеров. Такими методами могут стать анализ дифференциальной экспрессии генов или профиля метилирования ДНК [18]. Оценка экспрессии генов с помощью цифрового баркодирования Nanostring, выполненная в нашем исследовании, позволила у двух пациентов без выявленного прямого маркера определить принадлежность к группе сарком с перестройкой гена *CIC*.

Согласно крупному исследованию, опубликованному Palmerini E. и соавт. [7], проведенного с участием 7494 пациентов с саркомами костей и мягких тканей, в 10,5% случаев наблюдается смена или уточнение морфологического диагноза в результате молекулярной диагностики. Как демонстрирует наше исследование, в большинстве случаев морфологический диагноз саркомы с перестройкой гена *CIC* оказывался неизменным (60%

случаев), однако, молекулярно-генетическое тестирование у пациентов с другими НМКкС в 20% случаев привело к смене морфологического диагноза.

Саркома с перестройкой гена *CIC* является ультраредкой опухолью, в особенности в детской популяции, тогда как чаще заболевание диагностируется у пациентов старше 32 лет [7, 19, 20]. Полученные нами данные на небольшой выборке пациентов младше 18 лет свидетельствуют о крайне агрессивном течении опухоли, проявляющейся в виде частой прогрессии на терапии (25% случаев), высокой частотой первично метастатической болезни (59%) и высокой частотой рецидива заболевания, что сопоставимо с данными литературы [19].

Согласно наиболее крупному исследованию саркома с перестройкой гена *CIC* редко встречается в детской популяции, что затрудняет оценку влияния тех или иных факторов, влияющих на выживаемость этих пациентов для разработки рекомендаций, направленных на улучшение результатов лечения [7]. Согласно исследованию 5-летняя общая выживаемость составила 43% [19]. Пациенты с локализованной формой заболевания имели лучшие показатели выживаемости в случае инициального удаления образования в случаях где это было возможно, однако не стоит забывать, что группа пациентов, которым была выполнена радикальная резекция опухоли, является селективной, что подчеркивают сами авторы исследования, и лучшие показатели прогноза могут быть связаны с меньшим объемом первичной опухоли. В нашем исследовании лишь у 1 пациента проведено радикальное удаление образования в момент первичной диагностики (пациент №9) в связи с чем невозможно сделать вывод о благоприятном прогностическом значении данного фактора, особенно у пациентов с первично метастатической формой заболевания.

«Юингоподобные» саркомы являются критерием включения в протокол Euro Ewing-2012, который подразумевает проведение интенсивного режима химиотерапии с интервалами между альтернирующими курсами VDC/IE и

тотальным облучением легких в случае доказанного метастатического поражения [21]. Формально пациенты с саркомой с перестройкой гена *CIC* могут получать лечение согласно протоколу для лечения мягкотканых сарком CWS-2009/2014, попадая под критерий протокола в группу «недифференцированные саркомы», что в настоящее время не совсем корректно. Данный протокол менее интенсивен с точки зрения режима химиотерапии, тотальное облучение лёгких в нем не применяется. При сравнении эффективности протоколов были получены данные о равной эффективности для локализованной формы заболевания, однако у пациентов с отдаленными метастазами протокол Euro Ewing-2012 имел преимущество за счет улучшения показателей общей выживаемости [22]. Данные литературы подчеркивают необходимость выбора именно юинг-ориентированного протокола лечения для пациентов с саркомой с перестройкой гена *CIC*.

Согласно нашему исследованию, рецидив или прогрессия заболевания у пациентов с саркомой с перестройкой гена *CIC* не поддается химиотерапевтическому лечению, однако на более крупных выборках у взрослых показано, что применение режимов на основе гемцитабина, карбоплатина с этопозидом могут приводить к частичному временному ответу. В настоящее время проводится клиническое исследование II фазы (NCT02389244), оценивающее эффективность регорафениба у пациентов с рефрактерным течением сарком мягких тканей, который позволил достичь частичного ответа у пациентов с рецидивом саркомы с перестройкой гена *CIC* (22).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на хорошо изученные морфологические и молекулярные особенности, диагностика саркомы с перестройкой гена *CIC* в настоящее время остается сложной задачей. Выявление прямого молекулярно-генетического маркера химерной конструкции с участием гена *CIC*, остается

золотым стандартом диагностики и является обязательным для дифференциации внутри группы НМКкС. Саркома с перестройкой гена *CIC* - опухоль с самым неблагоприятным клиническим течением среди НМКкС, характеризующаяся ранней прогрессией заболевания и требующая более интенсивного подхода к терапии. Несмотря на применение юинг-ориентированных химиотерапевтических протоколов лечения, прогноз у пациентов с метастатической формой заболевания остается неутешительным, что делает данную группу пациентов целевой для поиска альтернативных методов лечения.

Источники финансирования. Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Funding. This study did not have financial support from third-party organizations.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов:

Синиченкова К.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Панферова А.В., Друй А.Е., Литвинов Д.В., Новичкова Г.А. — концепция и дизайн исследования; Абасов Р.Х., Сидоров И.В., Гегелия Н.В., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. — сбор и обработка материала.

Authors contribution: Sinichenkova K.Yu. — concept and design of research, writing the text; Panferova A.V., Drui A.E., Litvinov D.V., Novichkova G.A. — concept and design of research; Abasov R.H., Sidorov I.V., Gegelia N.V., Sharlay A.S., Konovalov D.M. — collection and processing of material.

ORCID

Sinichenkova K.Yu., ORCID: [0000-0002-1661-4205](https://orcid.org/0000-0002-1661-4205)

Panferova A.V., ORCID: [0000-0002-8580-3499](https://orcid.org/0000-0002-8580-3499)

Abasov R.H., ORCID: [0000-0001-9179-8430](https://orcid.org/0000-0001-9179-8430)

Gegeliya N.V., ORCID: [0000-0001-6208-6557](https://orcid.org/0000-0001-6208-6557)

Sidorov I.V., ORCID: [0000-0001-8578-6572](https://orcid.org/0000-0001-8578-6572)

Sharlay A.S., ORCID: [0000-0001-5354-7067](https://orcid.org/0000-0001-5354-7067)

Kononov D.M., ORCID: [0000-0001-7732-8184](https://orcid.org/0000-0001-7732-8184)

Litvinov D.V., ORCID: [0000-0002-7461-0050](https://orcid.org/0000-0002-7461-0050)

Novichkova G.A., ORCID: [0000-0002-8826-1111](https://orcid.org/0000-0002-8826-1111)

Druy A.E., ORCID: [0000-0003-1308-8622](https://orcid.org/0000-0003-1308-8622)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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.
2. Rottmann D., Abdulfatah E., Pantanowitz L. Molecular testing of soft tissue tumors. *Diagn Cytopathol.* 2023;51(1):12–25. doi:10.1002/dc.25013
3. Yoshida A., Goto K., Kodaira M., Kobayashi E., Kawamoto H., Mori T., et al. CIC-rearranged Sarcomas: A Study of 20 Cases and Comparisons With Ewing Sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(3):313–23. doi:10.1097/PAS.0000000000000570
4. Connolly E.A., Bhadri V.A., Wake J., Ingley K.M., Lewin J., Bae S., et al. Systemic treatments and outcomes in CIC-rearranged Sarcoma: A national multi-centre clinicopathological series and literature review. *Cancer Med.* 2022;11(8):1805–16. doi:10.1002/cam4.4580
5. Sugita S., Arai Y., Tonooka A., Hama N., Totoki Y., Fujii T., et al. A novel CIC-FOXO4 gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(11):1571–6. doi:10.1097/PAS.0000000000000286
6. Antonescu C.R., Owosho A.A., Zhang L., Chen S., Deniz K., Huryn J.M., et al. Sarcomas with CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity with

Aggressive Outcome. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941–9. doi:10.1097/PAS.0000000000000846

7. Palmerini E., Gambarotti M., Italiano A., Nathenson M.J., Ratan R., Dileo P., 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

8. Pan R., Wang Z., Wang X., Fang R., Xia Q., Rao Q. CRTC1-SS18 Fusion Sarcoma With Aberrant Anaplastic Lymphoma Kinase Expression. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(1):99–105. doi:10.1177/10668969211021997

9. Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова М.: Медицина. 1993, 560 с.

10. Le Loarer F., Pissaloux D., Coindre J.M., Tirode F., Vince D.R. Update on Families of Round Cell Sarcomas Other than Classical Ewing Sarcomas. *Surgical Pathology Clinics.* 2017; 10(3):587–620. doi:10.1016/j.path.2017.04.002

11. Sbaraglia M., Righi A., Gambarotti M., Dei Tos A.P. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch.* 2020;476(1):109–19. doi:10.1007/s00428-019-02720-8

12. Smith S.C., Buehler D., Choi E.Y.K., McHugh J.B., Rubin B.P., Billings S.D. et al. CIC-DUX sarcomas demonstrate frequent MYC amplification and ETS-family transcription factor expression. *Mod Pathol.* 2015;28(1):57–68. doi:10.1038/modpathol.2014.83

13. Specht K., Sung Y.S., Zhang L., Richter G.H.S., Fletcher C.D., Antonescu C.R. Distinct transcriptional signature and immunoprofile of CIC-DUX4 fusion-positive round cell tumors compared to EWSR1-rearranged Ewing sarcomas: further evidence toward distinct pathologic entities. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(7):622–33. doi:10.1002/gcc.22172

14. Hung Y.P., Fletcher C.D.M., Hornick J.L. Evaluation of NKX2-2 expression in round cell sarcomas and other tumors with EWSR1 rearrangement: imperfect

- specificity for Ewing sarcoma. *Mod Pathol.* 2016;29(4):370–80. doi:10.1038/modpathol.2016.31
15. Panagopoulos I., Andersen K., Gorunova L., Hognestad H.R., Pedersen T.D., Lobmaier I. et al. Chromosome Translocation t(10;19)(q26;q13) in a CIC-sarcoma. *In Vivo.* 2023;37(1):57–69. doi:10.21873/invivo.13054
 16. Makise N., Yoshida A. CIC-Rearranged Sarcoma. *Surg Pathol Clin.* 2024;17(1):141–51. doi:10.1016/j.path.2023.06.003
 17. Le Loarer F., Pissaloux D., Watson S., Godfraind C., Galmiche-Rolland L., Silva K. et al. Clinicopathologic Features of CIC-NUTM1 Sarcomas, a New Molecular Variant of the Family of CIC-Fused Sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(2):268–76. doi:10.1097/PAS.0000000000001187
 18. Chang K.T.E., Goytain A., Tucker T., Karsan A., Lee C.H., Nielsen T.O. et al. Development and Evaluation of a Pan-Sarcoma Fusion Gene Detection Assay Using the NanoString nCounter Platform. *J Mol Diagn.* 2018;20(1):63–77. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.09.007
 19. Antonescu C.R., Owosho A.A., Zhang L., Chen S., Deniz K., Huryn J.M. et al. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941–9. doi:10.1097/PAS.0000000000000846
 20. Sankar S., Lessnick S.L. Promiscuous partnerships in Ewing’s sarcoma. *Cancer Genetics.* 2011;204(1):351–65. doi:10.1016/j.cancergen.2011.07.008.
 21. Anderton J., Moroz V., Marec-Bérard P., Gaspar N., Laurence V., Martín-Broto J. et al. International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours - EURO EWING 2012 Protocol. *Trials.* 2020;21(1):1–9. doi:10.1186/s13063-019-4026-8
 22. Brahmi M., Gaspar N., Gantzer J., Toulmonde M., Boudou-Rouquette P., Bompas emmanuelle, et al. Patterns of care and outcome of CIC-rearranged sarcoma patients: A nationwide study of the French sarcoma group. *Cancer Med.* 2022;12(7):7801. doi:10.1002/cam4.5539

FOR PRINT