

Саркома правой бедренной кости с гетерогенной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой и амплификацией гена *EWSR1* у мальчика 15 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы

И.В. Сидоров¹, А.С. Федорова², Е.И. Коноплёва¹, А.С. Шарлай¹, Д.М. Коновалов¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГУНУ «Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова»; Россия, 119192, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1

Контактные данные: Илья Владимирович Сидоров ilya93sidorov@gmail.com

Саркома Юинга (СЮ) является одной из самых частых первичных опухолей костей и имеет под собой хорошо изученную и известную диагностически важную генетическую подоплеку. Однако встречаются первично-костные круглоклеточные опухоли с атипичной морфологией, отличной от конвенциональной СЮ, опухоли с перестройкой гена *EWSR1* с генами партнерами не из семейства генов *ETS*, опухоли с необычными изменениями гена *EWSR1* по типу амплификации или делеции, что может вызывать значительные диагностические трудности. В данной статье нами описан случай первичной костной опухоли с нетипичной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой, где была выявлена амплификация гена *EWSR1*. По совокупности морфологических, иммунологических, генетических и клинических признаков данная опухоль была классифицирована как саркома из группы *EWSR1::non-ETS* круглоклеточных сарком, а именно саркома с перестройкой *EWSR1::NFATC2*, впервые формализованная в классификации опухолей мягких тканей Всемирной организации здравоохранения в 2020 г.

Ключевые слова: *EWSR1*, *EWSR1::non-ETS*, *NFATC2*, «юингоподобные» саркомы, недифференцированная круглоклеточная саркома

Для цитирования: Сидоров И.В., Федорова А.С., Коноплёва Е.И., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. Саркома правой бедренной кости с гетерогенной морфологией, схожей с миоэпителиальной карциномой и амплификацией гена *EWSR1* у мальчика 15 лет. Клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(4):102–6.

Информация об авторах

И.В. Сидоров: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

А.С. Федорова: студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

Е.И. Коноплёва: младший научный сотрудник отдела исследования сарком НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: elena.konopleva@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

А.С. Шарлай: врач-лабораторный генетик патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sova.vtutmane@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Вклад авторов

И.В. Сидоров: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации пациентов

А.С. Федорова: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи

Е.И. Коноплёва: написание текста рукописи

А.С. Шарлай: написание текста рукописи, анализ научного материала, подготовка списка литературы, подготовка визуализации пациентов

Д.М. Коновалов: научное редактирование статьи

Sarcoma of the right femur with heterogeneous morphology similar to myoepithelial carcinoma and amplification of the *EWSR1* gene in a 14-year-old boy. Clinical observation and literature review

I.V. Sidorov¹, A.S. Fedorova², E.I. Konopleva¹, A.S. Sharlai¹, D.M. Kononov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Faculty of Fundamental Medicine at M.V. Lomonosov Moscow State University; Bld. 1, 27 Lomonosovskiy Prosp., Moscow, 119192, Russia

Ewing sarcoma (ES) is one of the most frequent primary bone tumors and has a well-studied diagnostically important genetic background. However, there are primary bone round-cell tumors with atypical morphology different from conventional ES, tumors with rearrangement of the *EWSR1* gene with partner genes not from the *ETS* gene family, tumors with unusual changes in the *EWSR1* gene (amplification or deletion), which can cause significant diagnostic difficulties. In this article, we will describe a case of a primary bone tumor with an atypical morphology similar to myoepithelial carcinoma, where an amplification of the *EWSR1* gene was detected. According to morphological, immunological, genetic and clinical signs, this tumor was classified as a sarcoma from the *EWSR1::non-ETS* group of round-cell sarcomas, namely a sarcoma with *EWSR1::NFATC2* rearrangement, first formalized in the WHO classification of soft tissue tumors in 2020.

Key words: *EWSR1*, *EWSR1::non-ETS*, *NFATC2*, “Ewing-like” sarcomas, undifferentiated round-cell sarcoma

For citation: Sidorov I.V., Fedorova A.S., Konopleva E.I., Sharlai A.S., Kononov D.M. Sarcoma of the right femur with heterogeneous morphology similar to myoepithelial carcinoma and amplification of the *EWSR1* gene in a 14-year-old boy. Clinical observation and literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(4):102–6.

Information about the authors

I.V. Sidorov: Pathologist Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ilya93sidorov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

A.S. Fedorova: 6th year Student of the Faculty of Fundamental Medicine of M.V. Lomonosov Moscow State University, e-mail: fyodorova_hannah@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4699-1730>

E.I. Konopleva: Junior Researcher Department of Sarcoma Research at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena.konopleva@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

A.S. Sharlai: Laboratory Geneticist Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sova.vtumaney@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

D.M. Kononov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk_nad@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Authors' contributions

I.V. Sidorov: article design development, data collection, analysis of scientific material, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume, patient imaging preparation

A.S. Fedorova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article

E.I. Konopleva: writing the text of the article

A.S. Sharlai: writing the text of the article, analyzing scientific material, preparation of a list of references, patient imaging preparation

D.M. Kononov: scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

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

Введение

Впервые группа сарком с перестройкой гена *EWSR1* с генами-партнерами не из семейства *ETS*, была обозначена в классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г. Стоит сразу отметить, что речь не идет о ранее известных опухолях из условной группы *EWSR1*-перестроенных, например, миозепителиальной карциноме, ангиоматоидной фиброзной гистиоцитоме и т. д., потенциально способных возникать первично внутрикостно [1, 2]. Группа сарком *EWSR1::nonETS* на сегодняшний день официально включает две опухоли, а именно: саркому с перестройкой *EWSR1::PATZ1* и саркому с перестройкой *EWSR1::NFATC2*. Эти 2 опухоли являются совершенно разными по своим локализационным, эпидемиологическим, морфологическим и иммунологическим характеристикам. В отношении иммунологических признаков обе саркомы имеют уникальный фенотип: для *PATZ1*-перестроенной саркомы характерна коэкспрессия глионейтральных и миогенных маркеров, в том числе и ядерных, таких как MyoD1, Myogenin, что может создавать значительные трудности в дифференциальной диагностике с рабдомиосаркомой. Саркома с перестройкой гена *NFATC2*, помимо CD99 и Papanicolaou, экспрессирует довольно редкие маркеры, такие как NKX3.1 и AGGRECAN и возникает преимущественно в костях, что также может вызвать диагностические ошибки.

Клинический случай

В возрасте 15 лет у ребенка возникли жалобы на боли в правой нижней конечности, умеренной интенсивности, беспокоящие в вечернее время в покое. На фоне симптоматической терапии отмечалось усиление болевого синдрома, присоединилось прихрамывание при

ходьбе. По результатам рентгенографии правой нижней конечности у ребенка выявлено кистозное образование проксимального отдела правой бедренной кости. В целях уточнения характера образования выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) правой бедренной кости с захватом 2 смежных суставов с контрастным усилением, по результатам которой у ребенка подтверждено наличие объемного образования проксимального метадиафиза правой бедренной кости с признаками периостальной реакции, экстраосального компонента, а также патологического перелома кости на уровне образования. В целях оценки распространенности опухолевого процесса пациенту проведены компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография/КТ всего тела, костномозговые пункции из 4 точек. Выполнена открытая биопсия образования проксимального отдела правой бедренной кости.

При морфологическом исследовании определялся инвазивный рост в резидуальную костную ткань патологической ткани преимущественно солидного строения (рис. 1а), где клетки не образовывали каких-либо гистологических структур. Очагово клетки формировали одно- и двухрядные тонкие трабекулы или цепочки, которые располагались в соединительнотканной строме с миксоматозом (рис. 1б). Клетки опухоли имели средний размер, небольшое количество эозинофильной гранулярной цитоплазмы и округлые гиперхромные ядра. Некрозов выявлено не было. Учитывая вышеописанную морфологическую картину дифференциально-диагностический ряд включал миозепителиальную карциному, саркому Юинга (СЮ) с нетипичной морфологией, другие так называемые «юингоподобные» саркомы, опухоли эндотелиального гистогенеза. При иммуногистохимическом исследовании получены негативные реакции с CD31, CD34, SATB2, S100, EMA, BCOR, TLE1, p63, SMA,

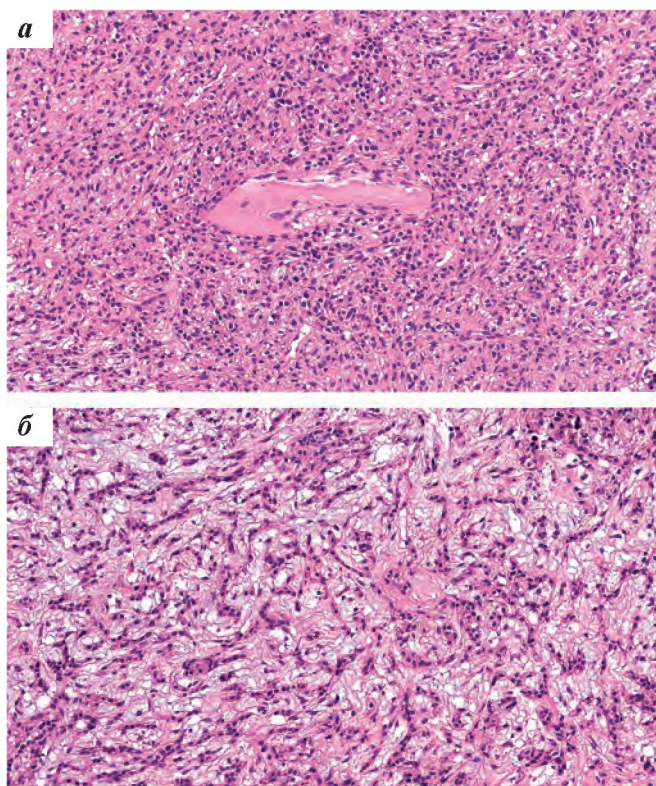


Рис. 1. Морфологическая картина круглоклеточной саркомы с перестройкой *EWSR1::NFATC2*: а — отмечается солидное расположение клеточных элементов опухоли, а также виден инвазивный рост в резидуальную костную ткань, $\times 200$; б — расположение клеток в виде тонких цепочек и трабекул среди миксоидной стромы напоминает миоэпителиальную карциному, $\times 400$

Fig. 1. Micrograph of round-cell sarcoma with *EWSR1::NFATC2* rearrangement: а — there is a solid arrangement of the cellular elements of the tumor, invasive growth into the residual bone tissue, $\times 200$; б — the arrangement of cells in the form of thin chains and trabeculae among the myxoid stroma resembles myoepithelial carcinoma, $\times 400$

Calponin. Была выявлена экспрессия клетками опухоли *CD99*, *PanCK* (dot-like), *NKX2.2*, *WT1* (ядерный локус, слабо), *ETV4*, *CyclinD1*, *ERG* (рис. 2). Таким образом, учитывая иммунофенотип (коэкспрессия *ETV4*, *WT1*), первоначально диагноз был сформулирован как «юинго-подобная» саркома, наиболее вероятно, с перестройкой гена *CIC*. Из-за низкого качества ДНК провести молекулярно-генетическое исследование не удалось. При проведении флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была выявлена амплификация гена *EWSR1* (рис. 3), после чего было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителом против *NKX3.1*, получена позитивная реакция (см. рис. 2). Учитывая морфологию опухоли, которая была схожа с миоэпителиальной карциномой, ее иммунофенотип и локализацию, амплификацию гена *EWSR1*, диагноз был изменен на «круглоклеточная саркома с перестройкой *EWSR1::NFATC2*».

Обсуждение

Эпидемиология и локализация

Круглоклеточные саркомы с *EWSR1::nonETS*-перестройками по сравнению с СЮ являются редкими опухолями (по данным на 2018 г.) [3], описано всего несколько десятков случаев (13 случаев с перестройкой *EWSR1-NFATC2*, однако это не единственный

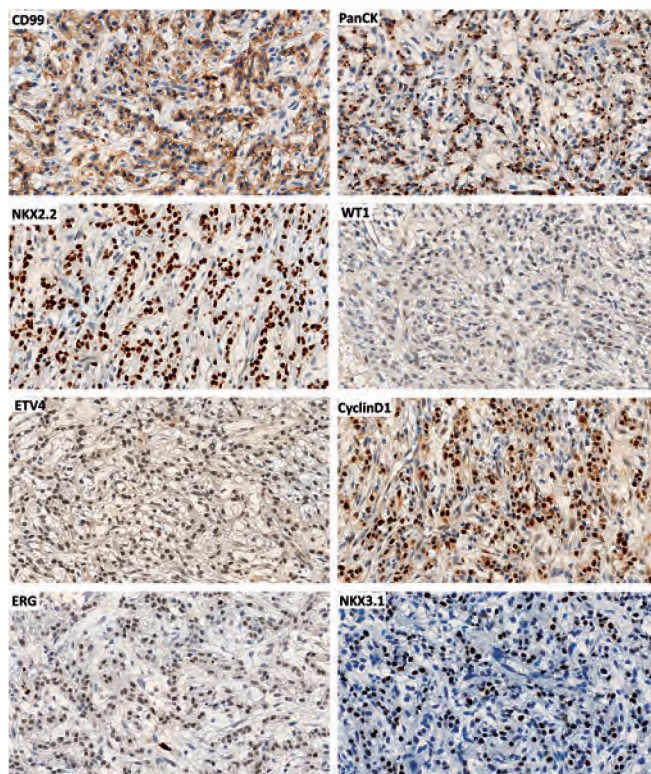


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования ткани опухоли, $\times 400$

Fig. 2. Results of immunohistochemical examination of tumor tissue, $\times 400$

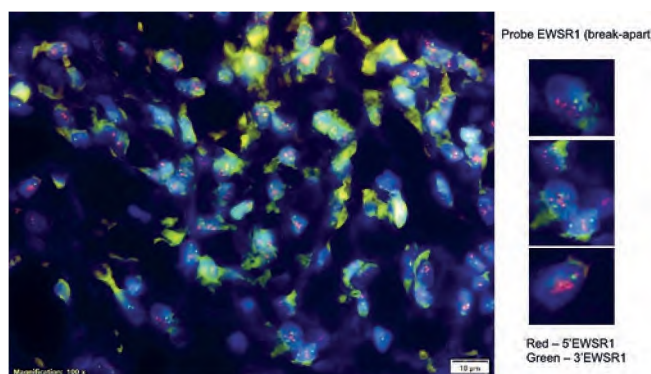


Рис. 3. Микрофотография результата FISH с ДНК-зондом к гену *EWSR1*. ДНК-зонд — ZytoLight SPEC *EWSR1* Dual Color Break Apart. Проксимальный (5'-) конец *EWSR1* — красный, дистальный (3') конец *EWSR1* — зеленый. Выявлена транслокация с вовлечением локуса гена *EWSR1* в сочетании с амплификацией 5'конца, $\times 1000$

Fig. 3. Micrograph of the results of a FISH with a DNA probe to the *EWSR1* gene. DNA Probe — ZytoLight SPEC *EWSR1* Dual Color Break Apart. The proximal (5'-) end of *EWSR1* is red, the distal (3') end of *EWSR1* is green. Translocation involving the *EWSR1* gene locus in combination with amplification of the 5' end was revealed, $\times 1000$

вариант химерного транскрипта, возможный в этом типе опухолей). Однако столь небольшое число связано не только с редкостью опухоли, но и с тем, что она была описана только в 2009 г. В отличие от СЮ, круглоклеточная саркома с *EWSR1::nonETS*-перестройками поражает преимущественно людей более старшего возраста — подростков и взрослых (средний возраст пациентов с опухолями, несущими перестройки *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2*, составляет 32,3 года [4–6], перестройку *EWSR1::PATZ1* — 42 года [7], но в целом опухоль может обнаруживать-

ся у пациентов любого возраста). В случае опухолей с перестройками *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2* преобладают лица мужского пола (соотношение 5:1) [4–6], при перестройке *EWSR1::PATZ1* распределение по полу равномерное [7].

Саркома с перестройкой *EWSR1::NFATC2*, как и СЮ, поражает преимущественно метафизы и диафизы длинных костей конечностей [8]. Также возможна локализация в мягких тканях головы, шеи, грудной стенки, живота [9–12]. Круглоклеточная саркома с перестройкой *FUS::NFATC2* описана только в длинных костях [5, 8, 13]. Для *PATZ1*-перестроенной саркомы костная локализация крайне редка, опухоль возникает преимущественно в мягких тканях [14].

Морфологическая картина

Морфология круглоклеточных сарком с *EWSR1::nonETS*-перестройками более гетерогенна, чем у СЮ, что объединяет ее с другими так называемыми «юингоподобными» саркомами [15]. Гистологическая картина в отличие от конвенциональной СЮ характеризуется вариативностью, реализованной большим разнообразием строения и их сочетанием. Для саркомы с *EWSR1::NFATC2* в большинстве наблюдений характерна морфология, схожая с миоэпителиальной карциномой. Строма фиброгиалиновая или миксогиалиновая, содержит в себе округлые или веретеновидные клетки, организованные в тяжи, небольшие гнезда, трабекулы или псевдоацинарные структуры. Могут встречаться крупные эпителиоидные клетки. Наблюдается высокая вариативность по форме и размеру ядер, которые могут быть мноморфными, могут быть выражено плеоморфными, с неровными контурами, плотным гиперхромным или везикулярным хроматином, маленькими или ярко выраженными ядрышками. Саркомы с перестройкой *EWSR1::PATZ1* также состоят из мелких округлых или веретеновидных клеток. Строма часто скудная, состоит из соединительной ткани. Митотическая активность непостоянна, от относительно низкой до высокой в различных случаях, выраженность некрозов также различна, от редких фокусов до обширных географических очагов [6, 16–19].

Иммуногистохимическая картина

Круглоклеточные саркомы с *EWSR1::nonETS*-перестройками характеризуются непостоянной экспрессией CD99. Частота выявления этого маркера в саркомах с перестройками *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2* наблюдается в интервале от 50 % [16] до выраженной диффузной экспрессии в 100 % случаев [3, 20, 21]. При этом в саркомах с перестройкой *EWSR1::PATZ1* экспрессия CD99 наблюдается не во всех случаях [16]. В саркомах с перестройками *EWSR1::NFATC2* и *FUS::NFATC2* также могут экспрессироваться PAX7, NKX2-2, NKX3.1, AGGRECAN, CD138, CD10, EMA, CD117, BCL-2, встречается фокальная точечная цитоплазматическая экспрессия (dot-like) кератина AE1/AE3 [5, 15, 20, 22–24]. В целом уникальными в диагностическом плане является сочетание экспрессии NKX3.1, AGGRECAN [25]. В саркомах с перестройкой

EWSR1::PATZ1 выявляется различная степень коэкспрессии миогенных (Desmin, Myogenin, MYOD1) и нейрогенных (S100, SOX10, MITF, GFAP) маркеров, также возможна экспрессия CD34 [7, 12–14].

Генетические особенности

К химерным генам, которые могут выявляться в круглоклеточных саркомах с *EWSR1::nonETS*-перестройками, относятся *EWSR1::NFATC2* (t(20;22)(q13.2;q12)), *FUS::NFATC2* (t(20;16)(q13.2;p11.2)) либо *EWSR1::PATZ1* (inv(22)(q12; q12)) [17]. В саркомах с перестройкой *EWSR1::PATZ1* описаны дополнительные делеции CDKN2A, CDKN2B, амплификация MDM2 [7].

Любопытно, что в случаях с транслокацией *EWSR1::NFATC2* (t(20;22)(q13.2;q12)) наблюдается часто повторяющийся амплификационный паттерн химерного гена, который, вероятнее всего, свидетельствует о сложном механизме перестройки между 20-й и 22-й хромосомами.

Вышеописанная закономерность (амплификация химерного гена) является необычным явлением для опухолей, ассоциированных с транслокациями гена *EWSR1*, и на данный момент описана только для случаев с *EWSR1::NFATC2*, что можно считать диагностически значимым признаком в контексте этой нозологии. Амплификация может быть ответственна за эффект дозы гена, указывая таким образом на потенциально более слабый трансформирующий потенциал описанной хромосомной аберрации.

Прогноз

На настоящий момент в связи с малым количеством случаев и ограниченным сроком наблюдения после постановки диагноза данные о прогнозе неоднозначны и еще требуют коррекции. Однако уже сейчас можно сказать, что в отличие от СЮ круглоклеточные саркомы с *EWSR1::non-ETS*-перестройками демонстрируют худший ответ на химиотерапию [6, 7].

Заключение

Условно выделенные в одну группу в классификации ВОЗ 2020 г. саркомы с перестройками *EWSR1::PATZ1* и *EWSR1::NFATC2* являются совершенно разными нозологиями как в отношении своего биологического поведения, так и в отношении своих локализационных, морфологических и иммунологических характеристик, достоверно оценить прогностические признаки на сегодняшний день затруднительно из-за небольшого количества случаев. Несомненным «преимуществом» в диагностике этих 2 опухолей является, по крайней мере, их уникальная иммунофенотипическая картина, о чем было сказано выше, а в отношении саркомы с *EWSR1::NFATC2* таким «преимуществом» может служить ее морфологическая картина (напоминающая миоэпителиальную карциному) в совокупности с локализацией (длинные кости конечностей) и определенными генетическими аномалиями (амплификация гена *EWSR1* в части случаев). Корректная диагностика и накопление опыта об этих опухолях крайне важны для дальнейшей оптимизации терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kobayashi H., Makise N., Shinozaki-Ushiku A., Ishibashi Y., Ikegami M., Kohsaka S., Ushiku T., Oda K., Miyagawa K., Aburatani H., Mano H., Tanaka S. Scapular Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with *EWSR1-CREB1* Fusion in an Adult Patient. Case Rep Orthop. 2021;2021:9434222. doi: 10.1155/2021/9434222.
- Kannadasan K., Shenoy V.K., Kengagsubbiah S., Kumar S., Sathyabhama V. Intraosseous myoepithelial carcinoma of mandible – a case report with clinical, radiological, histopathologic and immuno-histochemical features. J Clin Diagn Res. 2014;8(8):ZD46–8. doi: 10.7860/JCDR/2014/10174.4762.
- Grünwald T.G.P., Cidre-Aranaz F., Surdez D., Tomazou E.M., de Álava E., Kovar H., Sorensen P.H., Delattre O., Dirksen U. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- Machado I., Yoshida A., Morales M.G.N., Abrahão-Machado L.F., Navarro S., Cruz J., Lavernia J., Parafioriti A., Picci P., Lombart-Bosch A. Review with novel markers facilitates precise categorization of 41 cases of diagnostically challenging, “undifferentiated small round cell tumors”. A clinicopathologic, immunophenotypic and molecular analysis. Ann Diagn Pathol. 2018;34:1–12. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2017.11.011.
- Bode-Lesniewska B., Fritz C., Exner G.U., Wagner U., Fuchs B. *EWSR1-NFATC2* and *FUS-NFATC2* Gene Fusion-Associated Mesenchymal Tumors: Clinicopathologic Correlation and Literature Review. Sarcoma. 2019;2019:9386390. doi: 10.1155/2019/9386390.
- Wang G.Y., Thomas D.G., Davis J.L., Ng T., Patel R.M., Harms P.W., Betz B.L., Schuetz S.M., McHugh J.B., Horvai A.E., Cho S.J., Lucas D.R. *EWSR1-NFATC2* Translocation-associated Sarcoma Clinicopathologic Findings in a Rare Aggressive Primary Bone or Soft Tissue Tumor. Am J Surg Pathol. 2019;43(8):1112–22. doi: 10.1097/PAS.0000000000001260.
- Bridge J.A., Sumegi J., Druta M., Bui M.M., Henderson-Jackson E., Linos K., Baker M., Walko C.M., Millis S., Brohl A.S. Clinical, pathological, and genomic features of *EWSR1-PATZ1* fusion sarcoma. Mod Pathol. 2019;32(11):1593–604. doi: 10.1038/s41379-019-0301-1.
- Diaz-Perez J.A., Nielsen G.P., Antonescu C., Taylor M.S., Lozano-Calderon S.A., Rosenberg A.E. *EWSR1/FUS-NFATC2* rearranged round cell sarcoma: clinicopathological series of 4 cases and literature review. Hum Pathol. 2019;90:45–53. doi: 10.1016/j.humpath.2019.05.001.
- Szuhai K., Ijszenga M., Tanke H.J., Taminiau A.H., de Schepper A., van Duinen S.G., Rosenberg C., Hogendoorn P.C. Detection and molecular cytogenetic characterization of a novel ring chromosome in a histological variant of Ewing sarcoma. Cancer Genet Cytogenet. 2007;172(1):12–22. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2006.07.007.
- Cohen J.N., Sabnis A.J., Krings G., Cho S.J., Horvai A.E., Davis J.L. *EWSR1-NFATC2* gene fusion in a soft tissue tumor with epithelioid round cell morphology and abundant stroma: a case report and review of the literature. Hum Pathol. 2018;81:281–90. doi: 10.1016/j.humpath.2018.03.020.
- Sadri N., Barroeta J., Pack S.D., Abdullaev Z., Chatterjee B., Puthiyaveetil R., Brooks J.S., Barr F.G., Zhang P.J. Malignant round cell tumor of bone with *EWSR1-NFATC2* gene fusion. Virchows Arch. 2014;465(2):233–9. doi: 10.1007/s00428-014-1613-7.
- Chougule A., Taylor M.S., Nardi V., Chebib I., Cote G.M., Choy E., Nielsen G.P., Deshpande V. Spindle and Round Cell Sarcoma With *EWSR1-PATZ1* Gene Fusion: A Sarcoma With Polyphenotypic Differentiation. Am J Surg Pathol. 2019;43(2):220–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001183.
- Watson S., Perrin V., Guillemot D., Reynaud S., Coindre J.M., Karanian M., Guinebreière J.M., Freneaux P., Le Loarer F., Bouvet M., Galmiche-Rolland L., Larousserie F., Longchamp E., Ranchere-Vince D., Pierron G., Delattre O., Tirode F. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. J Pathol. 2018;245(1):29–40. doi: 10.1002/path.5053.
- Mastrangelo T., Modena P., Tornelli S., Bullrich F., Testi M.A., Mezzelani A., Radice P., Azzarelli A., Pilotti S., Croce C.M., Pierotti M.A., Sozzi G. A novel zinc finger gene is fused to *EWS* in small round cell tumor. Oncogene. 2000;19(33):3799–804. doi: 10.1038/sj.onc.1203762.
- Сидоров И.В., Федорова А.С., Макарова Н.П., Коноплева Е.И., Шарлай А.С., Панферова А.В., Друй А.Е., Коновалов Д.М. Саркома с альтерациями гена *BCOR* (*BCOR-ITD*) с изолированным поражением L3-позвонка у мальчика 8 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(3):84–9. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-84-89. [Sidorov I.V., Fedorova A.S., Makarova N.P., Konopleva E.I., Sharlai A.S., Panferova A.V., Drui A.E., Konovalov D.M. Sarcoma with *BCOR* gene alterations (*BCOR-ITD*) of the L3 vertebra in an 8-year old boy. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(3):84–9. (In Russ.).]
- The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020.
- Sbaraglia M., Righi A., Gambartoni 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.
- Antonescu C. Round cell sarcomas beyond Ewing: emerging entities. Histopathology. 2014;64(1):26–37. doi: 10.1111/his.12281.
- Yau D.T.W., Chan J.K.C., Bao S., Zheng Z., Lau G.T.C., Chan A.C.L. Bone Sarcoma With *EWSR1-NFATC2* Fusion: Sarcoma With Varied Morphology and Amplification of Fusion Gene Distinct From Ewing Sarcoma. Int J Surg Pathol. 2019;27(5):561–7. doi: 10.1177/1066896919827093.
- Szuhai K., Ijszenga M., de Jong D., Karseladze A., Tanke H.J., Hogendoorn P.C. The *NFATC2* gene is involved in a novel cloned translocation in a Ewing sarcoma variant that couples its function in immunology to oncology. Clin Cancer Res. 2009;15(7):2259–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2184.
- 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. Surg Pathol Clin. 2017;10(3):587–620. doi: 10.1016/j.path.2017.04.002.
- Charville G.W., Wang W.L., Ingram D.R., Roy A., Thomas D., Patel R.M., Hornick J.L., van de Rijn M., Lazar A.J. *EWSR1* fusion proteins mediate PAX7 expression in Ewing sarcoma. Mod Pathol. 2017;30(9):1312–20. doi: 10.1038/modpathol.2017.49.
- Toki S., Wakai S., Sekimizu M., Mori T., Ichikawa H., Kawai A., Yoshida A. PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours. Histopathology. 2018;73(4):645–52. doi: 10.1111/his.13689.
- Kinkor Z., Vaneček T., Svajdlar M. Jr, Mukenšabl P., Veselý K., Baxa J., Kokavec M. Where does Ewing sarcoma end and begin – two cases of unusual bone tumors with t(20;22)(*EWSR1-NFATC2*) alteration. Cesk Patol. 2014;50(2):87–91. PMID: 24758504.
- Le Loarer F., Baud J., Azmani R., Michot A., Karanian M., Pissaloux D. Advances in the classification of round cell sarcomas. Histopathology. 2022;80(1):33–53. doi: 10.1111/his.14547.

Статья поступила в редакцию: 03.10.2022. Принята в печать: 03.11.2022.

Article was received by the editorial staff: 03.10.2022. Accepted for publication: 03.11.2022.