

# Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев. Обзор литературы

В.А. Фоченкова<sup>1</sup>, Г.Г. Радулеску<sup>1</sup>, Н.А. Рысев<sup>1</sup>, И.С. Клецкая<sup>2</sup>, Д.М. Коновалов<sup>2,3</sup>, М.Б. Белогузова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

**Контактные данные:** Валерия Андреевна Фоченкова [valeria.fochenkova@gmail.com](mailto:valeria.fochenkova@gmail.com)

Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев (ПММОМ) — агрессивная опухоль с высокой частотой локальных рецидивов, редким отдаленным метастазированием, плохим ответом на химиотерапию.

ПММОМ является редкой мягкотканной саркомой первого года жизни, выделенной из группы инфантильных фибросарком (ИФ) и миофибробластических опухолей. Она отличается от других опухолей клиническим течением, морфологическими чертами и в первую очередь молекулярно-генетическими изменениями. Для ИФ характерна перестройка гена *ETV6-NTRK3*, не выявляемая ни у одного пациента с ПММОМ. У больных ПММОМ обнаружена внутренняя tandemная дупликация *BCOR* (*BCOR ITD*), которая позволяет выделить данную опухоль из группы ИФ.

В настоящее время не определены единые подходы к лечению этой опухоли. Радикальное хирургическое удаление является предпочтительным методом терапии. *BCOR ITD* служит терапевтической мишенью. В настоящее время идет поиск таргетных препаратов, которые, возможно, решат проблему лечения ПММОМ.

**Ключевые слова:** дети, примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев, мягкотканые саркомы, *BCOR*, детская онкология

**Для цитирования:** Фоченкова В.А., Радулеску Г.Г., Рысев Н.А., Клецкая И.С., Коновалов Д.М., Белогузова М.Б. Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):48–55.

## Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. Review of literature

V.A. Fochenkova<sup>1</sup>, G.G. Radulesku<sup>1</sup>, N.A. Rysev<sup>1</sup>, I.S. Kletskaia<sup>2</sup>, D.M. Konovalov<sup>2,3</sup>, M.B. Belogurova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; <sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>4</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy (PMMTI) is an aggressive tumor with a high rate of local recurrence, rare metastasis and poor response to chemotherapy.

PMMTI is a rare soft-tissue sarcoma that preferentially affects infants. It is isolated from the group of infantile fibrosarcomas or myofibroblastic tumors. PMMTI differs from other tumors in the clinical course, morphological features and primarily molecular genetic changes. *ETV6-NTRK3* gene fusion is characteristic of infantile fibrosarcomas. However, it is not detected in patients with PMMTI. *BCOR ITD* had been described in patients with PMMTI and it allowed to define this tumor from the group of infantile fibrosarcomas.

Unified treatment approaches have not been identified for this tumor yet. Radical surgical removal is preferred treatment. *BCOR ITD* is a target. Nowadays search for targeted drugs is ongoing and it could help to solve the problem of PMMTI treatment.

**Key words:** children, primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy, soft-tissue sarcoma, *BCOR*, pediatric oncology

**For citation:** Fochenkova V.A., Radulesku G.G., Rysev N.A., Kletskaia I.S., Konovalov D.M., Belogurova M.B. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):48–55.

### Информация об авторах

В.А. Фоченкова: врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: [valeria.fochenkova@gmail.com](mailto:valeria.fochenkova@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

Г.Г. Радулеску: врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: [radulesky@mail.ru](mailto:radulesky@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7276-9976>

Н.А. Рысев: к.б.н., научный сотрудник патологоанатомического отделения СПб КНПЦСВМП(о), e-mail: [nikrysev@gmail.com](mailto:nikrysev@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-8261-2438>

И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [ikletskaia@gmail.com](mailto:ikletskaia@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры патологической анатомии РМАНПО, e-mail: dmk\_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>  
М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о), ведущий научный сотрудник института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

#### Information about the authors

V.A. Fochenkova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: valeria.fochenkova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5268-8789>

G.G. Radulesku: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: radulesky@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7276-9976>

N.A. Rysev: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Pathology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: nikrysev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8261-2438>

I.S. Kletskeya: Pathologist of the Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ikletskeya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

D.M. Kononov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor of the Pathology Department at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk\_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy (Anticancer Drug Therapy) and Combined Treatment of Tumors in Children at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

#### Вклад авторов

В.А. Фоченкова: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Г.Г. Радулеску: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи

Н.А. Рысев, Д.М. Коновалов: научное редактирование статьи

И.С. Клецкая: подготовка иллюстраций, научное редактирование статьи

М.Б. Белогурова: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

#### Authors' contributions

V.A. Fochenkova: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, design of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

G.G. Radulesku: analysis of scientific material, design of the article, writing the text of the article

N.A. Rysev, D.M. Kononov: scientific editing

I.S. Kletskeya: preparation of illustrations, scientific editing

M.B. Belogurova: analysis of scientific material, design of the article, writing the text of the article, scientific editing

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

#### Введение

Мягкотканые саркомы по частоте встречаемости занимают 5-е место среди всех опухолей детского возраста. Это чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, среди которых чаще всего встречается рабдомиосаркома [1].

Саркомы мягких тканей у детей первого года жизни представляют собой особую группу, отличающуюся большим разнообразием гистологических вариантов, клиническим течением, степенью злокачественности и прогнозом. Самыми частыми мягкоткаными саркомами младенцев являются эмбриональная рабдомиосаркома, инфантильная фибросаркома (ИФ) и недифференцированная саркома [2].

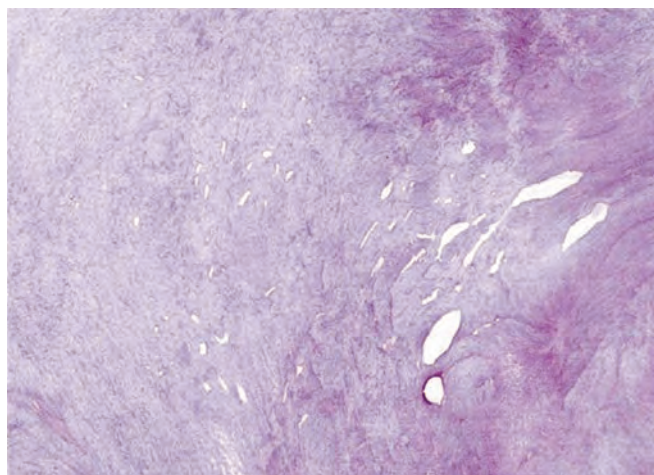
В течение последних 10 лет наметился заметный прогресс в молекулярно-генетических исследованиях при мягкотканых саркомах, что привело к выделению новых нозологических групп.

Примитивная миксоидная мезенхимальная опухоль младенцев (ПММОМ) — это редкая опухоль, впервые описанная в 2006 г. R. Alaggio et al. [3]. До этого времени она рассматривалась как вариант

недифференцированной саркомы, позднее как ИФ. Имея морфологические, иммуногистохимические и клинические особенности, отличающиеся от других опухолей, ПММОМ получила название ИФ-подобной опухоли [4]. ПММОМ имеет промежуточный биологический потенциал, характеризуется высокой частотой локальных рецидивов и низким индексом отдаленного метастазирования, в то время как ИФ — опухоль низкой степени злокачественности [1, 5]. Прогноз заболевания ПММОМ значительно хуже, чем при ИФ [6].

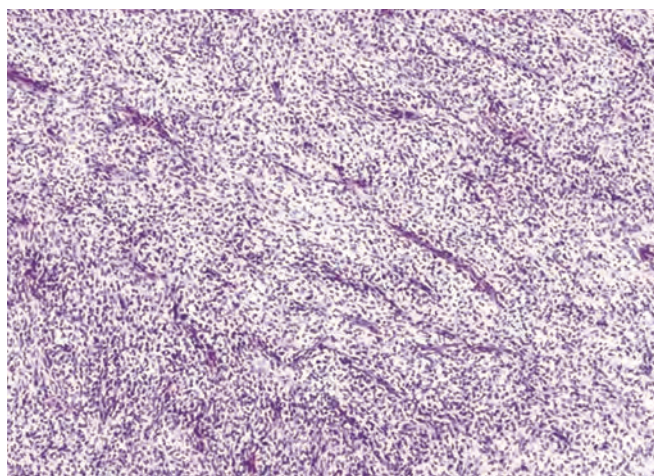
Микроскопически: неопластическая ткань с инвазивным характером роста, построена из диффузных полей мелких примитивных овальных и веретеновидных клеток, расположенных среди миксоидного межклеточного вещества, с наличием многочисленных тонкостенных ветвящихся кровеносных сосудов. Клеточность варьирует, очагово могут отмечаться участки нодулярного и пучкового строения, а также мелкие кистозные полости без выстилки (рис. 1–3). Клетки опухоли с равномерными гиперхромными ядрами с мелкодисперсным хроматином, без выраженных ядершек и вариабельным количеством слабоэози-





**Рис. 1.** Ткань опухоли неравномерной клеточности, с очаговым формированием микрокистозных структур. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$

**Fig. 1.** Tumor tissue of uneven cellularity, with focal formation of microcystic structures. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 40$



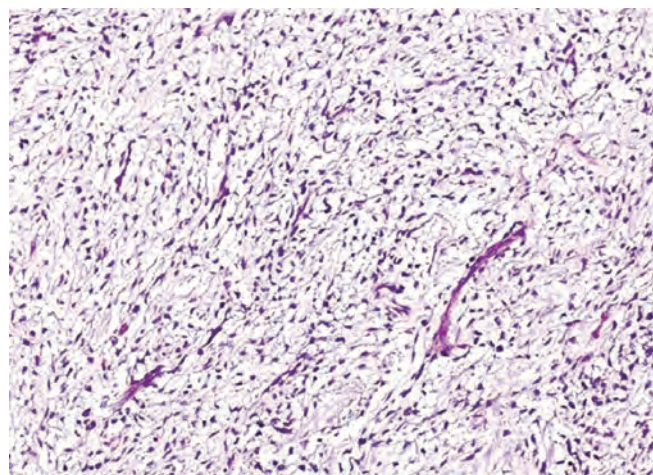
**Рис. 2.** Клетки расположены мелкими пучками среди миксоидного матрикса, визуализируются многочисленные тонкостенные ветвящиеся кровеносные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 2.** The cells are located in small bundles among the myxoid matrix, numerous thin-walled branching blood vessels are visualized. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$

нофильной, а в части клеток — вакуолизированной цитоплазмы (рис. 4) [3, 7].

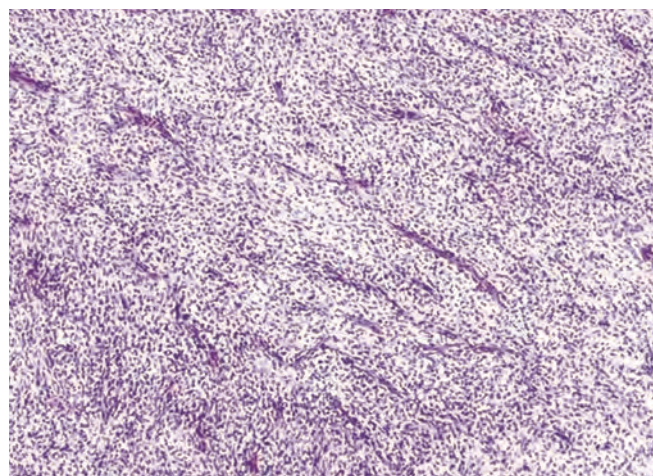
При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли не демонстрируют специфического иммунофенотипа, однако, как правило, в них определяется экспрессия виментина, CD56, CD117, NGFR, циклина D1, TLE1, SATB2 (рис. 5). Реакция с маркерами эндотелиальной, мышечной, фибробластически-миофибробластической, эпителиальной, нейрональной дифференцировки (CD34, Desmin, Myogenin, MyoD1, SMA, Calponin, S100, Lmo2, Beta-catenin, PanCK, EMA, CD68, CD99, GFAP) всегда негативная. Уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 до 15–20 %.

В 2016 г. в журнале “The American Journal of Surgical Pathology” была опубликована работа группы ученых, в которой при молекулярно-генетическом исследовании ПММОМ обнаружена мутация *BCOR-ITD* (вну-



**Рис. 3.** Участок гипоклеточного строения, веретеновидные и отростчатые элементы опухоли расположены неупорядоченно. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 3.** The site of the hypocellular structure, the fusiform and processional elements of the tumor are located irregularly. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 200$



**Рис. 4.** Клетки опухоли веретеновидной и овоидной формы, с базофильными ядрами с мелкодисперсным хроматином и слабоэозинофильной цитоплазмой с наличием интрацитоплазматических вакуолей в части клеток. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

**Fig. 4.** Tumor cells are fusiform and ovoid, with basophilic nuclei with finely dispersed chromatin and weakly eosinophilic cytoplasm with the presence of intracytoplasmic vacuoles in some of the cells. Stained with hematoxylin and eosin,  $\times 400$

тренная tandemная дупликация), такие же генетические изменения были найдены при светлоклеточной саркоме почки и высокозлокачественной нейроэпителиальной опухоли центральной нервной системы. Эти исследования проводились на группе пациентов детского возраста [6, 8].

Эпидемиологические данные отсутствуют из-за чрезвычайно низкой частоты встречаемости данной опухоли. На момент написания обзора в литературе описаны всего 30 случаев ПММОМ [1, 5, 9]. Локализация опухоли может быть различной. Опубликованы варианты первичной локализации в мягких тканях туловища [1], конечностей [10], брюшной полости [11], головы [12], орбиты [9] и других областей. Эти опухоли имели разные размеры (от 1 до 15 см), нередко без четких границ [1, 13, 14]. Во всех случаях,

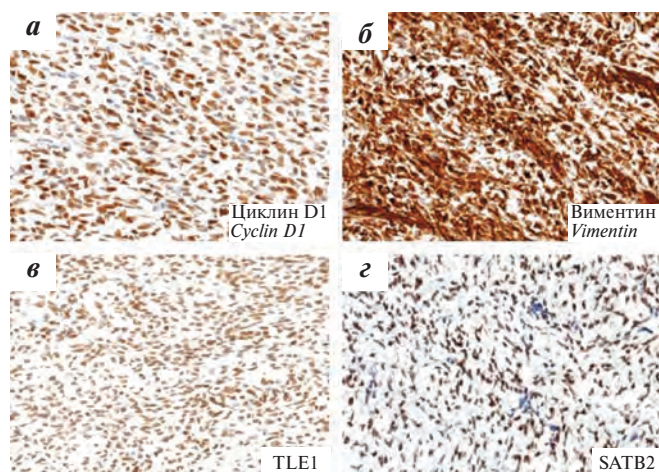


Рис. 5. Иммунофенотип ПММОМ,  $\times 200$ : а – экспрессия циклина D1; б – экспрессия виментина; в – экспрессия TLE1; г – экспрессия SATB2  
Fig. 5. Immunophenotype of PMMTI,  $\times 200$ : а – expression of cyclin D1; б – vimentin expression; в – expression of TLE1; г – expression of SATB2

кроме 5, заболевание отмечалось у детей младше 1 года, медиана возраста составила 6,6 мес (от 0 до 36 мес).

Терапией выбора при данной патологии является полное хирургическое удаление образования. У пациентов с неоперабельными опухолями лучшая стратегия лечения до сих пор не определена [1, 11].

#### Молекулярные аспекты примитивной миксоидной мезенхимальной опухоли младенцев

Молекулярно-генетическая диагностика ИФ выявила генетические поломки в виде  $t(12;15)(p13;q25)$  [6]. Характерным молекулярно-генетическим признаком ИФ является слияние (fusion) 2 генов: *ETV6* и *NTRK*. Химерный транскрипт *ETV6-NTRK3* встречается в 90 % случаев ИФ, при врожденной мезобластной нефроме и секреторной карциноме молочной железы. Однако в группе так называемых ИФ-подобных опухолей данное генетическое изменение не было обнаружено ни в одном случае (табл. 1) [6].

Как отмечалось выше, в 2016 г. опубликованы данные о генетической поломке *BCOR-ITD*, которая была выявлена методами флуоресцентной гибридизации *in situ* и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у 6 из 7 исследуемых пациентов с ПММОМ и не обнаружена ни у одного больного с ИФ [6, 8]. В последующих исследованиях *BCOR-ITD* определялся методом секвенирования нового поколения [5].

Таким образом, детальное изучение этой опухоли с использованием дополнительных методов и новых молекулярно-генетических исследований позволило уже с большей точностью выделить ПММОМ из общей группы ИФ.

Как известно, туморогенез зависит от последовательно приобретенных генных мутаций и/или потери онкосупрессорной функции. Неадекватная экспрессия как онкогенов, так и онкосупрессоров может играть ключевую роль в возникновении злокачественного заболевания и его прогрессии.

Таблица 1. Характеристики ПММОМ и ИФ [6]  
Table 1. Characteristics of PMMTI and IF [6]

№	Случай Case	Возраст на момент постановки диагноза Age at initial diagnosis	Локализация опухоли Tumor location	<i>BCOR-ITD</i>	<i>ETV6</i>
1	ПММОМ <i>PMMTI</i>	1 неделя 1 week	Интравертебрально Paraspinal	+	–
2	ПММОМ <i>PMMTI</i>	9 месяцев 9 months	Спина Back	+	–
3	ПММОМ <i>PMMTI</i>	8 месяцев 8 months	Интравертебрально Paraspinal	+	–
4	ПММОМ <i>PMMTI</i>	13 месяцев 13 months	Интравертебрально Paraspinal	+	–
5	ПММОМ <i>PMMTI</i>	2 месяца 2 months	Ступня Foot	+	–
1	ИФ <i>IF</i>	4 месяца 4 months	Плечо Upper arm	–	+
2	ИФ <i>IF</i>	6 месяцев 6 months	Нога Leg	–	+
3	ИФ <i>IF</i>	12 месяцев 12 months	Плечо Upper arm	–	+
4	ИФ <i>IF</i>	7 месяцев 7 months	Шея Neck	–	+
5	ИФ <i>IF</i>	5 недель 5 week	Шея Neck	–	+
6	ИФ <i>IF</i>	8 месяцев 8 months	Рука Arm	–	+
7	ИФ <i>IF</i>	3 месяца 3 months	Предплечье Forearm	–	+
8	ИФ <i>IF</i>	6 месяцев 6 months	Бедро Thigh	–	+
9	ИФ <i>IF</i>	7 недель 7 week	Ступня Foot	–	+
10	ИФ <i>IF</i>	5 недель 5 week	Кисть Hand	–	+
11	ИФ <i>IF</i>	9 месяцев 9 months	Предплечье Forearm	–	+

*BCOR* – ген, локализованный на 10-й хромосоме (p11.4), является корепрессором (ингибирует экспрессию генов) гена *BLC6*, который в нормальных условиях отвечает за продукцию белка *BLC6* [15, 16].

Подобные генетические изменения были также отмечены у 3 из 4 пациентов со светлоклеточной саркомой почки и у 9 из 22 больных с недифференцированной мелкоклеточной саркомой. Авторы также называют ПММОМ возможной мягкотканной версией светлоклеточной саркомы почки [8].

T. Santiago et al. в своей работе подтверждают этот факт и говорят о том, что выявление *BCOR-ITD* позволяет отдифференцировать ПММОМ от ИФ. В этом исследовании у 17 из 18 пациентов с ПММОМ была выявлена *BCOR-ITD*, ни у одного больного с ИФ она не обнаружена. Также авторы упоминают о возможной биологической роли гиперэкспрессии белка *BCOR/BLC6* в этих редких мезенхимальных опухолях [6].



В настоящее время мутация *BCOR-ITD* является одним из главных критериев в постановке диагноза ПММОМ и дифференциальной диагностике с другими опухолями.

### Клинические проявления

В иностранной литературе мы нашли данные о 30 пациентах с диагнозом ПММОМ (табл. 2).

Средний возраст постановки диагноза был 6,6 месяца, причем у 5 пациентов опухоль была диагностирована в месячном возрасте и только у 5 больных заболевание манифестировало после 1 года. Частота поражения мальчиков и девочек была одинаковой.

Клинические проявления заболевания у пациентов с ПММОМ зависели от локализации и размера опухоли. Локализации первичного поражения были чрезвычайно разнообразны: мягкие ткани туловища — 56 %, мягкие ткани конечностей — 24 %, мягкие ткани шеи — 15 %, прочие локализации — 5 %. Среди опухолей туловища 40 % были локализованы паравerteбрально, инвазия позвоночного канала была зарегистрирована в 2 случаях. Эти пациенты имели неврологические осложнения: парез нижних конечностей, нарушение функции тазовых органов [6]. Описаны единичные случаи вовлечения мягких тканей орбиты, грудной клетки, твердого неба, крестцово-копчиковой области [7, 9, 20, 21]. Три пациента имели отдаленные метастазы в головной мозг, спинной мозг, печень, кости, лимфатические узлы [3, 6, 14].

В большинстве случаев отмечался инфильтративный характер роста, что, по-видимому, и привело к локальному рецидиву.

### Подходы к лечению и прогностические факторы

Из представленных в литературе данных о 30 пациентах судьба 10 детей не известна, доступны анализу истории болезни 20 больных [6].

Семнадцать из 20 пациентов получили хирургическое лечение в 1-й линии терапии, 2 были прооперированы и получили адъювантную ХТ, 1 больной с метастатической формой получил только химиотерапевтическое лечение.

Два пациента после операции не имели макро- и микроскопически остаточной опухоли и живы, период наблюдения составил 18 и 24 мес. Семь больных имели микроскопически остаточную опухоль, 6 из них живы без признаков заболевания, 1 умер от прогрессирования. Пять пациентов имели макроскопически остаточную опухоль, 3 из них живы с остаточной опухолью. Один пациент с поражением твердого неба первично получал ХТ, ответа на которую не зарегистрировано, затем дважды был оперирован и жив без остаточной опухоли.

ХТ в 1-й линии терапии была применена только у 3 из 20 пациентов, но во 2-й и 3-й линиях цитостатическое лечение использовалось значительно чаще. Основными химиотерапевтическими препаратами

были винкристин, циклофосфан, актиномицин D, ифосфамид, топотекан, доксорубин. Ответ на первичную ХТ был минимальным, лучший ответ имели пациенты, получавшие доксорубин в монорежиме или в комбинации с другими препаратами [5].

При анализе результатов лечения представленной группы становится очевидным, что хирургический метод лечения является основным и радикальность операции определяет прогноз заболевания. К сожалению, в данной группе отмечен невысокий процент радикальных операций. По-видимому, это связано с инфильтративным ростом опухоли.

ХТ в целом была малоэффективной, однако наибольшей эффективностью отличались комбинации цитостатиков, содержащих доксорубин [5, 21].

Локальная ЛТ проводилась 2 пациентам в послеоперационном периоде в дозе до 59,4 Гр [11, 14]. У одного из них через 30 мес возник местный рецидив заболевания в облученной области. Гистологическое исследование рецидивной опухоли показало трансформацию ПММОМ в недифференцированную саркому. В отличие от первичной гистологической картины опухоль имела высокую клеточность, высокий митотический индекс (до 12 митозов), индекс пролиферации (Ki-67) 40 %. Роль ЛТ в этой трансформации является дискуссионной [14]. Провести более детальный анализ характера и объема лечения этих пациентов не представляется возможным из-за недостатка информации. В настоящее время главным прогностическим фактором является характер оперативного вмешательства.

В анализируемой группе молекулярно-генетическое исследование с определением *BCOR-ITD* было выполнено только у 14 из 20 пациентов. В 13 из 14 случаев *BCOR-ITD* был положительным. Данное генетическое событие является главным диагностическим маркером.

### Выводы

В настоящее время ПММОМ выделена в отдельную нозологическую группу мягкотканых сарком, благодаря особенностям клинического течения, морфологическим, иммуногистохимическим характеристикам и в первую очередь молекулярно-генетическим изменениям, а именно — наличию мутации *BCOR-ITD*.

Соматические мутации *BCOR* выявлены во многих опухолевых подгруппах. Химерные транскрипты обнаружены в таких редких опухолях, как недифференцированная крупноклеточная саркома младенцев, ПММОМ, светлоклеточная саркома почки, высокозлокачественные нейроэпителиальные опухоли центральной нервной системы. Также изменения в гене *BCOR* были определены в ряде лимфопролиферативных заболеваний.

Глубокие знания функциональной роли различных изменений, связанных с геном *BCOR*, в опухолях из мезенхимальных, гемопоэтических, нейроэпителиальных клеток позволяют установить пути онкоге-

Таблица 2. Характеристики ПММОМ и ИФ [6] (начало)

Table 2. Characteristics of PMMTI and IF [6] (beginning)

№	Автор, год публикации <i>Author, publication year</i>	Возраст на момент постановки диагноза <i>Age at time of diagnosis</i>	Локализация <i>Localization</i>	BCOR-ITD	Первая линия терапии <i>First line of therapy</i>	Рецидив <i>Relapse</i>	Исход <i>Outcome</i>
1	R. Alaggio, 2006 [3]	Новорожденный <i>Newborn</i>	Грудная клетка, шея, живот, спинномозговой канал <i>Chest, neck, abdomen, spinal canal</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	Остаточная опухоль <i>Residual disease</i>	Смерть от сепсиса <i>Dead with disease (sepsis)</i>
2	R. Alaggio, 2006 [3]	Новорожденный <i>Newborn</i>	Надключичная область <i>Supraclavicular region</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	+	NA
3	R. Alaggio, 2006 [3]	2 месяца <i>2 months</i>	Интравертебрально <i>Paraspinal</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	NA	NA
4	R. Alaggio, 2006 [3]	2 месяца <i>2 months</i>	Предплечье <i>Forearm</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	—	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
5	R. Alaggio, 2006 [3]	1 месяц <i>1 month</i>	Бедро <i>Thigh</i> + Mts	+	Операция, ХТ <i>Surgery, CT</i>	+	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
6	R. Alaggio, 2006 [3]	15 дней <i>15 days</i>	Гортань <i>Larynx</i>	+	Операция, ХТ <i>Surgery, CT</i>	+	Жив с заболеванием <i>Alive with disease</i>
7	L. Muligan, 2011 [17]	8 месяцев <i>8 months</i>	Ладонная поверхность кисти <i>Palmar surface of the hand</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	+	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
8	J. Lam, 2010 [18]	3 месяца <i>3 months</i>	Спина <i>Back</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	—	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
9	Q. Gong, 2012 [19]	5 месяцев <i>5 months</i>	Шея <i>Neck</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	+	Жив с заболеванием <i>Alive with disease</i>
10	Q. Gong, 2012 [19]	Новорожденный <i>Newborn</i>	Пояснично-крестцовая область <i>Dorsal-lumbar region</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	+	NA
11	T.C. Su, 2013 [12]	3 месяца <i>3 months</i>	Волосистая часть головы <i>Scalp</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	—	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
12	A. Saito, 2013 [20]	19 месяцев <i>19 months</i>	Крестцово-копчиковая область <i>Sacroccocygeal region</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	—	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
13	D.W. Cuthbertson, 2014 [7]	3 года <i>3 years</i>	Твердое небо <i>Hard palate</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	+	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
14	N.A. Cipriani, 2014 [10]	15 месяцев <i>15 months</i>	Лодыжка <i>Malleolus</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	—	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
15	M.C. Guilbert, 2015 [14]	7 месяцев <i>7 months</i>	Шея <i>Neck</i> + Mts	NA	Операция, ХТ/ЛТ <i>Surgery, CT/RT</i>	+	Жив с заболеванием <i>Alive with disease</i>
16	J.H. Foster, 2016 [21]	3 месяца <i>3 months</i>	Грудная стенка <i>Chest wall</i>	NA	Операция <i>Surgery</i>	—	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
17	Y.C. Kao, 2016 [8]	9 месяцев <i>9 months</i>	Брюшная стенка <i>Abdominal wall</i>	+	NA	+	Жив с заболеванием <i>Alive with disease</i>
18	Y.C. Kao, 2016 [8]	6 месяцев <i>6 months</i>	Забрюшинное пространство <i>Retroperitoneum</i>	+	NA	NA	NA
19	Y.C. Kao, 2016 [8]	10 месяцев <i>10 months</i>	Брюшная полость <i>Abdominal cavity</i>	+	NA	NA	NA
20	Y.C. Kao, 2016 [8]	4 месяца <i>4 months</i>	Паравертебрально <i>Paravertebral</i>	—	NA	NA	NA
21	Y.C. Kao, 2016 [8]	1 год <i>1 year</i>	Бедро <i>Thigh</i>	+	NA	NA	NA
22	S.L. Cramer, 2017 [11]	13 месяцев <i>13 months</i>	Спинномозговой канал <i>Spinal canal</i>	+	Операция, ЛТ <i>Surgery, RT</i>	+	Без признаков заболевания <i>No evidence of disease</i>
23	T. Santiago, 2018 [6]	14 дней <i>14 days</i>	Интравертебрально <i>Paraspinal</i>	+	NA	NA	NA
24	T. Santiago, 2018 [6]	9 месяцев <i>9 months</i>	Спина <i>Back</i>	+	NA	NA	NA

Таблица 2. Характеристики ПММОМ и ИФ [6] (окончание)

Table 2. Characteristics of PMMTI and IF [6] (end)

№	Автор, год публикации Author, publication year	Возраст на момент постановки диагноза Age at time of diagnosis	Локализация Localization	BCOR-ITD	Первая линия терапии First line of therapy	Рецидив Relapse	Исход Outcome
25	T. Santiago, 2018 [6]	8 месяцев 8 months	Интравертебрально Paraspinal	+	NA	NA	NA
26	T. Santiago, 2018 [6]	13 месяцев 13 months	Интравертебрально Paraspinal	+	NA	NA	NA
27	T. Santiago, 2018 [6]	2 месяца 2 months	Стопа Foot	+	NA	NA	NA
28	A.A. Saeed, 2018 [13]	2 года 2 years	Плечо Arm + Mts	NA	Операция, ХТ Surgery, CT	+	NA
29	D. Chacon, 2018 [22]	7 месяцев 7 month	Тонкий кишечник Small bowel	NA	Операция Surgery	NA	NA
30	R.A. Hayes, 2020 [9]	NA	Орбита Orbite	+	Операция Surgery	NA	NA

**Примечание.** NA – нет данных; Mts – метастазы; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия.

**Note.** NA – not available; Mts – metastasis; CT – chemotherapy; RT – radiation therapy.

неза при данных заболеваниях. Гистологически разные опухоли могут иметь одинаковые генетические поломки и нуждаться в одинаковых лечебных подходах с использованием таргетных препаратов.

В настоящее время используемые методы лечения ПММОМ являются малоэффективными.

Как известно, сегодня, согласно выявленным генетическим особенностям ИФ, секреторная карцинома молочной железы, мезобластная нефрома могут быть объединены в группу *NTRK*-позитивных опухолей и в их лечении могут использоваться ингибиторы тирозин-рецепторной киназы (TRK).

Такие же подходы могут рассматриваться и в отношении других групп опухолей – ПММОМ, недиф-

ференцированной крупноклеточной саркомы младенцев и светлоклеточной саркомы почки, имеющих *BCOR-ITD*.

Если таргетный препарат станет для пациентов доступной опцией терапии, то они должны будут лечиться одинаково независимо от локализации и гистологической картины опухоли. В настоящее время препарата для этой мишени нет, но многочисленные исследования обнадеживают [6, 23].

Благодаря успехам молекулярной генетики, в частности выявлению специфических генетических изменений в опухолях и созданию таргетных препаратов к этим мишеням, возможна персонализация лечебных подходов.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ward E., De Santis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
2. Ferrari A., Orbach D., Sultan I., Casanova M., Bisogno G. Neonatal soft tissue sarcomas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17(4):231–8. doi: 10.1016/j.siny.2012.05.003.
3. Alaggio R., Ninio V., Rosolen A., Coffin C.M. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. A clinicopathologic report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):388–94. doi: 10.1097/01.pas.00000190784.18198.d8.
4. Parham D.M. Fibroblastic and myofibroblastic tumors of children: new genetic entities and new ancillary testing. *F1000Res* 2018;7:F1000. Faculty Rev-1963. doi: 10.12688/f1000research.16236.1.
5. Asaftei S.D., Campello A., Tirte E., Colombo S., Vallero S., Boffano M., Fagioli F. Management of unresectable metastatic primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a case report and systematic review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42(3):163–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000001764.
6. Santiago T., Clay M.R., Allen J.S., 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* 2018;31(2):374. doi: 10.1038/modpathol.2017.178.
7. Cuthbertson D.W., Caceres K., Hicks J., Friedman E.M. A cooperative approach to diagnosis of rare diseases: primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44(3):310–6. PMID: 25117104.
8. Kao Y.C., Sung S.Y., Zhang L., Huang S.C., Argani P., Chung C.T., Graf N.S., Wright D.C., Kellie S.J., Agaram N.P., Ludwig K., Zin A., Alaggio R., Antonescu C.R. Recurrent *BCOR* internal tandem duplication and *YWHAE-NUTM2B* fusions in soft tissue undifferentiated round cell sarcoma of infancy. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1009–20. doi: 10.3410/f.726195193.793554209.
9. Hayes R.A., Nicholls W., Davies J., Sullivan T.J. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy in the orbit: a new location for a rare tumor. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020;36(4):e91–3. doi: 10.1097/IOP.0000000000001604.
10. Cipriani N.A., Ryan D.P., Nielsen G.P. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with rosettes: a new finding and literature review. *Int J Surg Pathol* 2013;22(7):647–51. doi: 10.1177/1066896913509006.
11. Cramer S.L., Li R., Ali S., Bradley J.A., Kim H.K., Pressey J.G. Successful treatment of recurrent primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with *BCOR* internal tandem duplication. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:868–71. doi: 10.6004/jncn.2017.0124.
12. Su T.C., Hwang M.J., Li C.F., Wang S.C., Lee C.H., Chen C.J. A rare malignant tumor of scalp in a 3-month-old Taiwanese infancy: case report of primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with molecular study. *Med Mol Morphol* 2013;46(2):109–13. doi: 10.1007/s00795-013-0032-1.
13. Saeed A.A., Riaz Q., Din N.U., Altaf S. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy with brain metastasis: first reported case. *Childs Nerv Syst* 2018;35(2):363–8. doi: 10.1007/s00381-018-3964-x.
14. Guilbert M.C., Rougemont A.L., Samson Y., Mac-Thiong J.M., Fournet J.C., Bouron-Dal Soglio D. Transformation of a primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy to an undifferentiated sarcoma: a first reported case. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(2):e118–20. doi: 10.1097/MPH.0000000000000107.
15. Astolfi A., Fiore M., Melchionda F., Indio V., Bertuccio S.N., Pession A. *BCOR* involvement in cancer. *Epigenomics* 2019;11(7):835–55. doi: 10.2217/epi-2018-0195.
16. Aldera A.P., Govender D. Gene of the month: *BCOR*. *J Clin Pathol* 2020;73(6):314–7. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206513.
17. Mulligan L., O'Meara A., Orr D., Eadie P., Hayes R., McDermott M. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a report of a further case with locally aggressive behavior. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14(1):75–9. doi: 10.2350/09-12-0770-CR.1.
18. Lam J., Lara-Corrales I., Cammisuli S., Somers G.R., Pope E. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy in a preterm infant. *Pediatr Dermatol* 2010;27(6):635–7. doi: 10.1111/j.1525-1470.2010.01323.x.
19. Gong Q., Wang Z., Li X., Fan Q. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: report of two cases and review of the literature. *Pathol Int* 2012;62:549–53. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02836.x.
20. Saito A., Taketani T., Kanai R., Kanagawa T., Kumori K., Yamamoto N., Ishikawa N., Takita J., Yamaguchi S. A case with sacrococcygeal primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:280–2. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829182bb.
21. Foster J.H., Vasudevan S.A., Hicks M.J., Schady D., Chintagumpala M. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy involving chest wall in an infant: a case report and clinicopathologic correlation. *Pediatr Devl Pathol* 2016;19(3):244–8. doi: 10.2350/15-05-1644-CR.1.
22. Chacon D., Correa C., Luengas J.P. Mesenteric primitive myxoid mesenchymal tumor in a 7-month-old boy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:e260–2. doi: 10.1097/MPH.0000000000000945.
23. Juckett L.T., Lin D.I., Madison R., Ross J.S., Schrock A.B., Ali S. A Pan-Cancer Landscape Analysis Reveals a Subset of Endometrial Stromal and Pediatric Tumors Defined by Internal Tandem Duplications of *BCOR*. *Oncology* 2019;96(2):101–9. doi: 10.1159/000493322.

Статья поступила в редакцию: 02.06.2020. Принята в печать: 11.08.2020.

Article was received by the editorial staff: 02.06.2020. Accepted for publication: 11.08.2020.