

# SARCOMA DE EWING Y SARCOMAS EMERGENTES EWING -LIKE



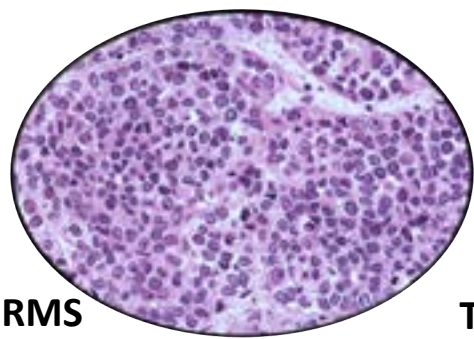
*Dr. Claudio Arce Fricke*

*Unidad de Anatomía Patológica  
Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna  
Santiago, Chile.  
carce@calvomackenna.cl*

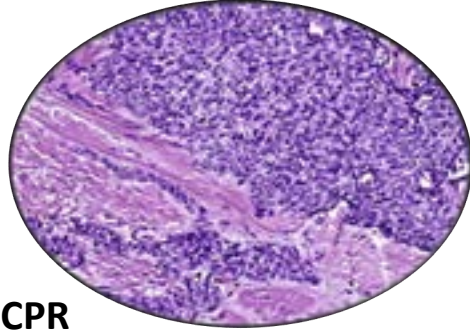
Hospital de Niños  
Dr. Luis Calvo Mackenna  
Hospital Autogestionado de Alta Complejidad Fundado en 1942



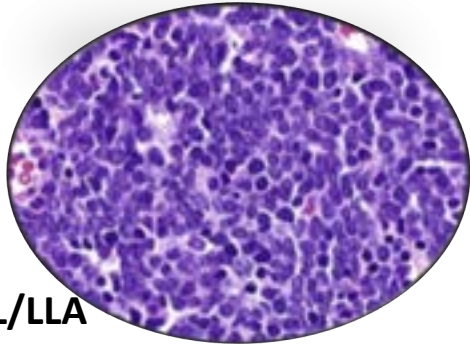
## TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS, REDONDAS Y AZULES



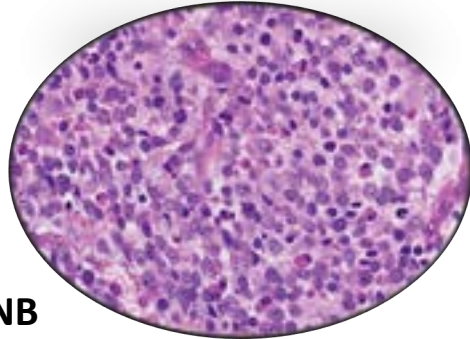
RMS



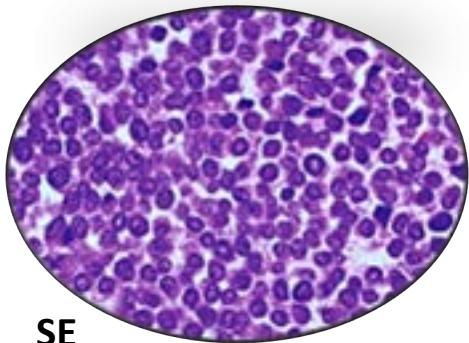
TDCPR



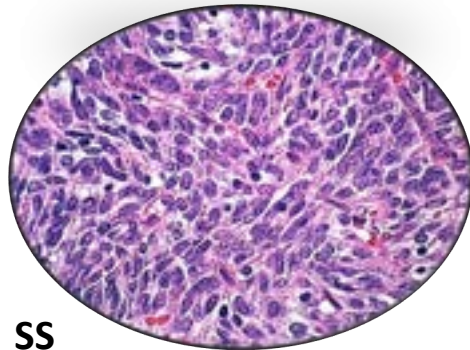
LL/LLA



NB



SE



SS

### CONSIDERACIONES GENERALES:

- ❖ Neoplasias de apariencia primitiva, altamente agresivas.
- ❖ Nulo o mínimos criterios morfológicos de diferenciación.
- ❖ Niños, adolescentes y adultos jóvenes.
- ❖ Presentan diversas estirpes biológicas.
- ❖ Tamaño y forma es un término relativo.

## TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS, REDONDAS Y AZULES

### Pediatría

- Linfoma/Leucemia Linfoblástica.
- Neuroblastoma.
- Rabdomiosarcoma.
- **SARCOMA DE EWING.**
- Meduloblastoma.
- Tumor de Wilms.
- Hepatoblastoma.
- OS células pequeñas.
- TDCPR
- Cordoma pobremente diferenciado.
- Condrosarcoma mesenquimal.

- Tumores Germinales.
- Sialoblastoma.
- Pancreatoblastoma.
- Blastoma pleuropulmonar.
- Sarcoma sinovial.
- Tumor rabdoide.
- Sarcoma indiferenciado.
- **SARCOMAS EWING LIKE (BCOR-CCNB3, CIC-DUX 4)**
- Tu neuroectodérmico melanótico
- Otros



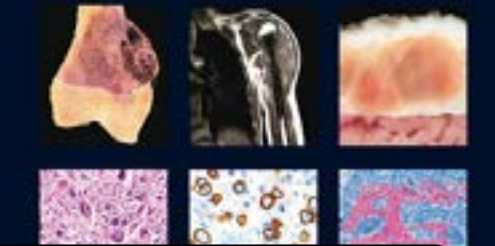


**TABLE 2.** Key Changes and Updates in the 2013 WHO Classification of Tumors of Bone

Tumor Category		Major Changes and Updates
Chondrogenic	Classification changes	New entity: osteochondromyxoma (associated with Carney complex) included. Atypical cartilaginous tumor introduced as synonym for grade 1 chondrosarcoma.
	New genetics	<i>IDH1/2</i> mutations in enchondroma, periosteal chondroma and chondrosarcoma. <i>HEY1-NCOA2</i> fusion gene in mesenchymal chondrosarcoma.
Osteogenic	Classification changes	Osteoma separated from osteoid osteoma.
	New genetics	Amplification of <i>MDM2</i> and <i>CDK4</i> in low-grade central and paraosteal osteosarcomas, and less often in conventional osteosarcoma.
Fibrogenic	Classification changes	Fibrosarcoma strictly defined to exclude cases demonstrating any recognizable line of differentiation other than fibroblastic.
<b>Ewing sarcoma</b> <b>Classification changes</b> <b>New genetics</b> <b>PNET removed as a synonym for Ewing sarcoma.</b> <b>A subset of undifferentiated round cell (non-Ewing) sarcomas harbor <i>CIC-DUX4</i> or <i>BCOR-CCNB3</i> fusion genes.</b>		
Notochordal	Classification changes	Benign notochordal cell tumor added.
Vascular	New genetics	Copy number gain of brachyury in chordoma.
	Classification changes	Epithelioid hemangioma added as a new entity and distinguished from hemangioma. Epithelioid hemangioendothelioma now included.
	New genetics	Recurrent fusion genes in epithelioid hemangioendothelioma: <i>WWTR1-CAMTA1</i> and <i>YAP1-TFE3</i> .
Myogenic, lipogenic, and epithelial	Classification changes	Leiomyoma and schwannoma removed.
Tumors of undefined neoplastic nature	Classification changes	Chondromesenchymal hamartoma is new designation for tumors previously classified as chest wall hamartoma.
	New genetics	<i>USP6</i> gene rearrangement in 70% of primary aneurysmal bone cyst, usually due to t(16;17)(q22;p13), and not present in secondary aneurysmal bone cyst.
Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma	Classification changes	This new category recognizes pleomorphic sarcomas that cannot be classified into any of the other categories.

## WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone

Edited by Christopher D.M. Fletcher, Julia A. Bridge, Patricia C.W. Hogendoorn, Fredrik Mertens



WHO

WHO

WHO

WHO

WHO

WHO

WHO

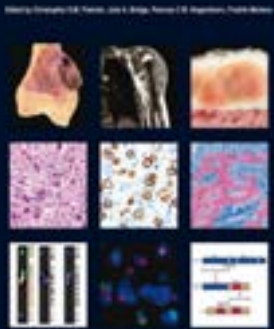


# SARCOMA DE EWING

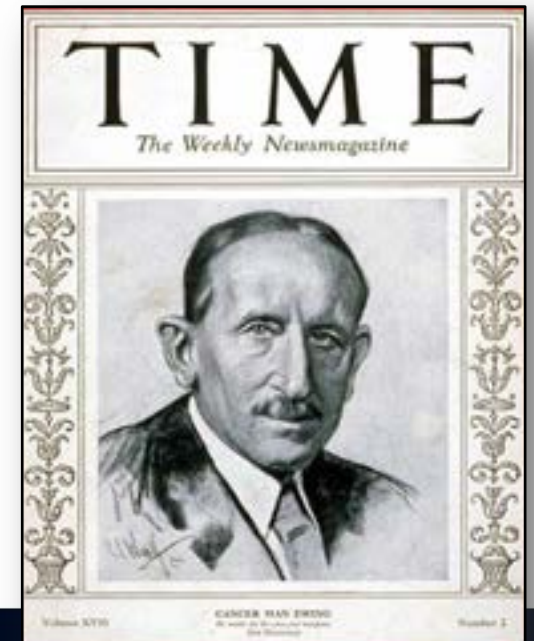
## DEFINICIÓN (OMS, 2013)

Sarcoma de células pequeñas y redondas que muestra hallazgos moleculares patognomónicos y diversos grados de diferenciación neuroectodérmica por microscopía de luz, electrónica, o inmunohistoquímica.

WHO Classification of Tumours of  
Soft Tissue and Bone



- ❖ Descrito por **JAMES EWING** en 1921 (ENDOTELIOMA DIFUSO DEL HUESO)
- ❖ Afecta **hueso (80%)** y **tejidos blandos (20%)**.
- ❖ Principalmente **población pediátrica y adultos jóvenes**.
- ❖ **20%** de metástasis al diagnóstico



# EPIDEMIOLOGIA



- ❖ 6-8% Tu malignos primarios óseos.
- ❖ 2° tu maligno óseo primario en niños y adolescentes, 3° en adultos.
- ❖ 1,5 casos/ millón.
- ❖ Predominantemente a **NIÑOS, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES.**
- ❖ 80% en < 20 años, máxima incidencia en **2da DÉCADA DE LA VIDA.**
- ❖ Leve predilección en sexo masculino (1.4:1)
- ❖ Mayor en caucásicos, bajo en afrodescendientes y asiáticos.

# PATOGENIA

Tumor genéticamente bien caracterizado, su principal característica es la presencia de una **translocación** específica, da a lugar a **genes y proteínas de fusión quiméricas** que promueven la oncogénesis.

## CONSIDERACIONES

- ❖ Baja asociación a Síndromes genéticos.
- ❖ Casos aislados de presentación familiar.
- ❖ No se ha descrito como malignización de tumores óseos benignos.
- ❖ No parece relacionarse con hueso en crecimiento.
- ❖ No se ha asociado a factores medioambientales ni infecciosos.





# CÉLULA DE ORIGEN

Casi 100 años después de su primera descripción, el origen es aún incierto



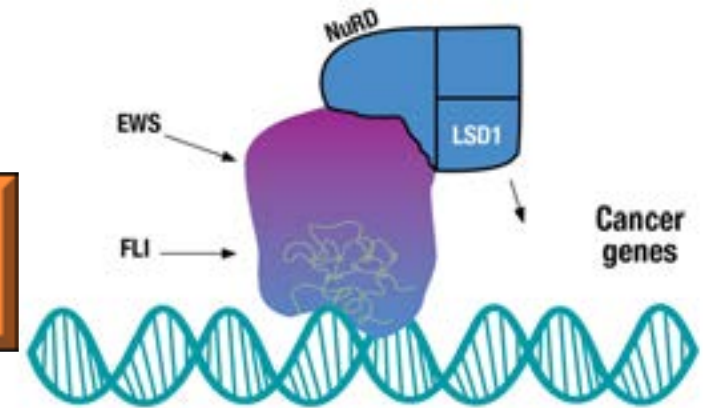
**Table 1:** The various proposed cell of origin

Cell of origin	Proposed by	Year
Endothelial origin	James	1921
Hematopoietic origin	Kadsin and Bensch	1971
Fibroblastic	Dickman <i>et al.</i>	1982
Neural crest origin	Cavazzana <i>et al.</i>	1988
Mesenchymal progenitor/stem cells	Castillero-trejo <i>et al.</i>	2005
Neural derived MSC or from a neural Crest cell	Elizabeth C. Toomey	2010

MSC: Mesenchymal stem cell

# GENÉTICA

Translocación cromosómica que involucra un gen de familia FET y uno de la familia de factores de transcripción ETS.



Proteínas de fusión quiméricas

Factores de transcripción aberrantes

Promueven la oncogénesis desregulando cientos de genes

- ❖ 85% t(11;22)(q24;q12), fusiona Gen EWSR1 y FLI 1.
- ❖ Gen de fusión EWSR1-FLI1

- ☐ Prolif y dif celular
- ☐ Ciclo celular
- ☐ Angiogénesis
- ☐ Migración
- ☐ Apoptosis



# GENÉTICA

FET part	ETS part	Fusion gene	Chromosomal translocation	Frequency
FUS	FEV ERG	FUS-FEV FUS-ERG	t(2;16)(q35;p11) t(16;21)(p11;q22)	<1% <1%
EWSR1	FLI1 ERG	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	≈85% ≈10%
	ETV1 ETV4 FEV ETV5 (?)	EWSR1-ETV1 EWSR1-ETV4 EWSR1-FEV EWSR1-ETV5	t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q21;q12) t(2;22)(q33;q12) ?	<1% <1% <1% ?
TAF15	?	?	?	?



# CLÍNICA

- Aumento de volumen.
- Fx. en hueso patológico (raro).
- Síntomas compresivos.
- Síntomas B en casos avanzados
- Dolor
- Signos inflamatorios locales.
- Fiebre

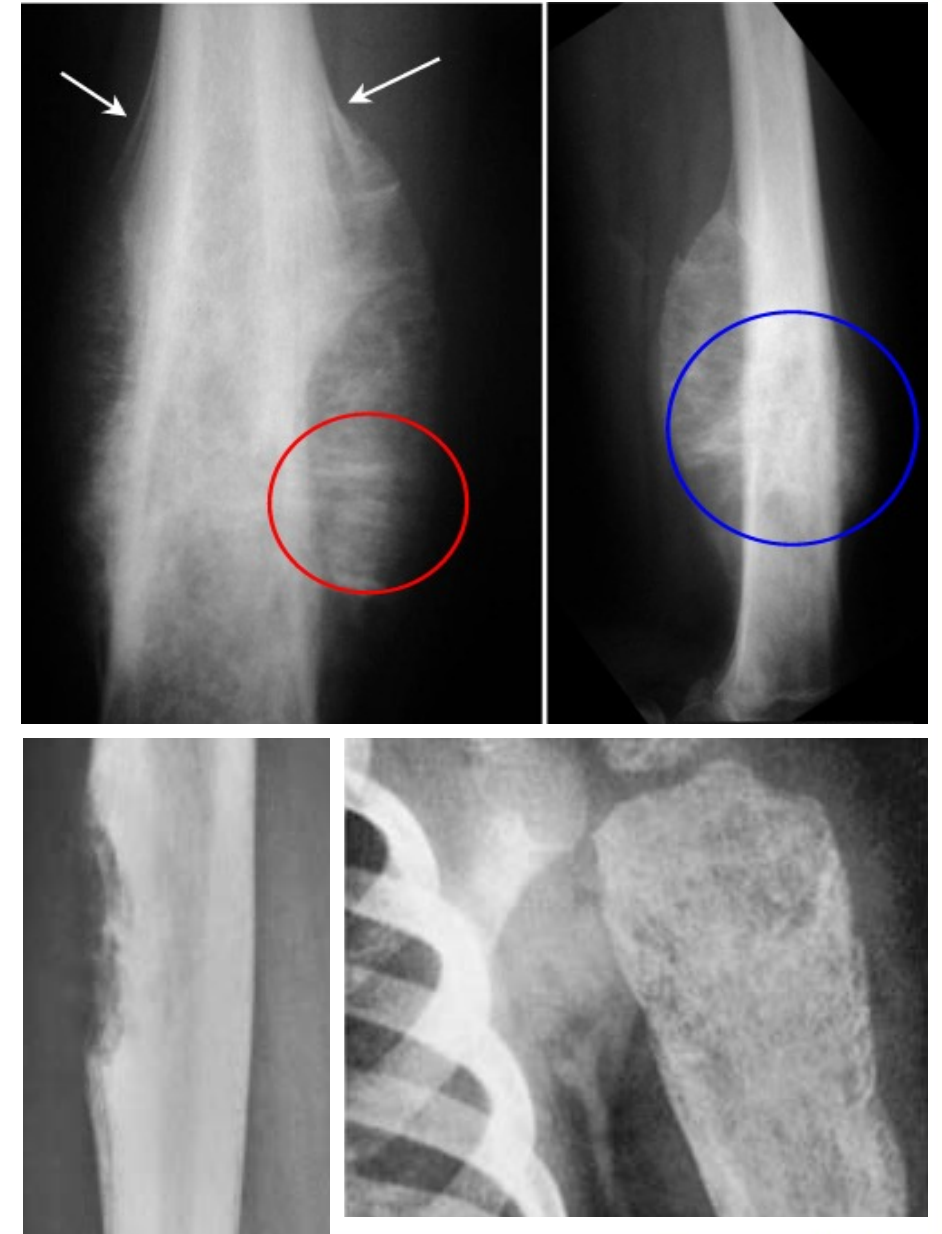
# LABORATORIO

- VHS elevada
- Leucocitosis



# IMAGENOLÓGÍA

- Variable.
- Mal definida, patrón apolillado, permeativo
- Reacción perióstica (sol naciente, codman).
- Desde predominio lítico a patrón esclerótico
- Lesión poco definida de partes blandas
- Lesión de partes blandas y erosión cortical adyacente
- Imita cualquier sarcoma óseo, osteomielitis o Histiocitosis de Langerhans

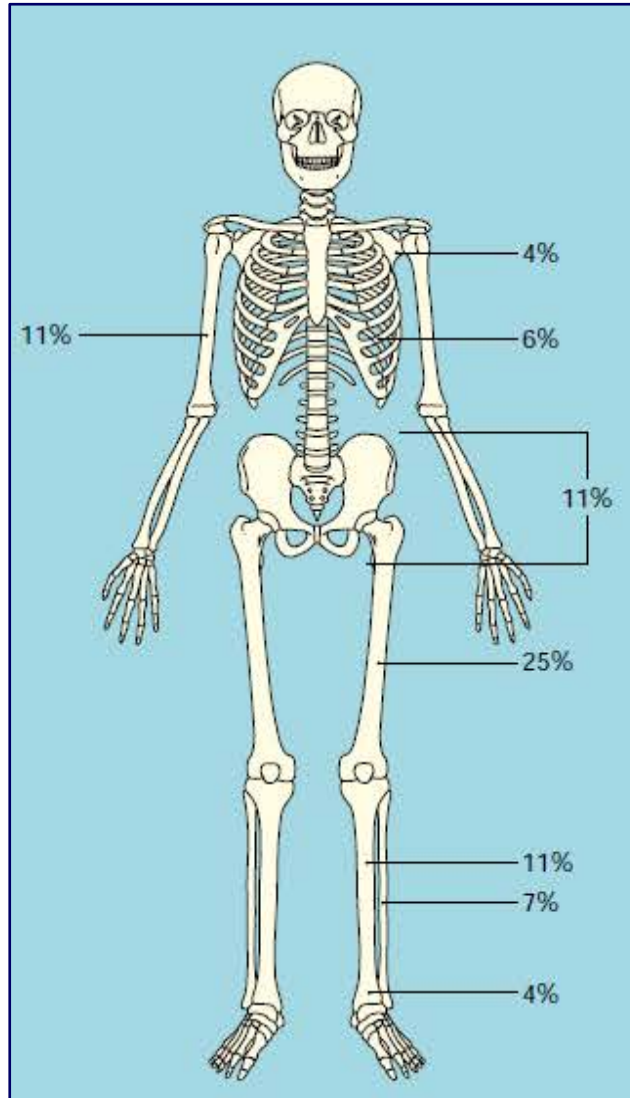


# **SARCOMA DE EWING Y OSTEOMIELITIS**

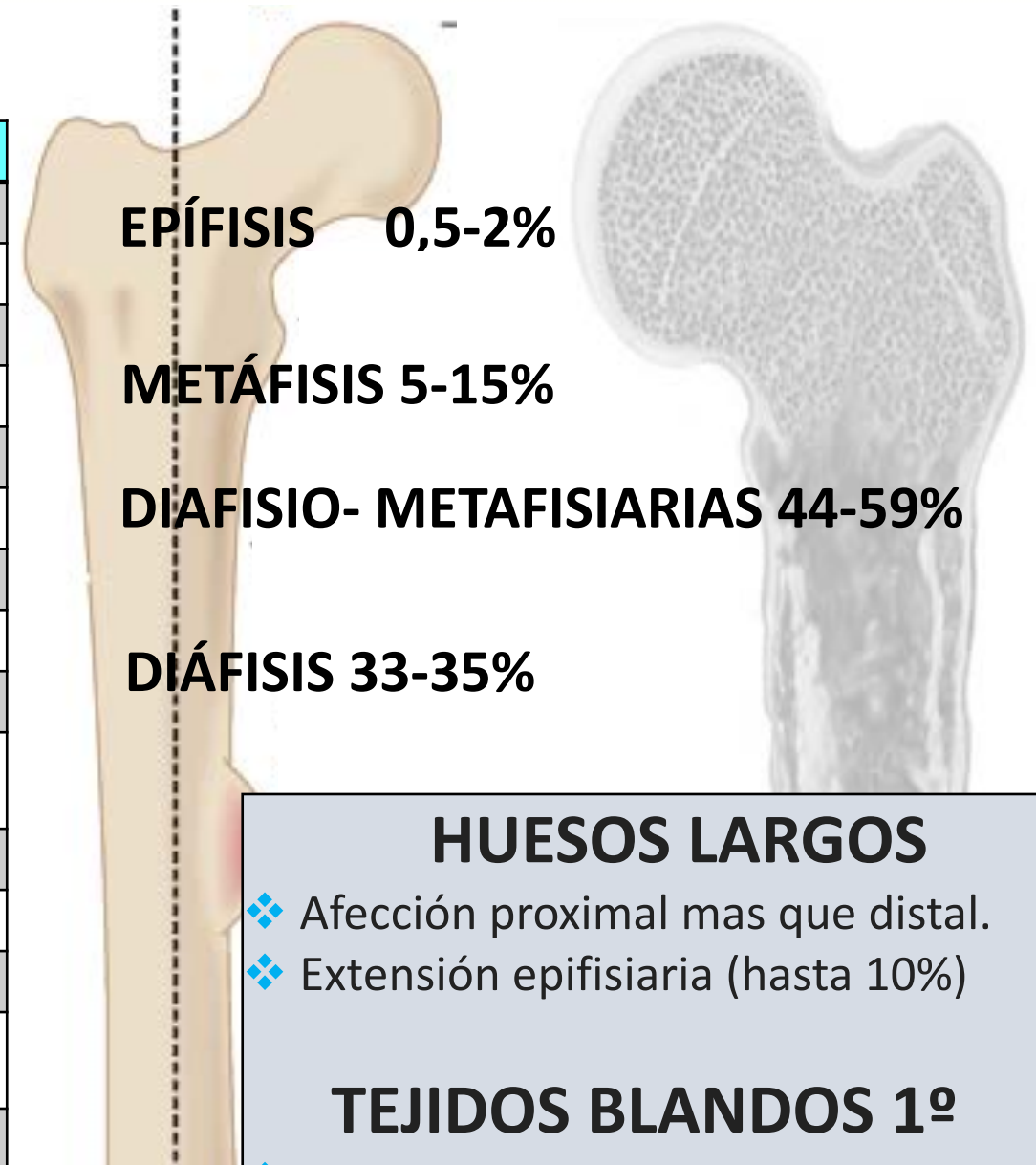
**CLINICA, LABORATORIO,  
IMAGENOLÓGÍA, INCLUSO HISTOLOGIA  
PUEDEN SER SIMILARES**



# LOCALIZACIÓN



Sitio	%
Fémur	20-25
Ilion	12
Tibia	8-11
Humero	11
Fíbula	7-9
Costilla	8
Sacro	6
Columna	4-6
Escápula	4-5
Pie o mano	3
Radio	3-5
Maxilar	1-2
Clavícula	2
Huesos faciales	0,5
Esternón	0,2



## HUESOS LARGOS

- ❖ Afección proximal mas que distal.
- ❖ Extensión epifisiaria (hasta 10%)

## TEJIDOS BLANDOS 1º

- ❖ 20 % casos

# MACROSCOPÍA

- ❖ Raro ver un tumor sin tratamiento previo.
- ❖ Lesión sólida blanquecina grisácea o amarillentas.
- ❖ Aspecto de carne de pescado
- ❖ Bordes infiltrativos.
- ❖ Adelgazamiento o destrucción cortical.
- ❖ Hemorragia y necrosis.
- ❖ A veces zonas quísticas.
- ❖ Márgenes intramedulares mal definidos





# MACROSCOPÍA

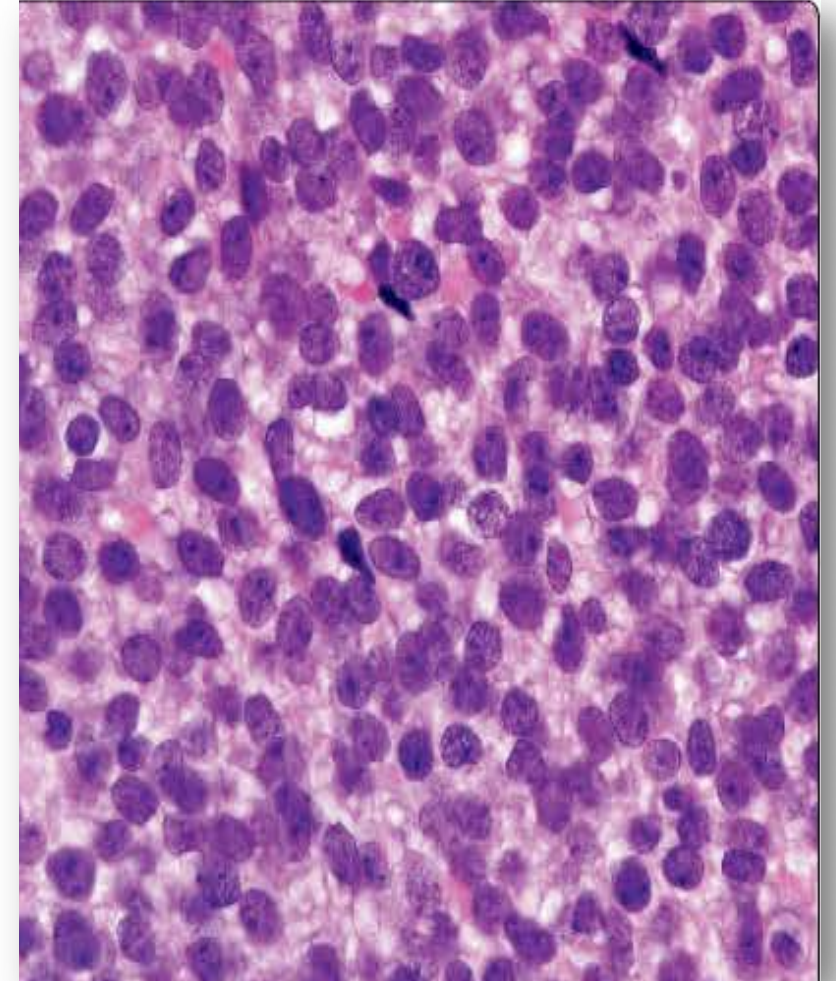




## HISTOLOGÍA

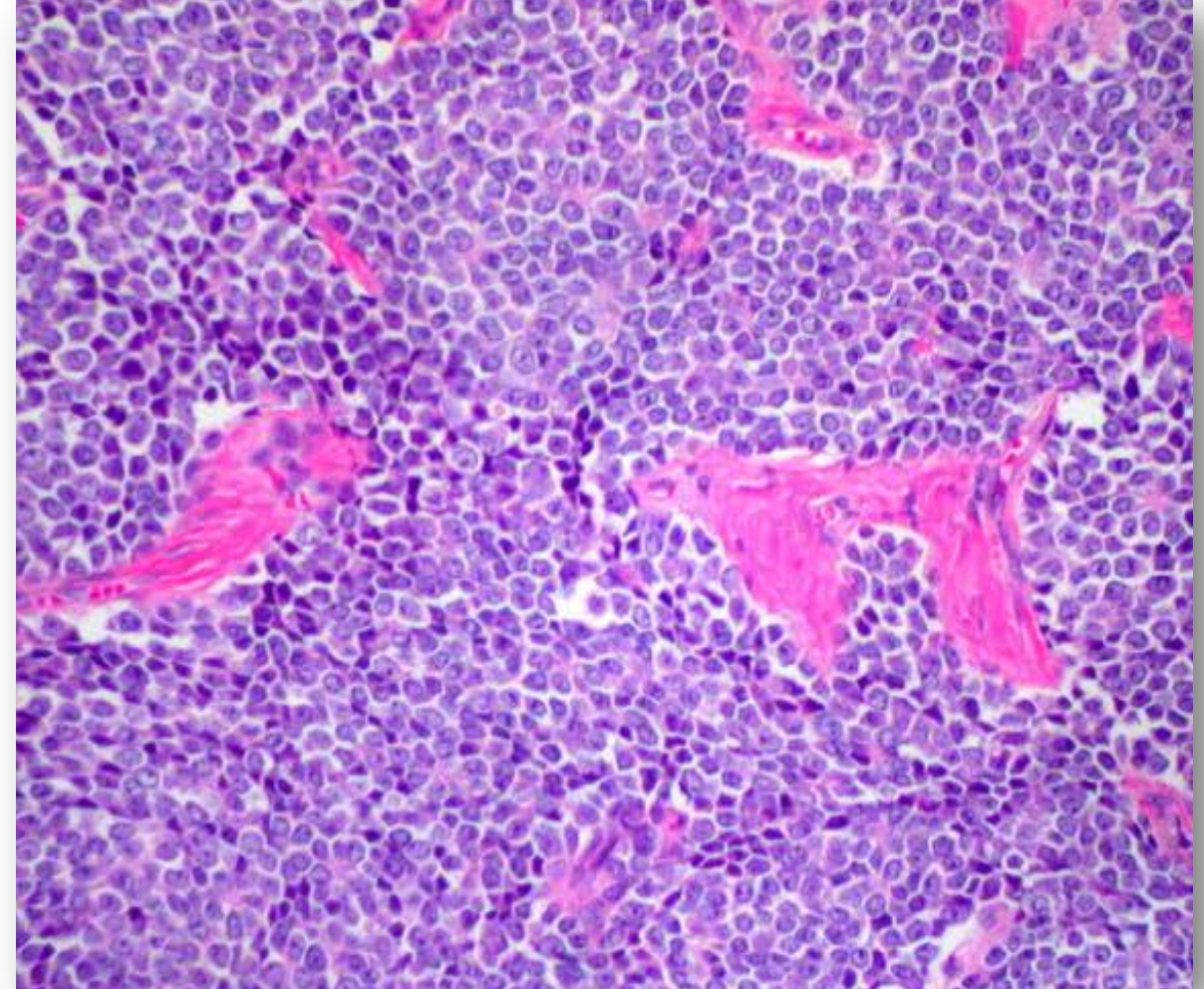
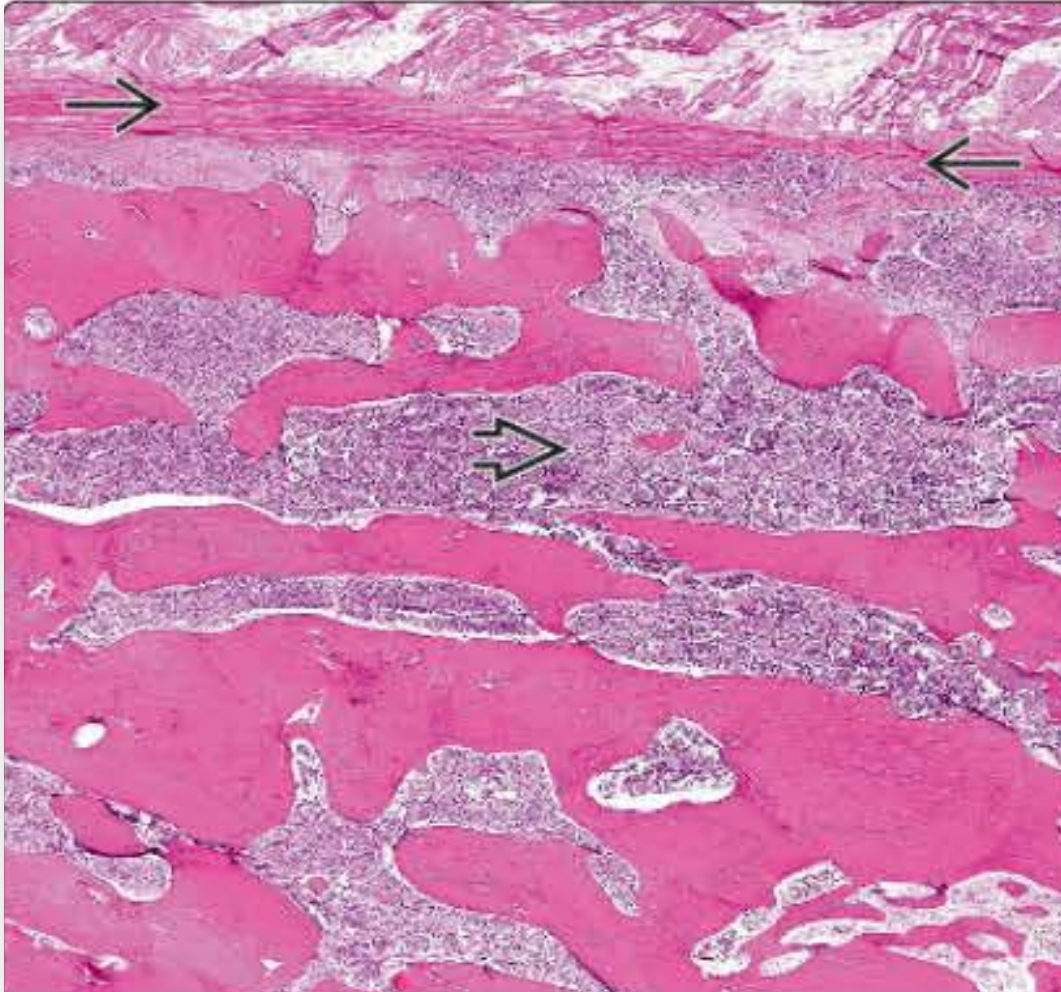
## SE CLÁSICO

- ❖ Patrón sólido en sábanas, nidos, discreta lobulación.
- ❖ Células uniformes redondas u ovales, pequeñas (1-2 linf).
- ❖ Núcleos ovales con cromatina fina y nucléolos discretos.
- ❖ Indentaciones nucleares
- ❖ Escaso citoplasma, eosinófilo o claro (PAS+)
- ❖ Membrana poco discernible
- ❖ Mitosis variable (escasas o abundantes).
- ❖ Necrosis
- ❖ Infiltrado linfoide ausente y vasculatura discreta.
- ❖ Escaso estroma, a/v septos fibrosos adyacentes.



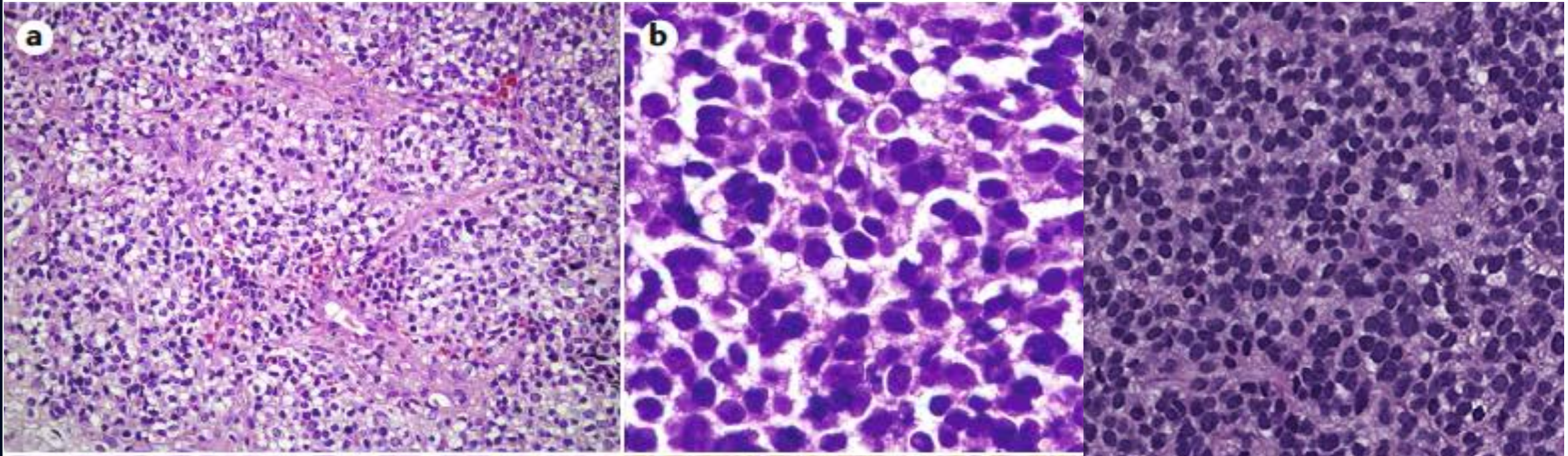


# HISTOLOGÍA



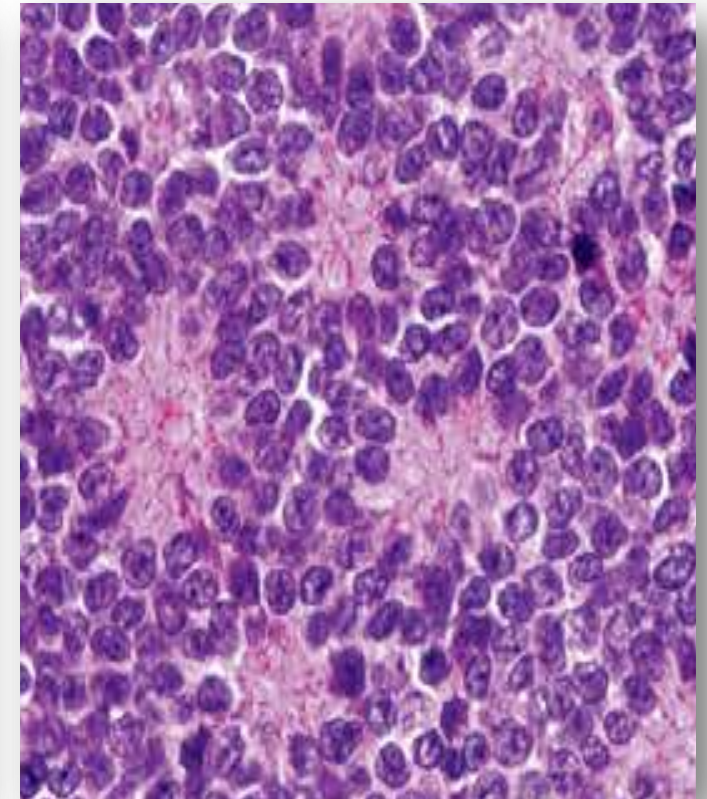
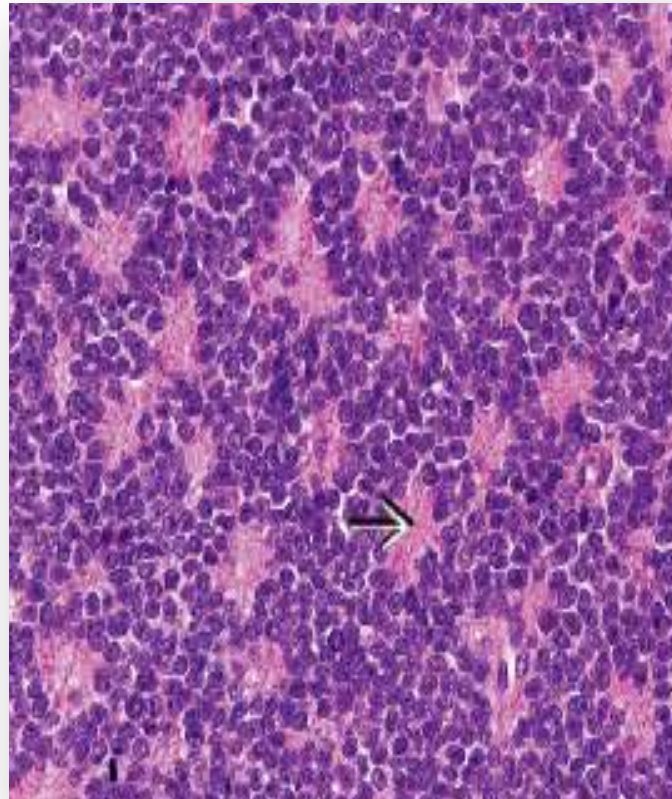
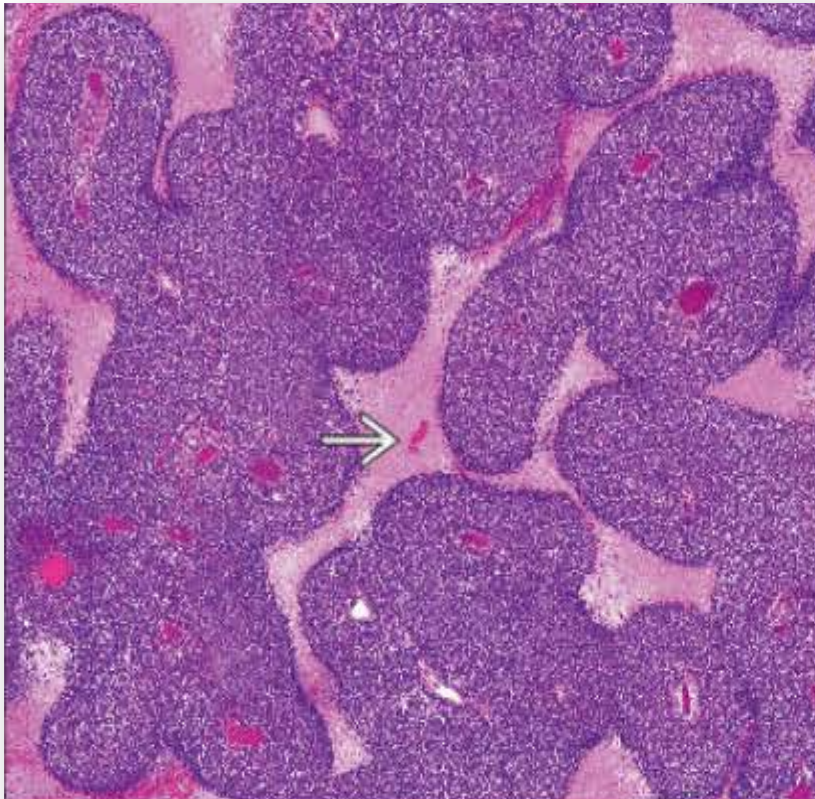


# HISTOLOGÍA





# HISTOLOGÍA



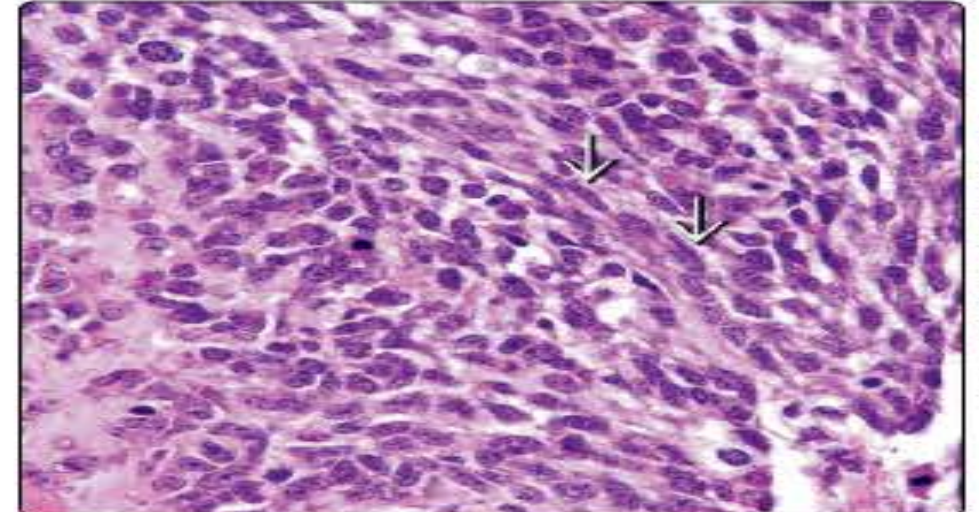
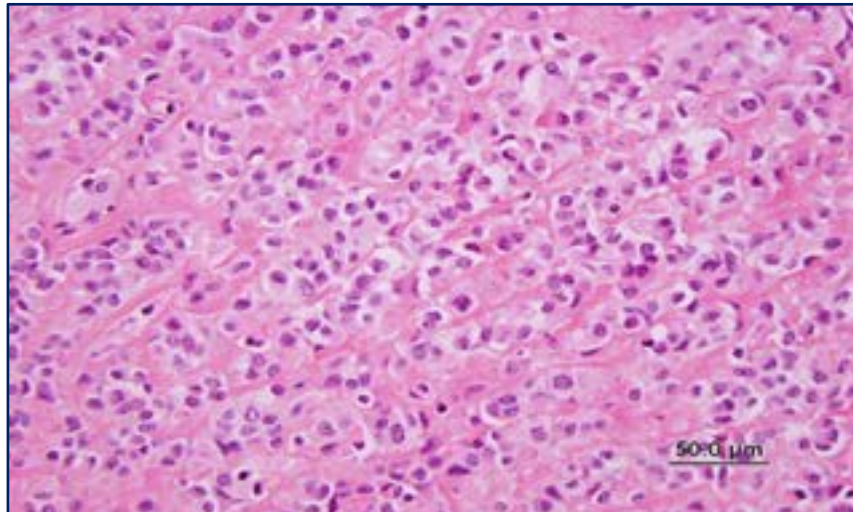
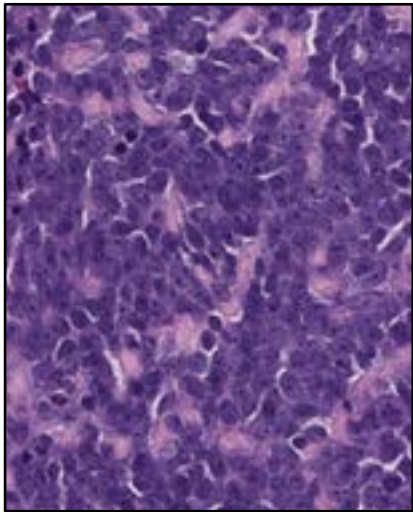
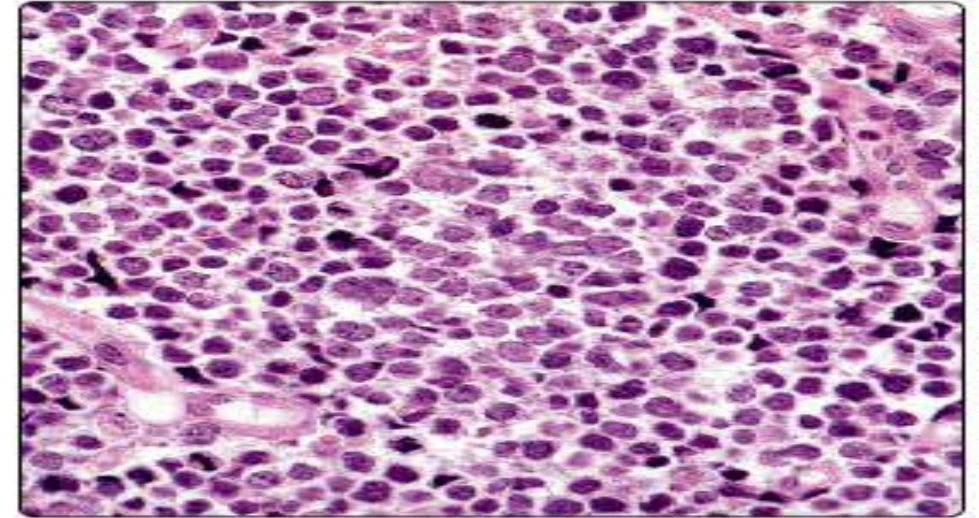
Patrón organoide y rosetas de Homer Wright (sugestivas de diferenciación neural)



# SE ATÍPICO

- ❖ Células de mayor tamaño, a veces fusadas.
- ❖ Mayor pleomorfismo.
- ❖ Bordes nucleares irregulares.
- ❖ Nucléolos prominentes.
- ❖ Mayor cantidad de estroma.
- ❖ Mitosis mas frecuentes.

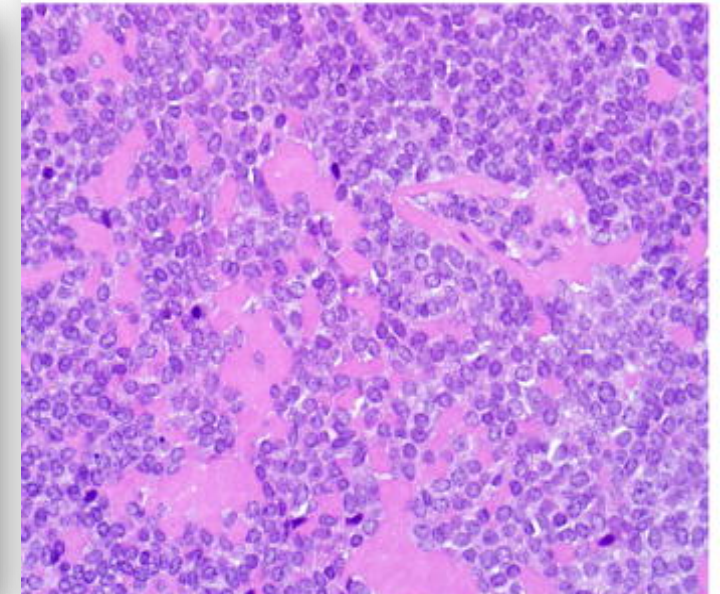
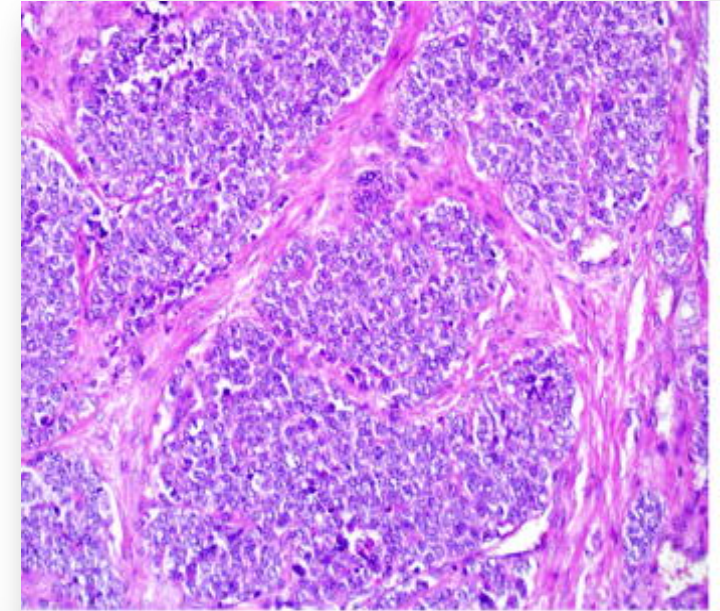
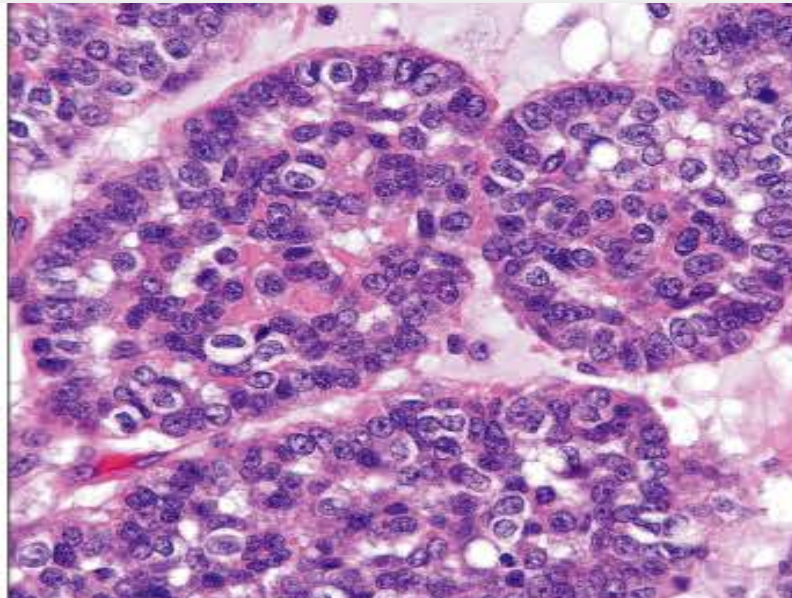
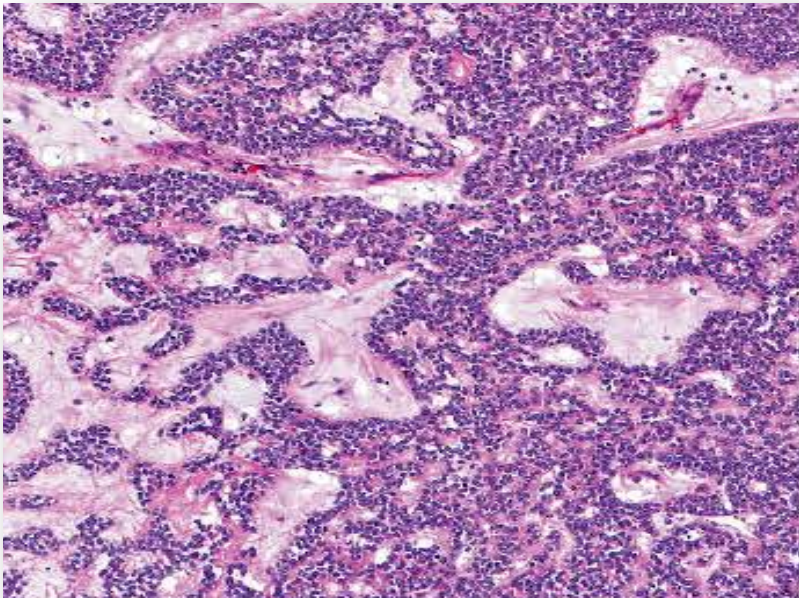
# HISTOLOGÍA





# SE ADAMANTINOMA LIKE

- ❖ Raro, cabeza y cuello
- ❖ Nidos y cordones interconectados.
- ❖ Estroma colágeno.
- ❖ Células de aspecto epitelial.
- ❖ Palizadas periféricas





# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

- ❖ NKX 2.2
- ❖ FLI-1
- ❖ PAX 7
- ❖ CD99
- ❖ ENOLASA NE
- ❖ VIMENTINA
- ❖ CD57
- ❖ CAVEOLINA-1
- ❖ S100
- ❖ **ERG**

EWSR1-ERG	t(21;22)(q22;q12)	≈10%
-----------	-------------------	------
- ❖ CK (difuso en SE Adamantinoma like)



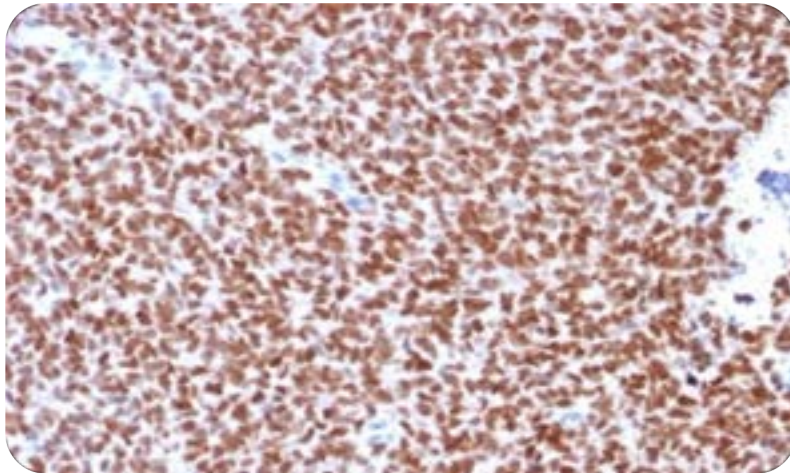


# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

## NKX 2.2 (S:80-100%-E:89%)

NKX2.2 is a Useful Immunohistochemical Marker for Ewing Sarcoma

Akihiko Yoshida, MD,\*† Shigeki Sekine, MD, PhD,‡ Koji Tsuta, MD, PhD,\* Masashi Fukayama, MD, PhD,† Koh Furuta, MD, PhD,\* and Hitoshi Tsuda, MD, PhD\*



Tinción nuclear

TABLE 1. NKX2.2 Comparative Immunohistochemistry in Small Round Cell Tumors

Tumor Type	Positivity	Extent
Ewing sarcoma	28/30 (93%)	F0, D28
Non-Ewing small round cell tumor	14/130 (11%)	F8, D6
Neuroblastoma	0/15 (0%)	—
Olfactory neuroblastoma	3/3 (100%)	F0, D3
Poorly differentiated synovial sarcoma	1/9 (11%)	F1, D0
Round cell liposarcoma	0/8 (0%)	—
Rhabdomyosarcoma	0/17 (0%)	—
Desmoplastic small round cell tumor	0/7 (0%)	—
Soft tissue myoepithelioma	0/3 (0%)	—
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	0/1 (0%)	—
Solitary fibrous tumor (round cell rich)	0/3 (0%)	—
Mesenchymal chondrosarcoma	3/9 (33%)	F2, D1
Small cell osteosarcoma	0/2 (0%)	—
Small cell carcinoma	5/20 (25%)	F4, D1
Merkel cell carcinoma	0/9 (0%)	—
Medulloblastoma	0/3 (0%)	—
Malignant melanoma	2/6 (33%)	F1, D1
Lymphoma	0/11 (0%)	—
Plasma cell tumor	0/4 (0%)	—

D indicates diffuse (> 50%); F, focal (5%-50%); M, moderate; S, strong; W, weak.

### OTROS:

- NB olfatorio
- Sarcoma sinovial pobremente diferenciado
- Condrosarcoma mesenquimal
- Carcinoma de células pequeñas
- Melanoma

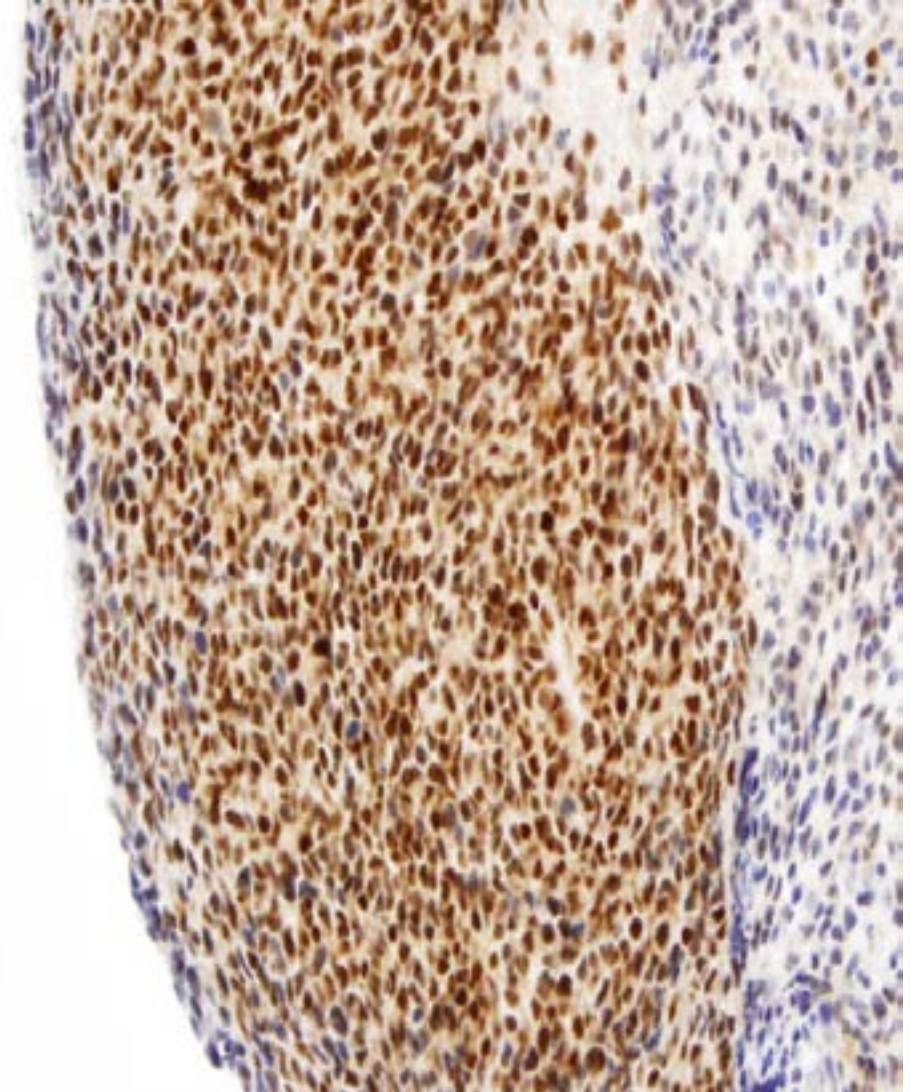
# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

## FLI-1

- ❖ Alta Sensibilidad y baja especificidad.
- ❖ Positividad en 70-84% de SE.
- ❖ Positividad hasta 90% en SE con fusión EWSR1-FLI1
- ❖ Células endoteliales y linfocitos T normales.

### OTROS:

- Linfoma linfoblástico
- TDCPR
- Sarcoma Sinovial.
- Carcinoma de cel. Merkel
- Tumores vasculares.
- Melanoma





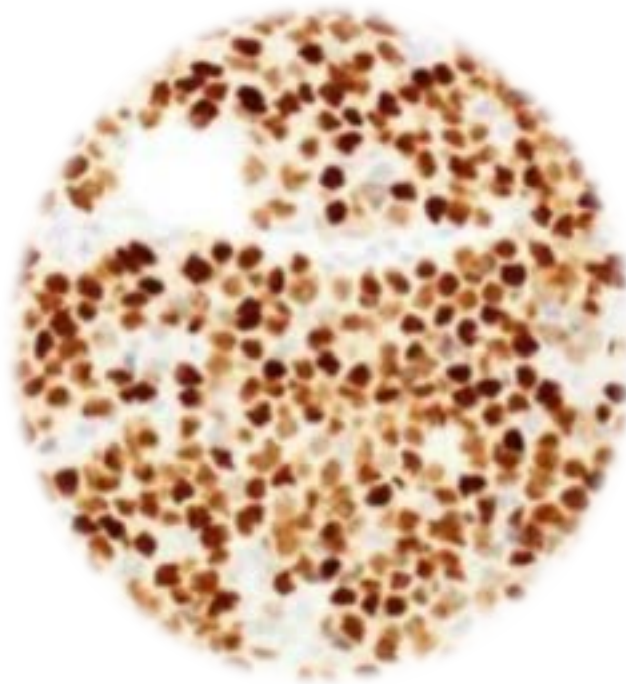
# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

## PAX 7

- ❖ Alta Sensibilidad, similar a NKX 2.2.
- ❖ Positividad en 90% de SE.

### OTROS:

- Rabdiosarcoma
- Sarcoma sinovial.
- Sarcoma BCOR.
- OS cél. pequeñas



Tumor type	Positivity
Ewing sarcoma	27/30 (90%)
Non-Ewing small round cell tumor	24/141
Neuroblastoma	0/10 (0%)
Olfactory neuroblastoma	0/5 (0%)
Alveolar rhabdomyosarcoma	7/10 (70%)
Small cell carcinoma	0/10 (0%)
Lymphoma	0/10 (0%)
Mesenchymal chondrosarcoma	0/10 (0%)
Small-cell osteosarcoma	1/5 (20%)
Poorly-differentiated synovial sarcoma	7/10 (70%)
Desmoplastic small round cell tumor	1/10 (10%)
Round cell liposarcoma	0/10 (0%)
Merkel cell carcinoma	0/8 (0%)
Medulloblastoma	0/3 (0%)
Retinoblastoma	0/5 (0%)
Cellular extraskeletal myxoid chondrosarcoma	0/5 (0%)
Melanoma, small-cell type	0/7 (0%)
BCOR-CCNB3 sarcoma	8/10 (80%)
CIC-rearrangement sarcoma	0/10 (0%)
Miscellaneous*	0/3 (0%)

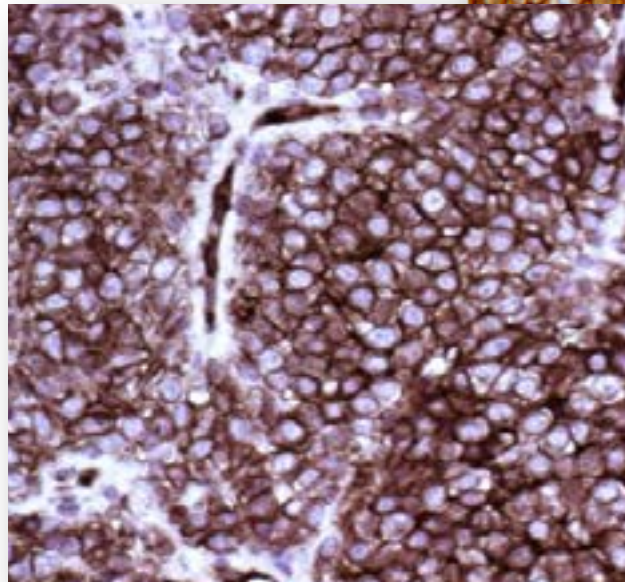
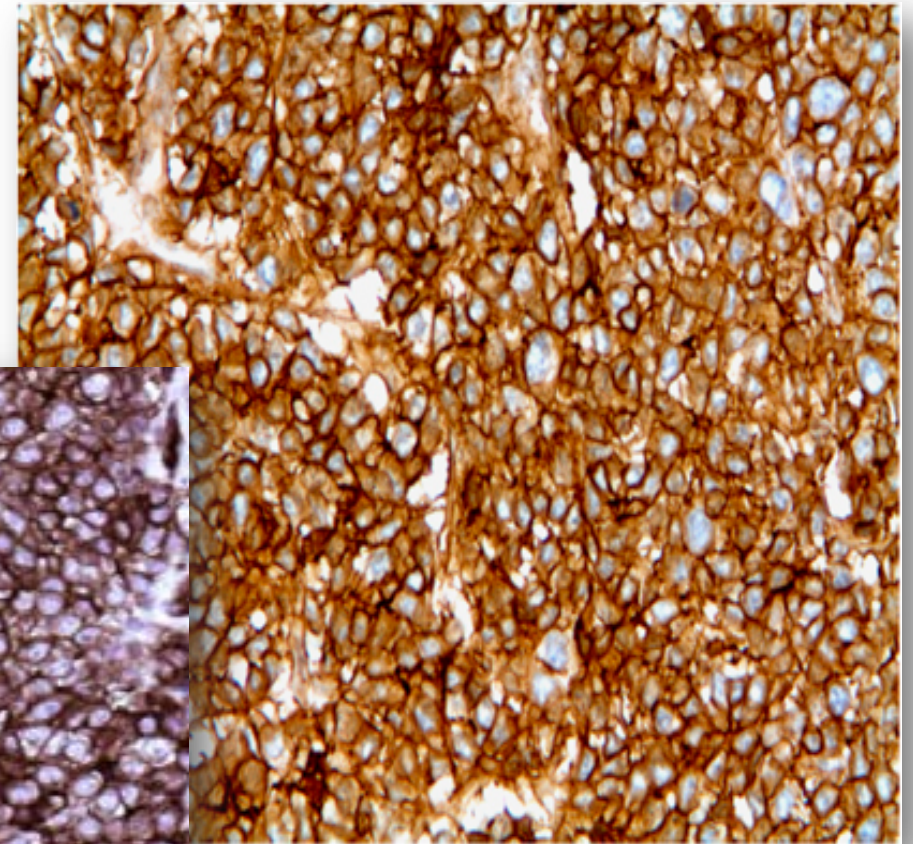
# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

## CD99 (S: 88%-E:58%)

- ❖ Positividad membranosa intensa y difusa en SE.
- ❖ Hasta 95% de SE.

### OTROS:

- Linfoma linfoblástico
- TDCPR
- Sarcoma Sinovial.
- Rabdomiosarcoma
- Condrosarcoma mesenquimal.
- Tumores neuroendocrinos
- OS de células pequeñas.
- Carcinoma de cel. Merkel
- Etc...
- **NEGATIVO EN NEUROBLASTOMA**



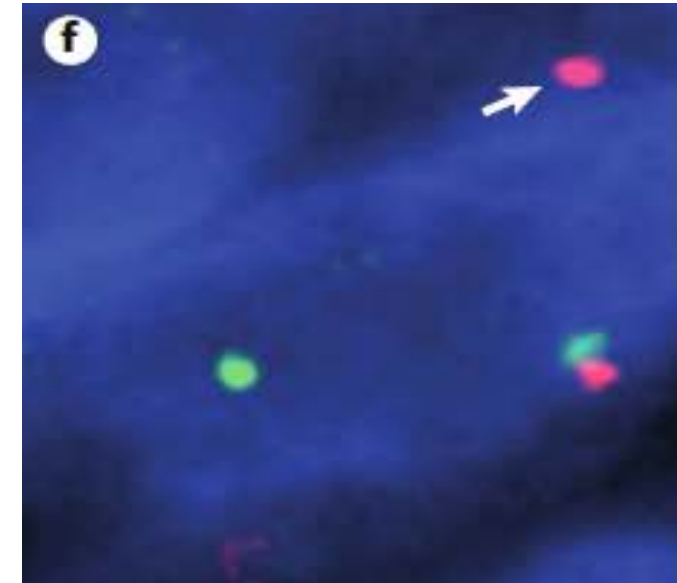
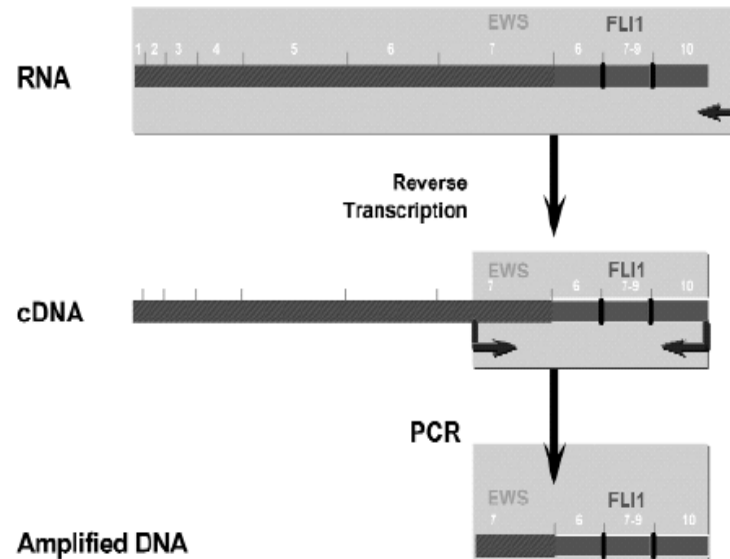


# ESTUDIO GENÉTICO/MOLECULAR

Recomendable en todos los casos para complementar el diagnóstico, ambas técnicas con buen rendimiento.

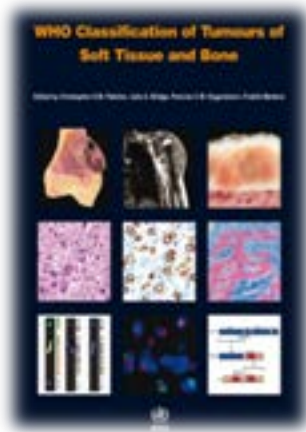
❖ FISH

❖ PCR



# SARCOMAS EMERGENTES EWING LIKE

La medicina de precisión y estudios con técnicas recientes ha permitido la identificación de algunos subgrupos nuevos dentro de lesiones clasificadas por OMS como "sarcomas indiferenciados / no clasificados".



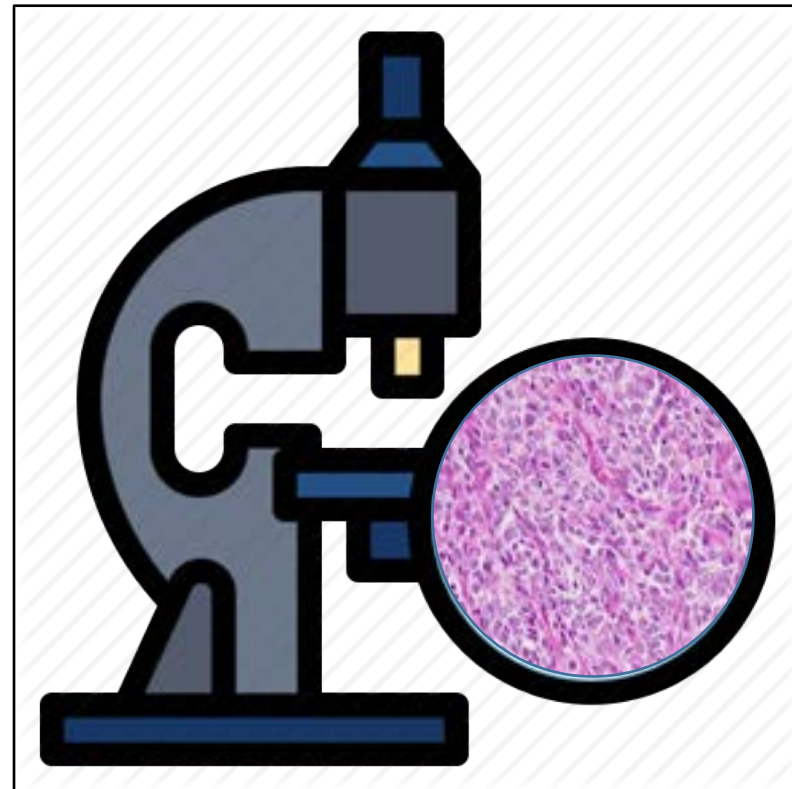
## UNDIFFERENTIATED/UNCLASSIFIED SARCOMAS

- Undifferentiated spindle cell sarcoma
- Undifferentiated pleomorphic sarcoma
- Undifferentiated round cell sarcoma
- Undifferentiated epithelioid sarcoma
- Undifferentiated sarcoma NOS



# SARCOMAS EWING LIKE

- ❖ Subgrupo emergente de sarcomas de células redondas y azules, que comparten diversos grados de similitud morfológica, IHQ, molecular y clínica con el SE.
- ❖ Carecen de translocación característica del SE y fusión entre un gen de la familia TET (EWSR1 o FUS) con familia ETS (FLI1, ERG, ETV1, ETV4 o FEV).
- ❖ En la actualidad los casos diagnosticados han sido confirmados por estudios moleculares (FISH, PCR o NGS).

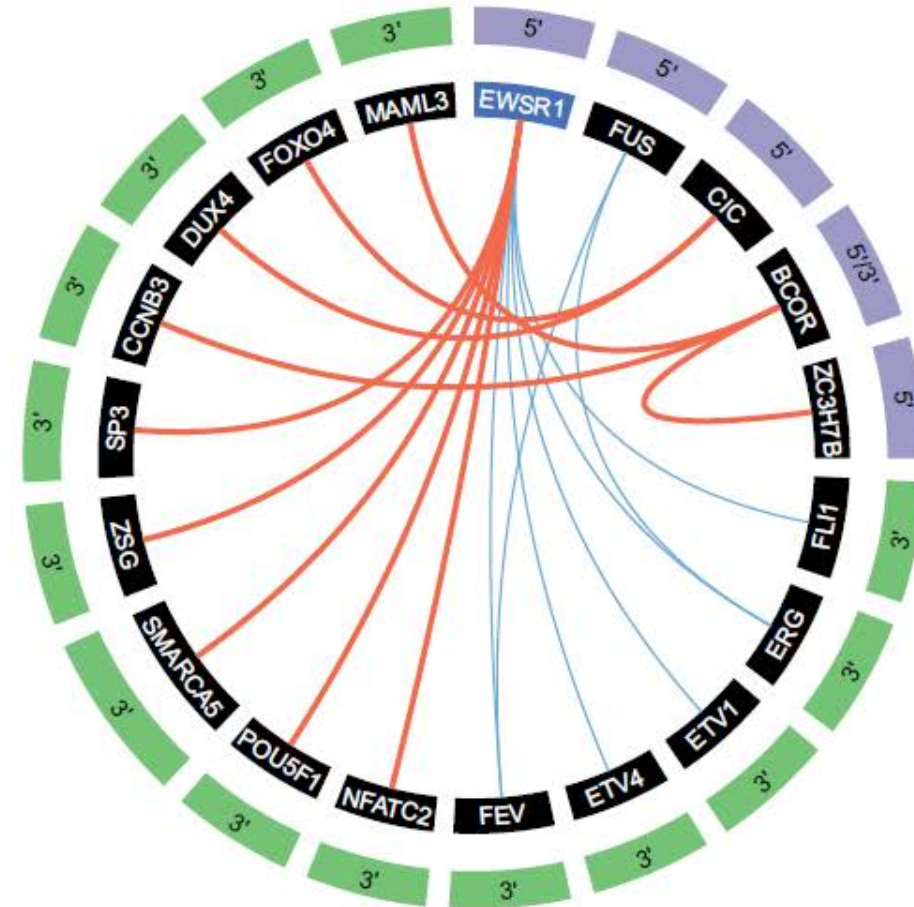




# SARCOMAS EWING LIKE

**TABLE 2** Ewing-like sarcoma fusions

Fusion	Reference	Diagnosis
EWSR1-NFATc2	Szuhai et al. (2009)	Ewing-like
EWSR1-POU5F1	Antonescu et al. (2010); Yamaguchi et al. (2005)	Ewing-like; myoepithelial tumors of soft tissue
EWSR1-SMARCA5	Sumegi et al. (2011)	Ewing-like
EWSR1-ZSG (ZNF278 or PATZ1)	Mastrangelo et al. (2000)	Ewing-like
EWSR1-SP3	Wang et al. (2007)	Ewing-like
CIC-DUX4	Italiano et al. (2012)	Ewing-like
CIC-FOXO4	Sugita et al. (2014)	Ewing-like
BCOR-CCNB3	Pierron et al. (2012)	Ewing-like
BCOR-MAML3	Specht et al. (2016)	Ewing-like
ZC3H7B-BCOR	Specht et al. (2016)	Ewing-like



**FIGURE 1** Overview of fusions in classical Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. Classical Ewing sarcoma fusions are depicted by the blue lines and involve fusions between members of the TET family of RNA binding proteins (EWSR1 and FUS) and the ETS family of transcription factors, most commonly FLI1. The focus of this review will be on the Ewing-like fusions (red and bold). The 5' partners are highlighted in purple, whereas the 3' partners are highlighted in green [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

# SARCOMAS EWING LIKE

## REVIEW ARTICLE

WILEY

### Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas

Samuele Renzi<sup>1</sup> | Nathaniel D. Anderson<sup>2</sup> | Nicholas Light<sup>2</sup> | Abha Gupta<sup>1,3,4</sup>

Published online 2016 Sep 21. doi: 10.1016/j.humpath.2016.09.004

### Targeted Next Generation Sequencing of CIC-DUX4 Soft Tissue Sarcomas Demonstrates Low Mutational Burden and Recurrent Chromosome 1p Loss

### Clinicopathologic Diversity of Undifferentiated Sarcoma With BCOR-CCNB3 Fusion

Analysis of 11 Cases With a Reappraisal of the Utility of Immunohistochemistry for BCOR and CCNB3

Araji Matsuyama MD,\* Erika Shiba MD,\* Yoshitaka Umetani MD,† Kanari Nishikawa MD,† Takahiro Kamio MD,‡ Hiroyuki Yamai MD,§ Chika Miyazaki MD,|| Reiko Watanabe MD,¶ Ichiro Ito MD,¶ Tomoko Tanaka MD,\*\* Shinichi Hayashi MD,†† and Masamori Hataoka MD\*

## ORIGINAL ARTICLE

### BCOR-CCNB3 (Ewing-like) Sarcoma A Clinicopathologic Analysis of 10 Cases, In Comparison With Conventional Ewing Sarcoma

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/304034621>

### Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR-rearranged-sarcomas). A systematic review

*Histopathology*, 2017 Mar;70(4):657-663. doi: 10.1111/his.13112. Epub 2016 Dec 16.

### The utility of ETV1, ETV4 and ETV5 RNA in-situ hybridization in the diagnosis of CIC-DUX sarcomas.

Smith SC<sup>1,2</sup>, Palanisamy N<sup>3,4</sup>, Martin E<sup>1</sup>, Almenara J<sup>1</sup>, McHugh JE<sup>4</sup>, Choi EK<sup>4</sup>, Lucas DR<sup>4</sup>, Betz BL<sup>4</sup>, Thomas D<sup>4</sup>, Patel RM<sup>4,5</sup>.

Received: 10 October 2016; Accepted: 10 October 2016; Published online: 10 October 2016

### BCOR-CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children

Tricia L. Peters<sup>1,2,\*</sup>, Mitha Kumar<sup>1,2,\*</sup>, Samantha Polikopoulou<sup>1,2</sup>, Frank Y. Lin<sup>1,4</sup>, Stephen F. Saubhin<sup>1,2</sup>, Yu Liang<sup>1</sup>, Wei-Liang Wang<sup>1</sup>, Alexander J. Lazar<sup>1,2</sup>, Harsha Vardhan Duddapaneni<sup>1</sup>, Hui Chao<sup>1</sup>, Diana M. Maza<sup>1</sup>, David A. Whitley<sup>4,7,8</sup>, M. Farib Okcu<sup>1</sup>, Sharav J. Pien<sup>1,2,8</sup>, M. John Hicks<sup>1,2,4</sup>, Dolores López-Terrada<sup>1,2,3,4</sup>, D. William Parsons<sup>1,2,4</sup> and Anghamury Ruy<sup>1,2,3,4</sup>

## Research Watch

### BCOR-CCNB3 Fusions Occur in Ewing-Like Sarcomas

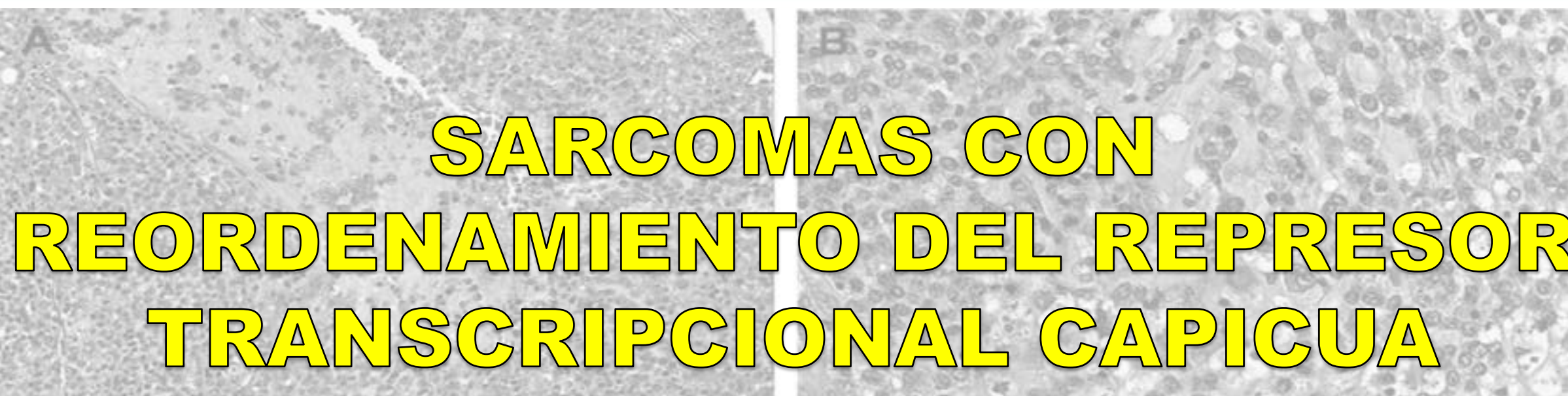
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2012-034 Published April 2012

### BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcomas

A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas

Yu-Chien Kao, MD,†† Adeptan A. Owusu, DDS,‡‡ Yun-Shao Sung, MSc,\* Lei Zhang, MD,\* Yumi Fujinawa, MS,\* Jen-Chieh Lee, MD, PhD,§ Leonard Wesler, MD,¶ Pedram Argani, MD,¶ David Swanson, BSc,\*\* Brendan C. Dickson, MD,\*\* Christopher D.M. Fletcher, MD, FRCPath,†† and Cristina R. Antonescu, MD\*





The top half of the slide features two grayscale microscopic images of tissue, labeled 'A' and 'B' in the upper left corners. Image A shows a dense cellular area with some fibrous structures, while image B shows a more cellular, possibly necrotic or highly proliferative area. Overlaid on these images is the main title in large, bold, yellow capital letters with a black outline.

# **SARCOMAS CON REORDENAMIENTO DEL REPRESOR TRANSCRIPCIONAL CAPICUA (CIC)**





# SARCOMAS CON REORDENAMIENTO CIC

- ❖ Corresponden al subgrupo mas grande de Sarcomas de tipo Ewing like (70%).
- ❖ Actualmente la OMS los incluye dentro de los Sarcomas indiferenciados con fenotipo de células redondas.
- ❖ Primera descripción en 2006 por Kawamura-Saito.
- ❖ Curso agresivo con metástasis tempranas.
- ❖ No se conocen factores de riesgo asociados



# GENÉTICA

**t(4:19) (q35;q13) / t(10:19) (q26;q13)**

**GEN CIC**

Crom 19

- Regula vías señalización TK
- Reprime expresión de genes

**GEN DUX4**

Crom 4 o 10



**FUSIÓN CIC-DUX4**

Factores de transcripción  
aberrantes

Promueven la oncogénesis desregulando  
cientos de genes

Sobreexpresión Factores transcripcionales ETV1, ETV4, ETV5 entre otros  
(familia PEA3)

FUSIONES ALTERNATIVAS: Gen FOXO4, NUTM1

# EPIDEMIOLOGÍA

- ❖ Amplio rango etario (6–81 )
- ❖ Más frecuente en adultos jóvenes (x:30 años).
- ❖ Ligera predilección sexo masculino (2:1)



**Table 2.** *CIC*-rearranged sarcoma meta-analysis.

Cases with *CIC* or *DUX* rearrangement (Total of cases: 85 )

N / (%)

2-Age group (age range)

<10 years  
10-20 years  
21-40 years  
>40 years

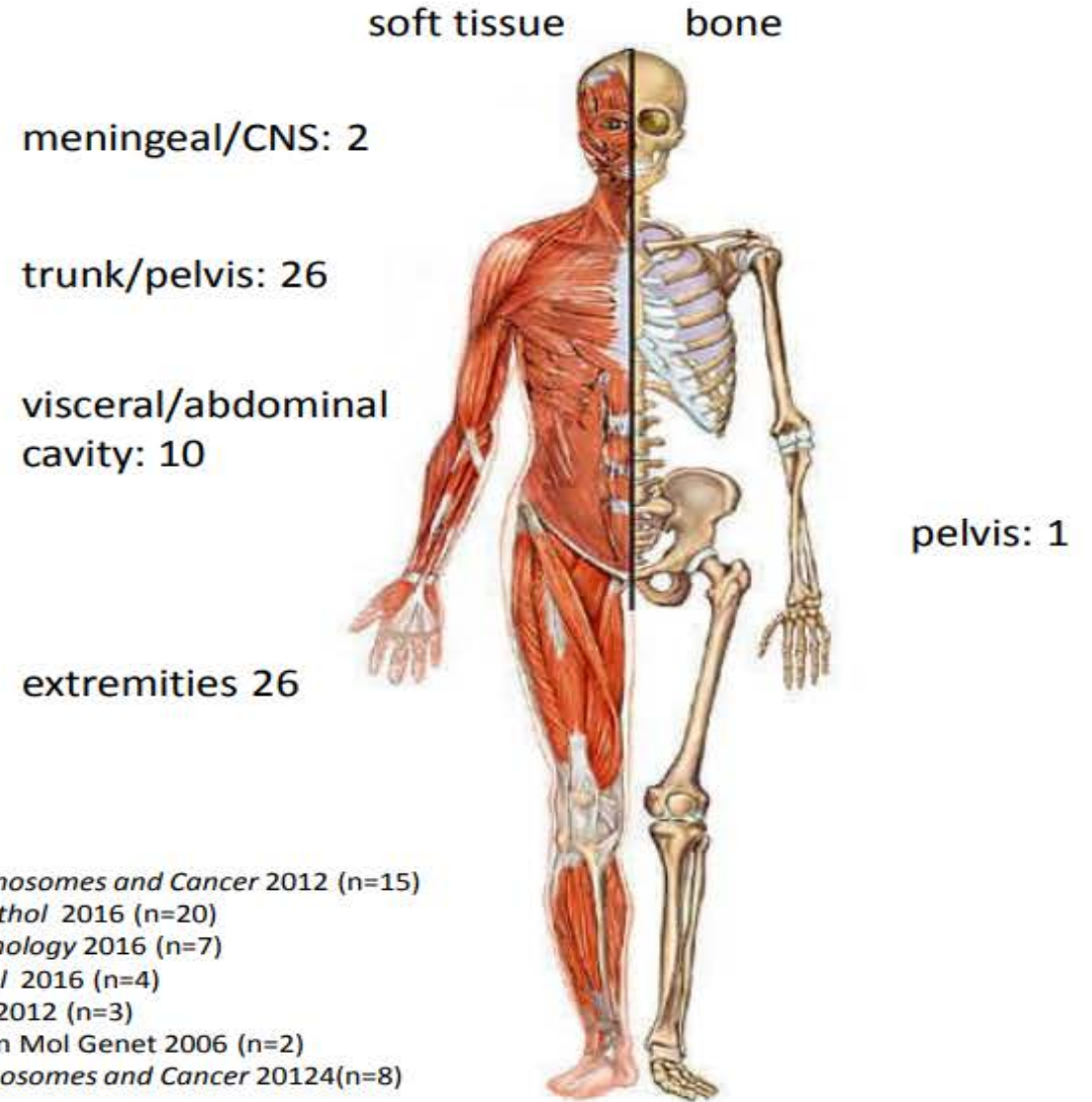
4 (4.7%)  
22 (25.8%)  
42 (49.4%)  
17 (20%)



# LOCALIZACIÓN

- ❖ Tejidos blandos (90%), órganos viscerales y hueso (<5%)
- ❖ Extremidades, tronco y pelvis.

## CIC-rearranged sarcoma: localisation



Italiano et al. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2012 (n=15)  
 Yoshida et al. *Am J Surg Pathol* 2016 (n=20)  
 Gambarotti et al. *Histopathology* 2016 (n=7)  
 Choi et al. *Am J Surg Pathol* 2016 (n=4)  
 Graham et al. *Hum Pathol* 2012 (n=3)  
 Kawamura-Saito et al. *Hum Mol Genet* 2006 (n=2)  
 Specht et al. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2012 (n=8)

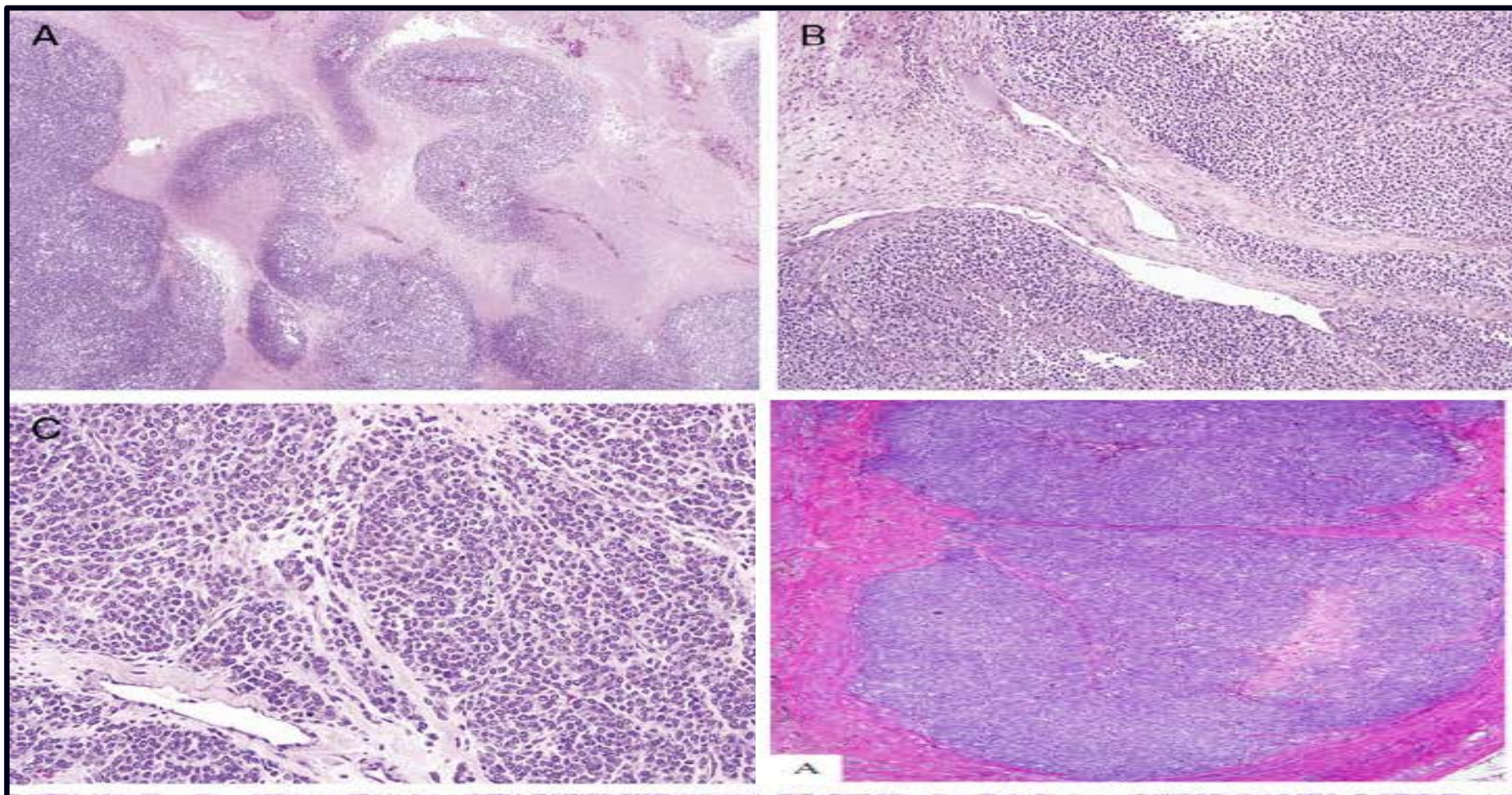
# MACROSCOPÍA





# HISTOLOGÍA

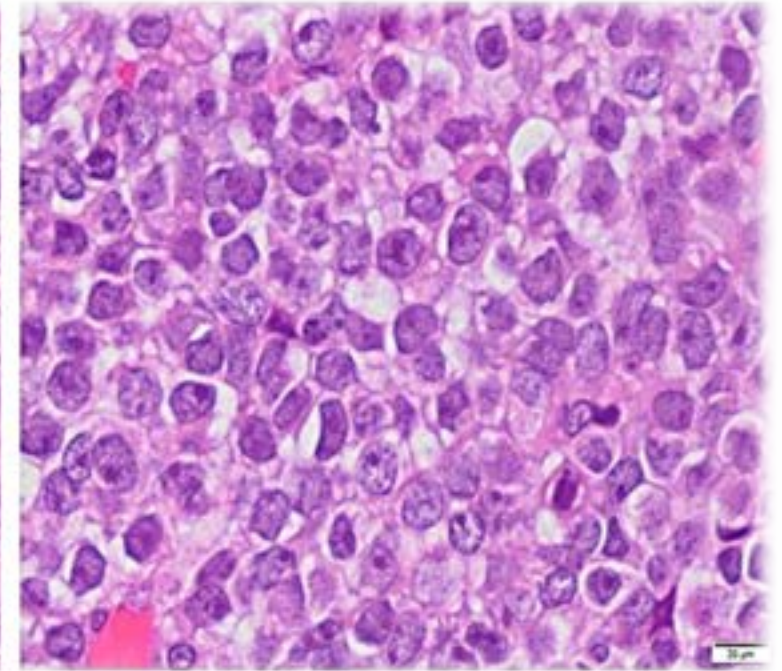
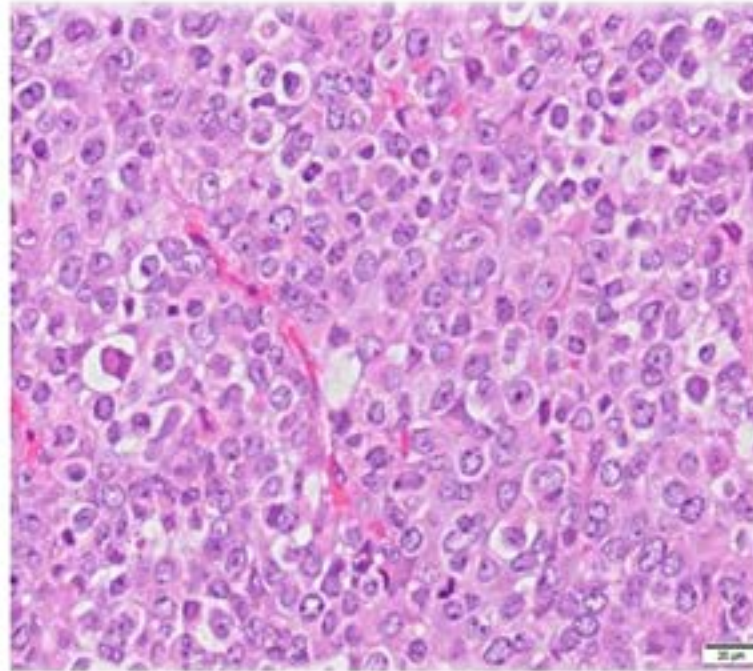
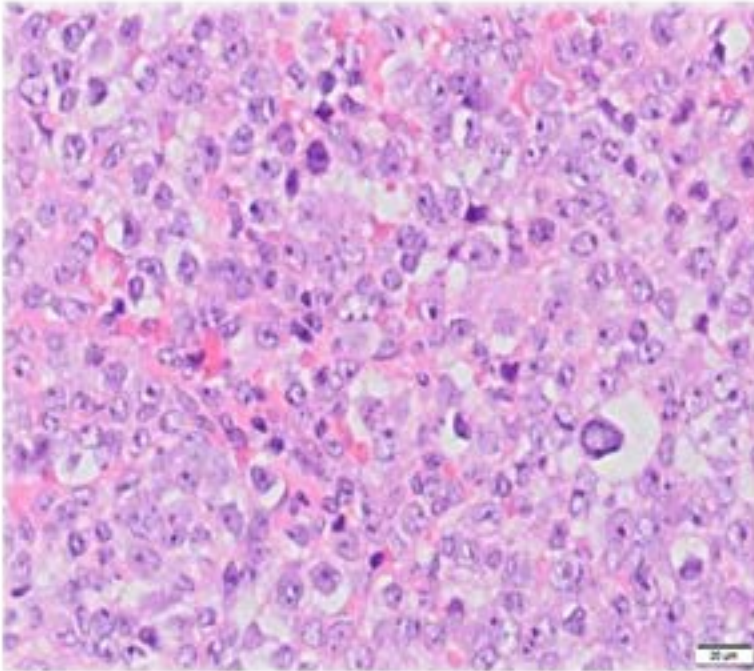
❑ Patrón lobulado





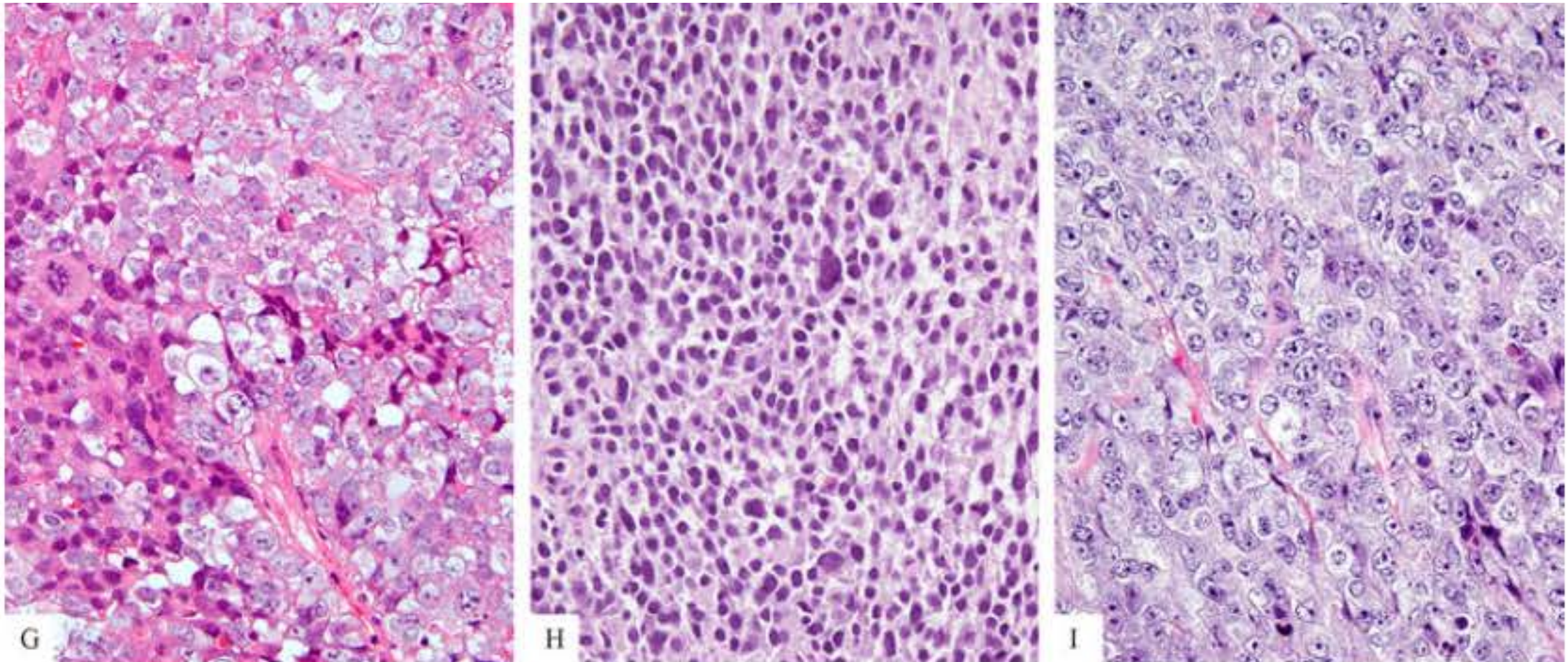
# HISTOLOGÍA

- ☐ Células redondas a ovales de tamaño pequeño o mediano.
- ☐ Mayoría monótonas, con escaso pleomorfismo.
- ☐ Núcleos hipercromáticos o con cromatina vesiculosa.
- ☐ Nucléolo variable.





# HISTOLOGÍA

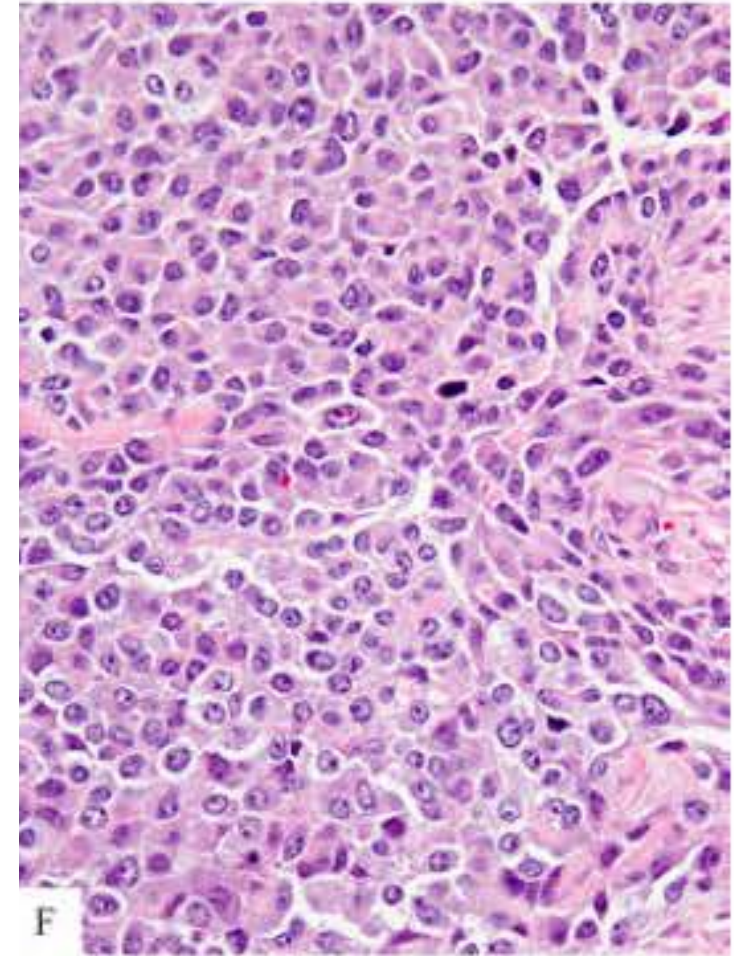


**Figure 1. Morphologic spectrum of *CIC*-rearranged sarcomas**



# HISTOLOGÍA

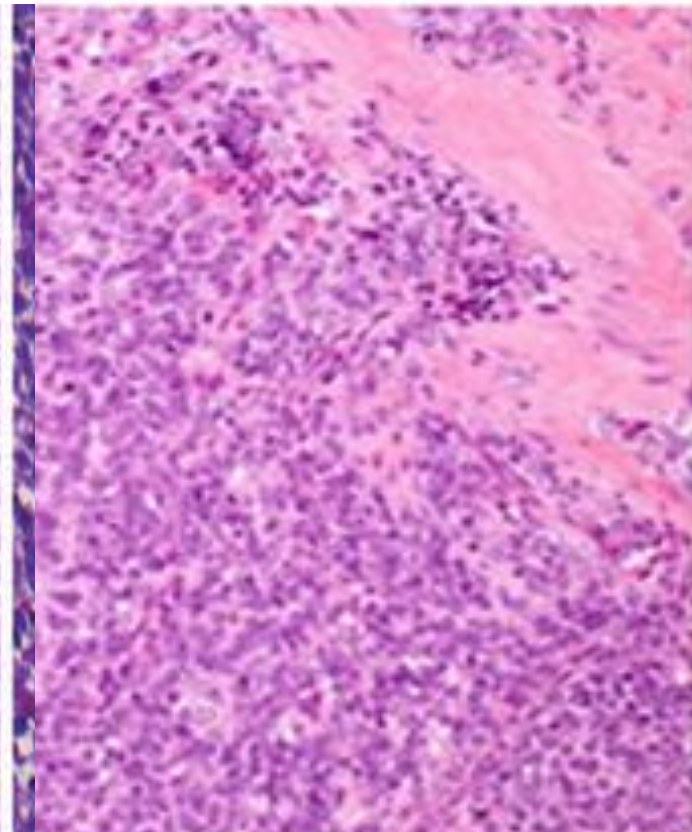
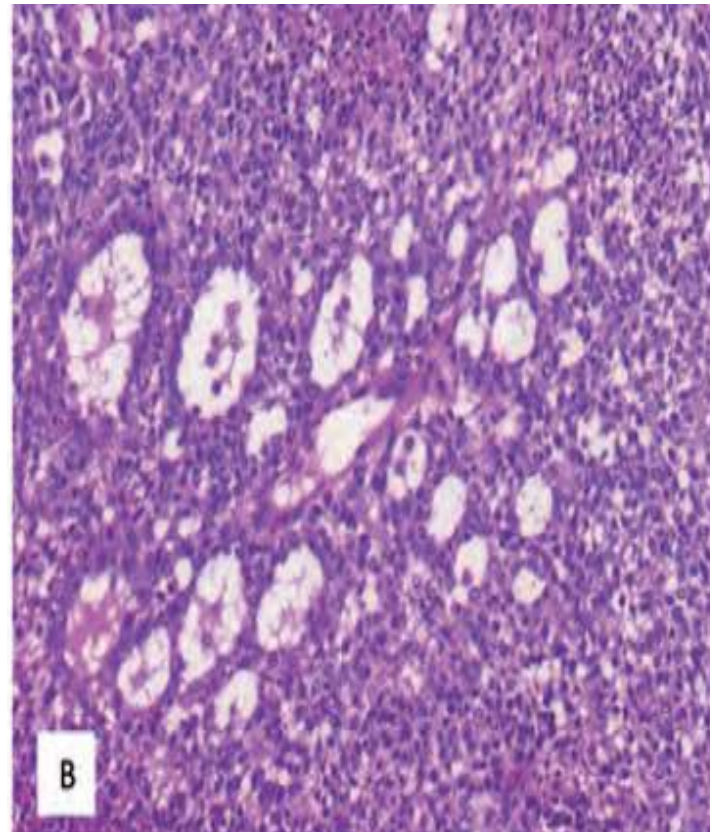
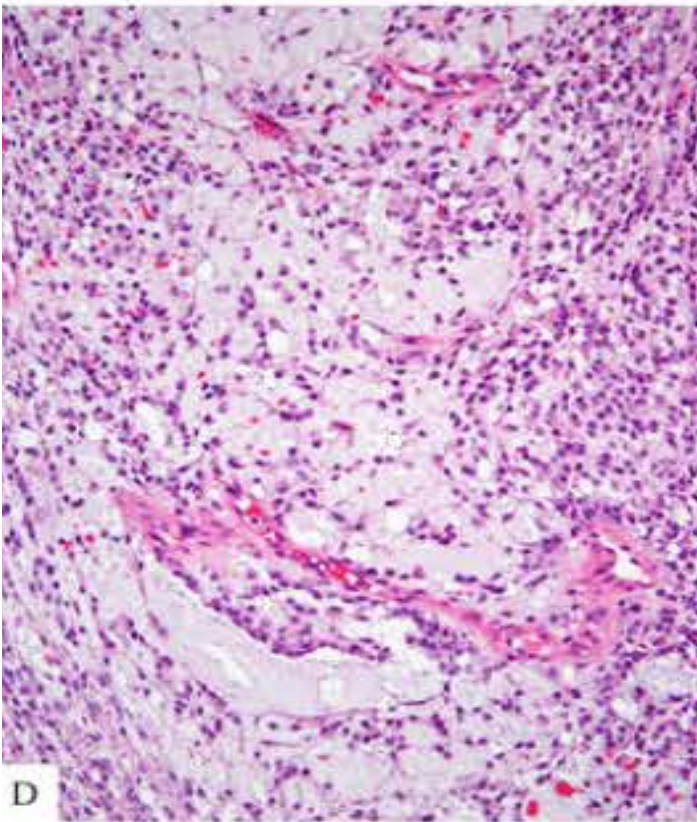
- ❑ Células fusadas, plasmocitoides, rabdoides o epitelioides, pero generalmente no como patrón predominante
- ❑ > variabilidad de las células, > citoplasma y > recuento mitótico de SE.
- ❑ No presenta rosetas.



Células epitelioides a plasmocitoides

# HISTOLOGÍA

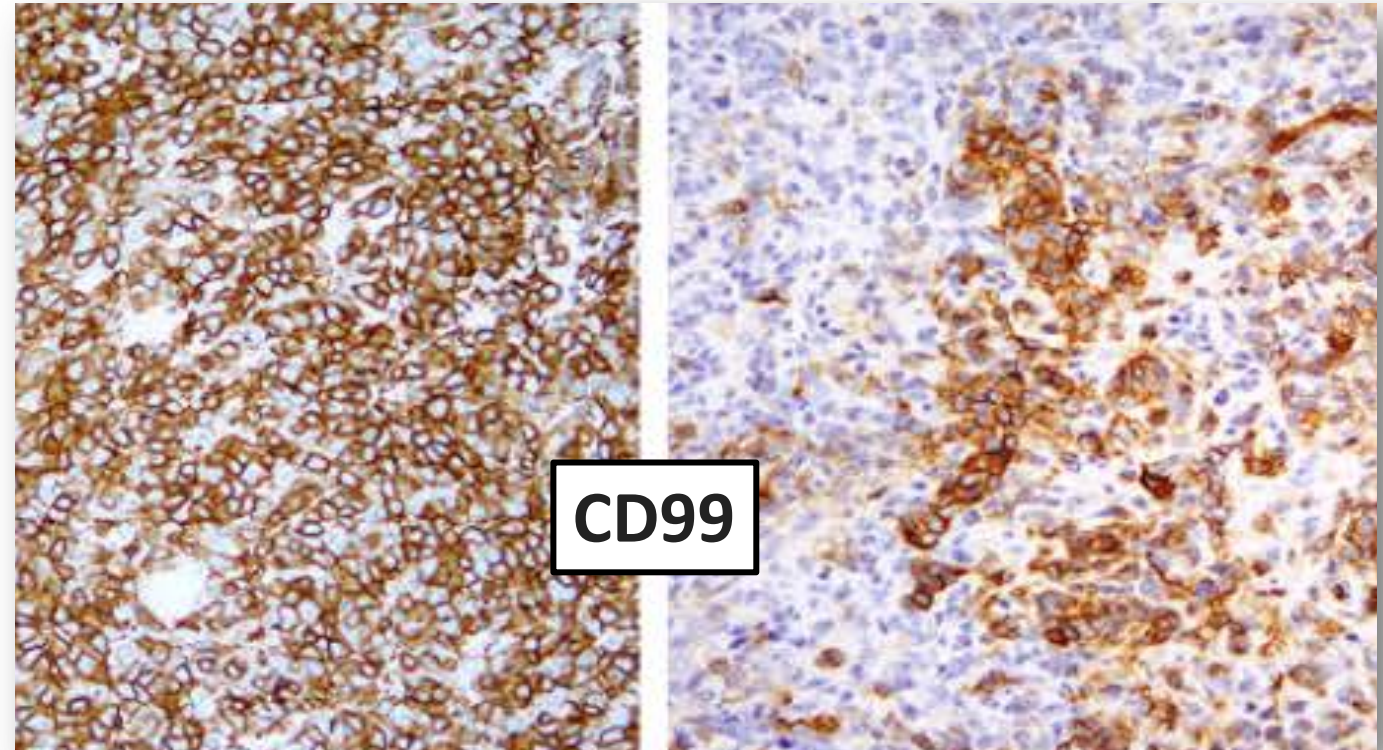
- ❑ Estroma variable, desmoplásico, esclerótico, edematoso, mixoide.
- ❑ A veces apariencia microquística, reticular o pseudoacinar.





# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

- ❖ CD99 mb (+/-, difuso o focal)
- ❖ WT-1 (++ nuclear)
- ❖ ETV-4 (++ nuclear, >90%)
- ❖ FLI1 -/+
- ❖ ERG -/+
- ❖ CK/EMA +/-
- ❖ DESMINA +/-



difuso en 24%

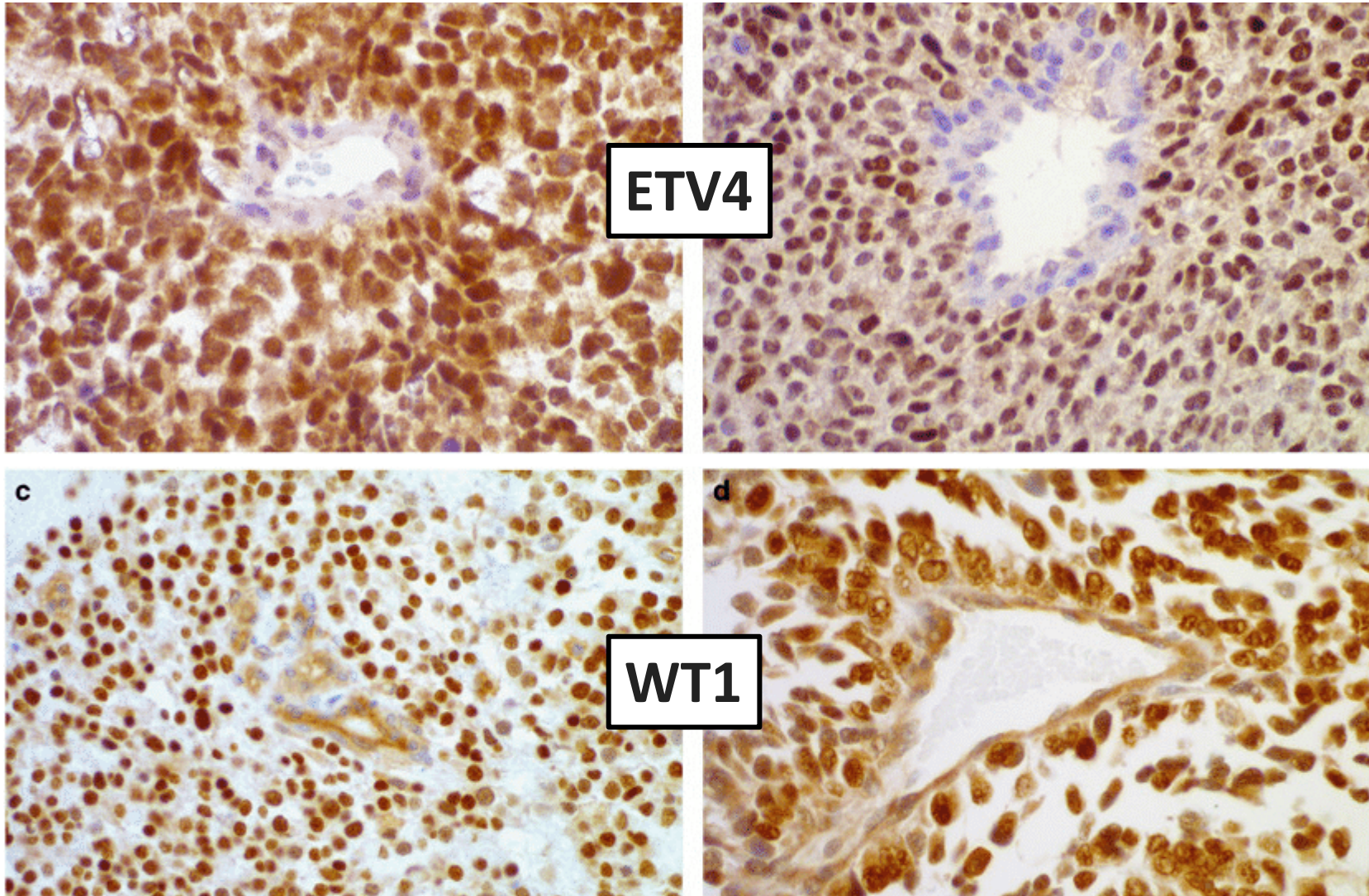
Focal 60-70 %

## NEGATIVOS:

PAX7, NKX 2.2, MIOG, BCOR, CCNB3, TLE-1

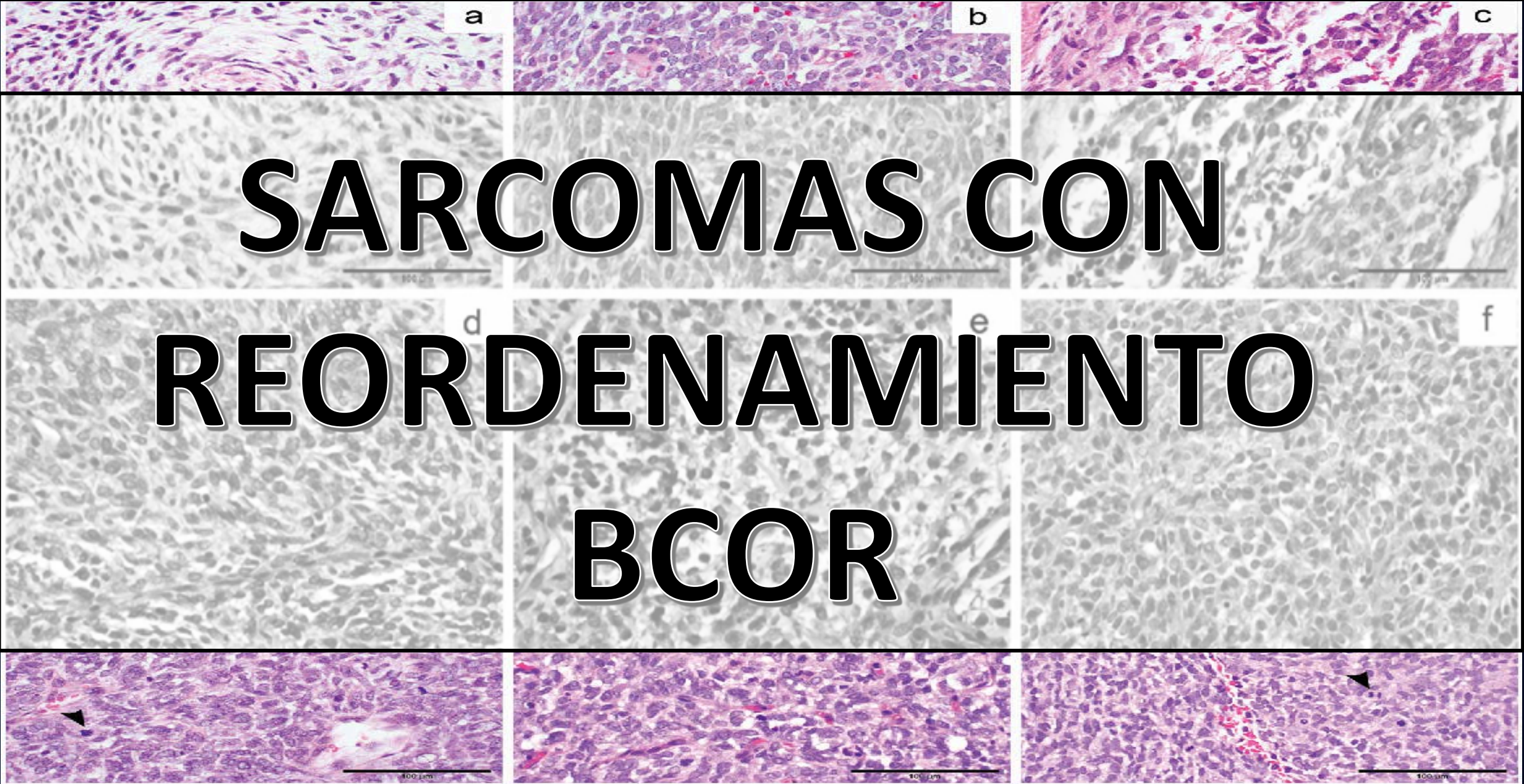


# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO



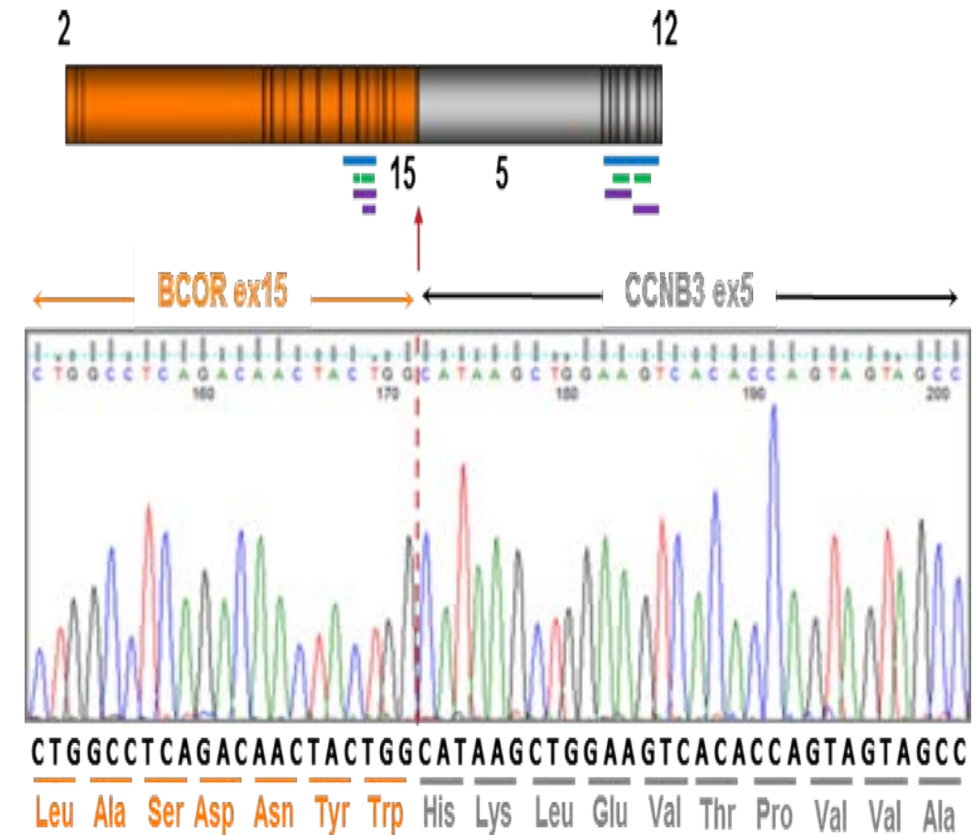


# SARCOMAS CON REORDENAMIENTO BCOR



# SARCOMAS CON REORDENAMIENTO BCOR

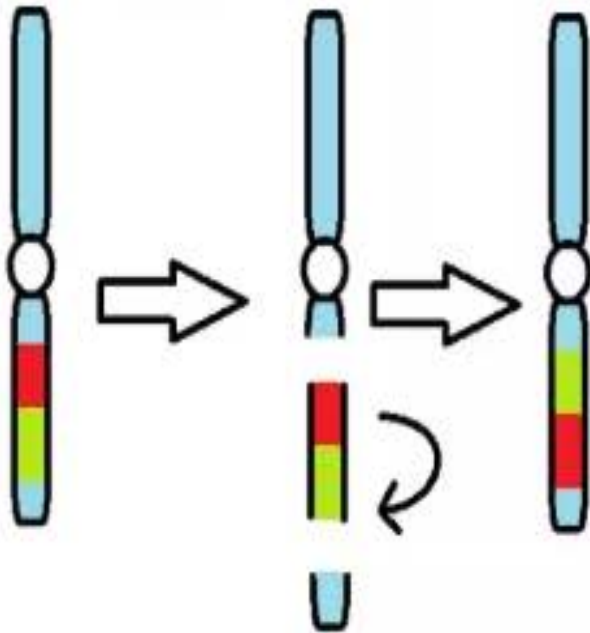
- ❖ 2do tumor mas frecuente de los Sarcomas de tipo Ewing like (4-14 %).
- ❖ Descrito por 1ra vez en 2012.
- ❖ Clínica y morfología similar a SE.
- ❖ No se conocen factores de riesgo asociados





# GENÉTICA

## Paracentric Inversion



Inversión paracéntrica crom X  
 $\text{inv}(X)(p11.4p11.22)$

**GEN BCOR**

Represor transcripcional  
del gen Bcl6



**GEN CCNB3**

Codifica Ciclina B3  
específica

**FUSIÓN BCOR-CCNB3 (88% casos)**

Sobreexpresión CCNB3

Promueve un aumento de proporción de células en fase S del ciclo

Otras fusiones: BCOR-MAML3, BCOR-ZC3H7B

# EPIDEMIOLOGÍA

- ❖ Principalmente adolescentes
- ❖ Sexo masculino aprox 85%.



Table 4. *BCOR*-rearranged sarcomas meta-analysis.

Cases with *BCOR* rearrangement (Total of cases: 68)

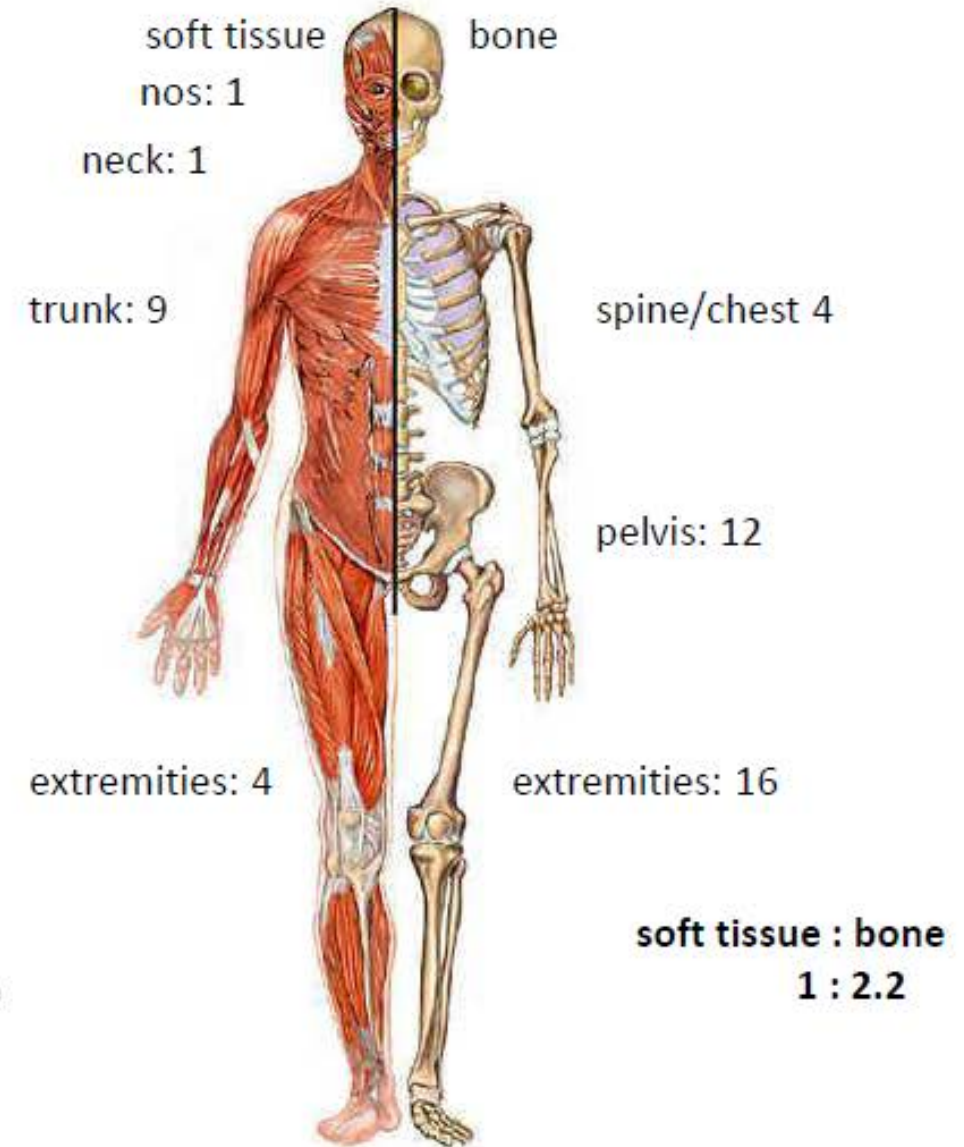
	N/%
1-Sex	
Male	52 (81.2%)
Female	12 (18.8%)
2-Age group (age range)	
<10 years	10 (17.5%)
10-17 years	32 (56.1%)
>17 years	15 (26.4%)



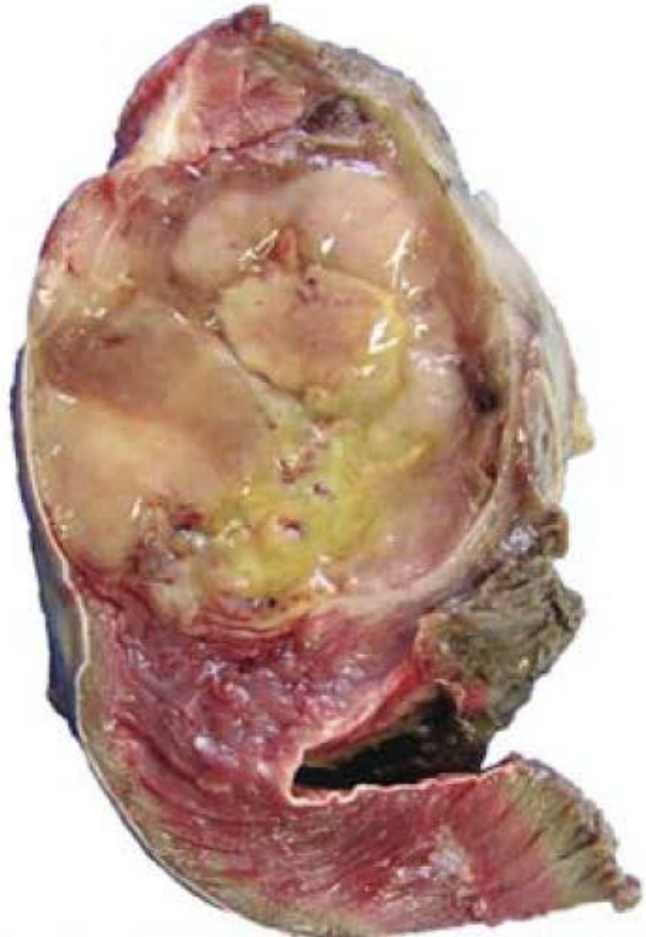
# LOCALIZACIÓN

3-Primary tumor localization(predominant)	
soft tissue	24 (36.9%)
bone	40 (61.5%)
visceral	1 (1.6%)
4-Primary tumor localization (region)	
Head/neck	1 (2.3%)
Trunk and abdominal region	5 (11.4%)
Pelvis and extremities:	36 (81.8%)
Axial skeleton:	2 (4.5%)

Pierron et al. Nature genetics 2014 (n=24)  
 Puls et al. Am J Surg Pathol 2014 (n=10)  
 Peters et al. Mod Pathol 2015 (n=6)  
 Shibayama et al. Pathol Int 2015 (n=3)  
 Li et al. Histopathology 2016 (n=4)



# MACROSCOPÍA



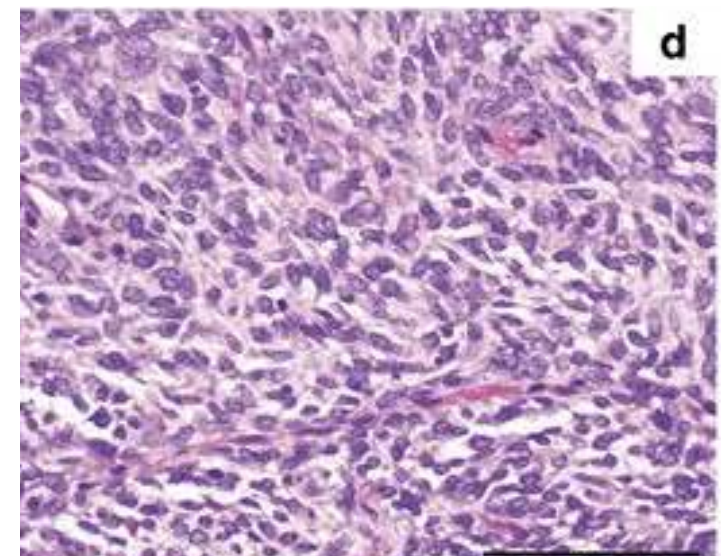
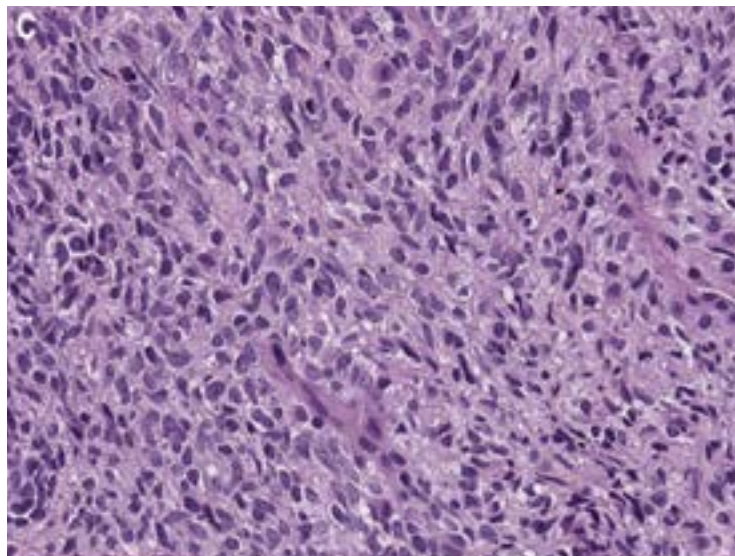
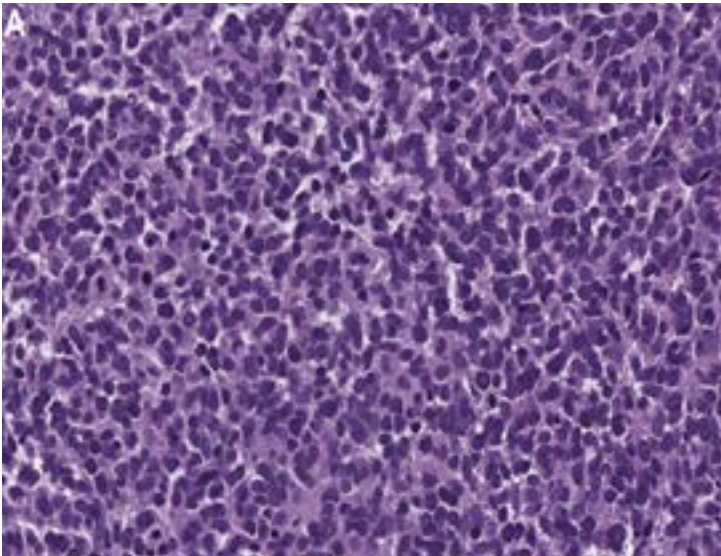
A

Post qt.



# HISTOLOGÍA

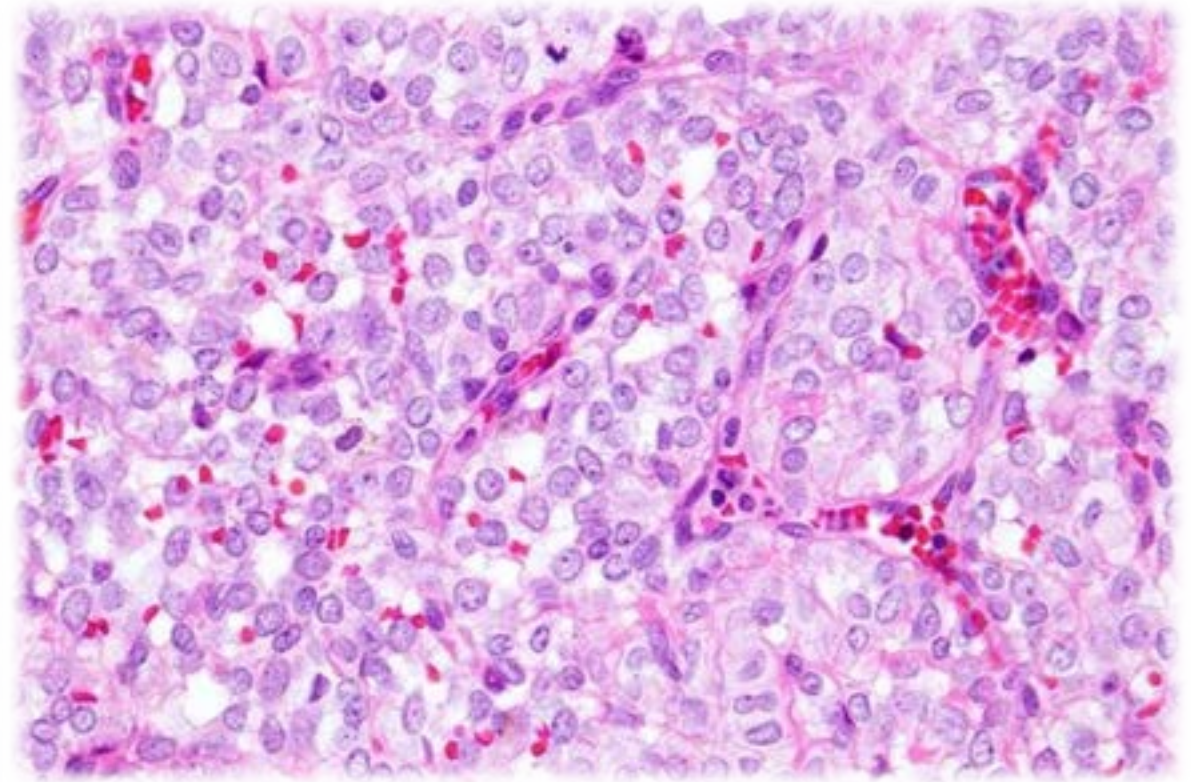
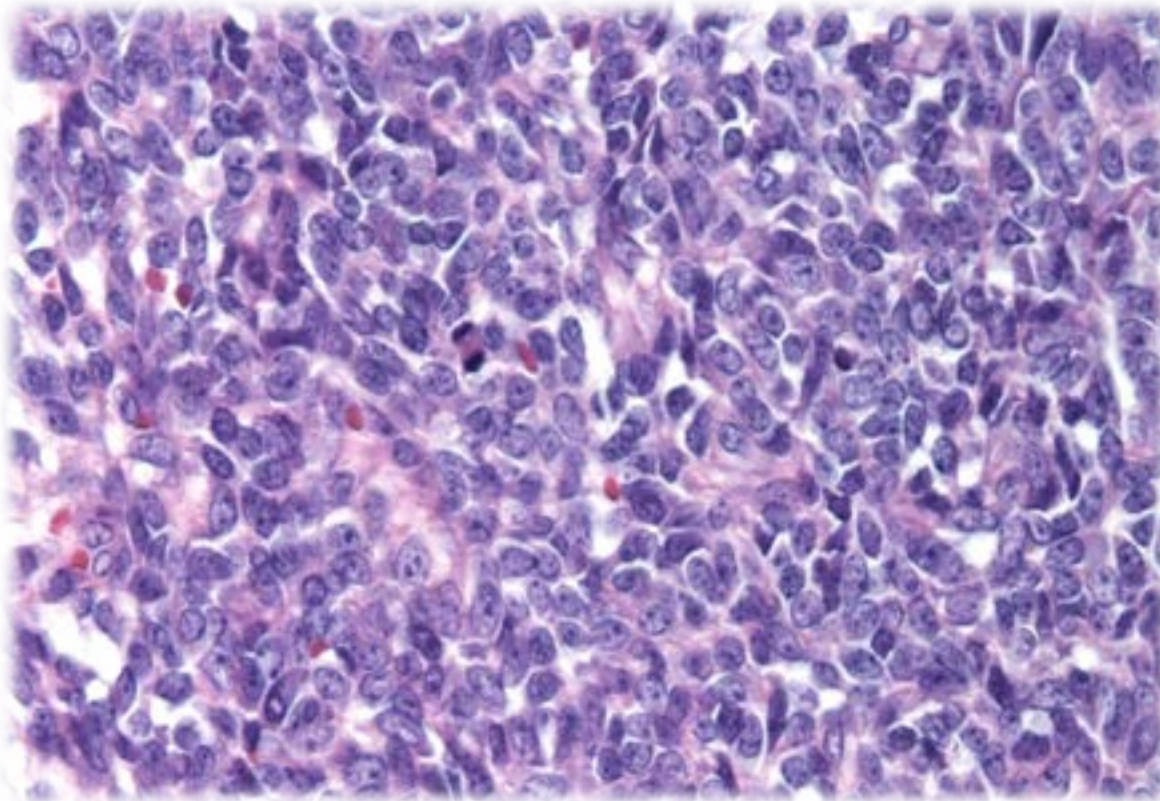
- ❑ Células de tamaño pequeño a mediano.
- ❑ Redondas, ovoides o fusadas.
- ❑ Sábanas y fascículos cortos.





# HISTOLOGÍA

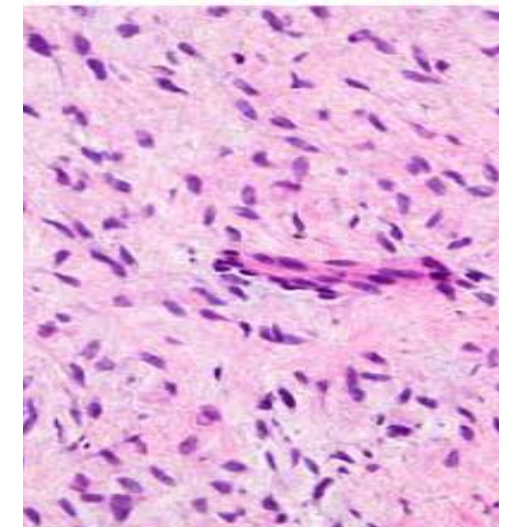
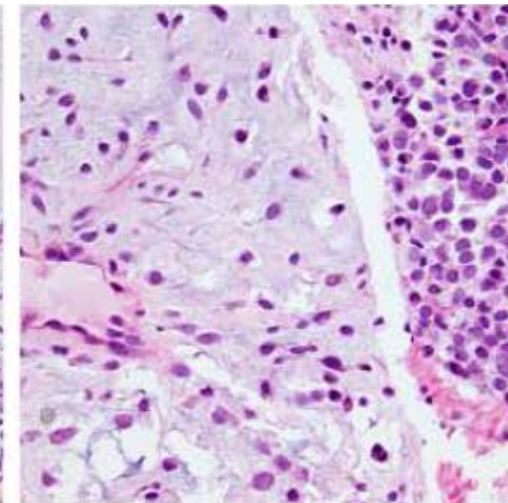
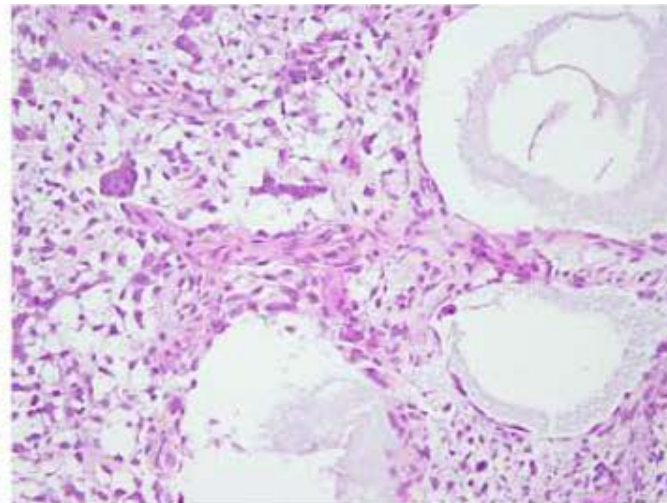
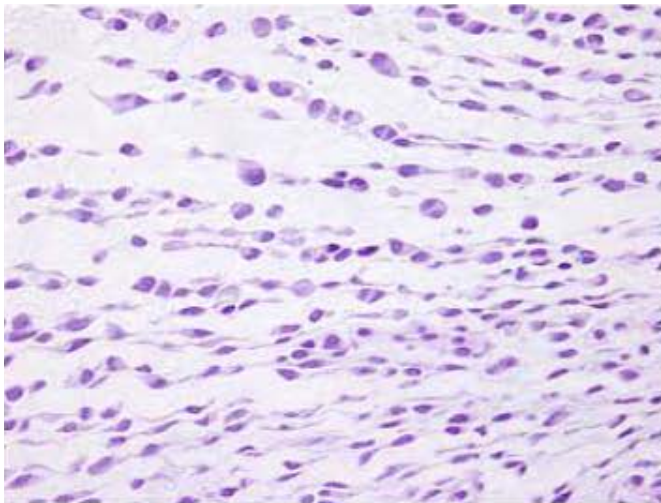
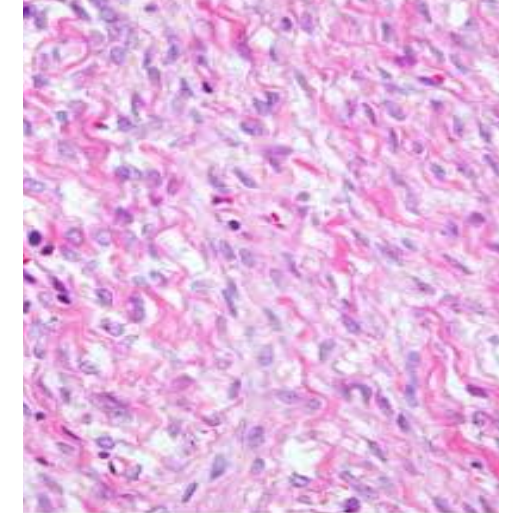
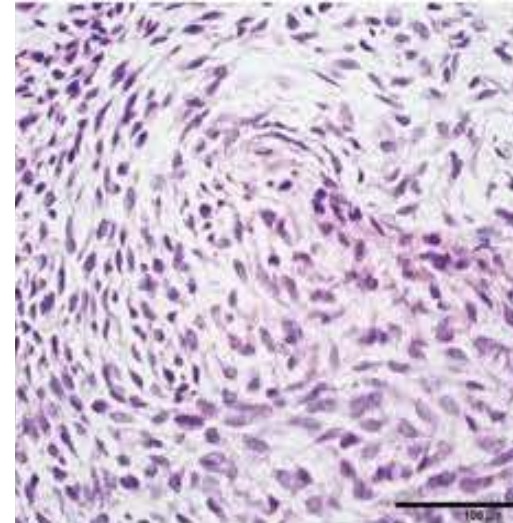
- ❑ Núcleos de cromatina fina vesiculosa.
- ❑ Nucléolo ausente o pequeño.
- ❑ Escaso citoplasma





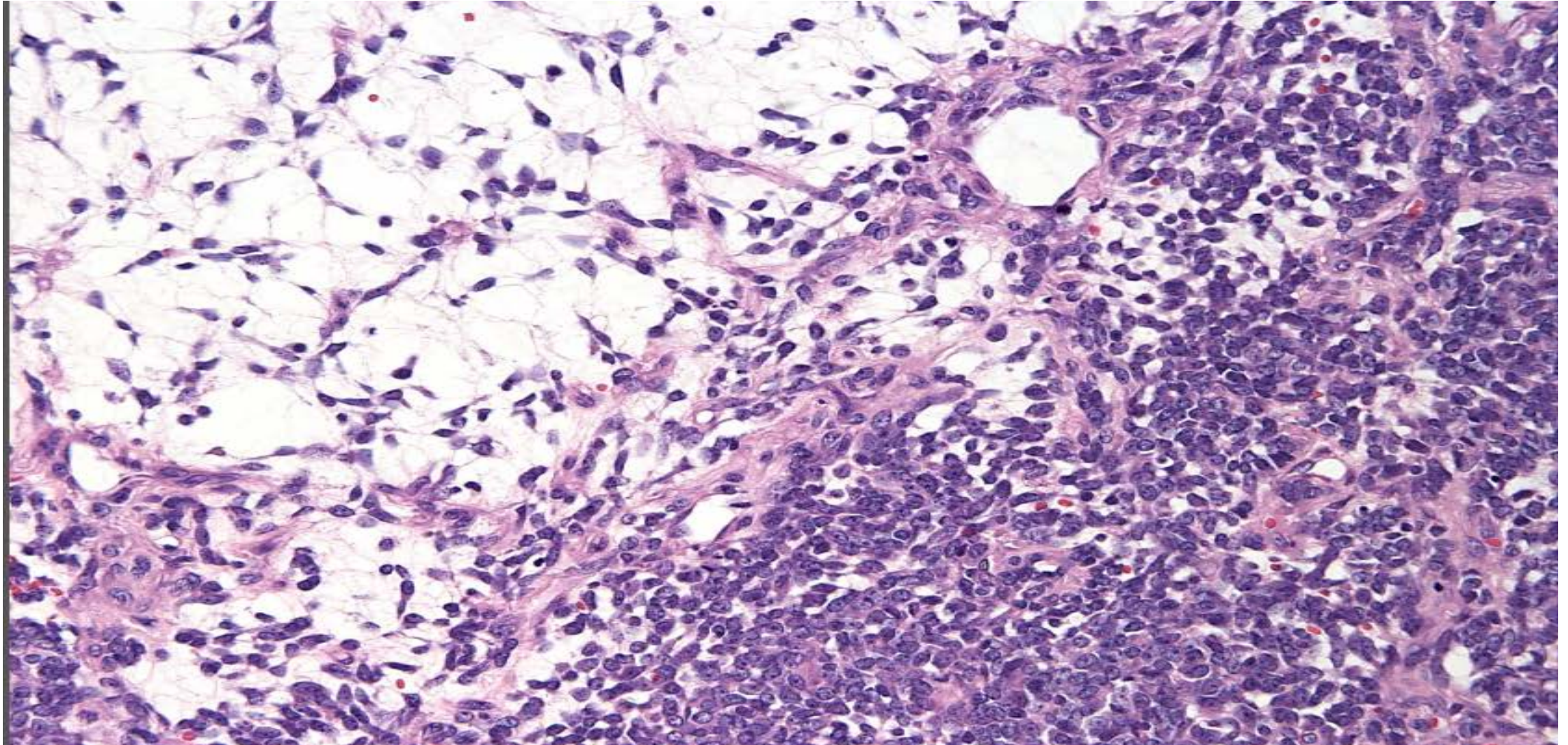
# HISTOLOGÍA

- ❑ Estroma mixoide (50%) entremezclado con células tumorales o formando un patrón microquístico.
- ❑ Estroma colágeno (20-30%)



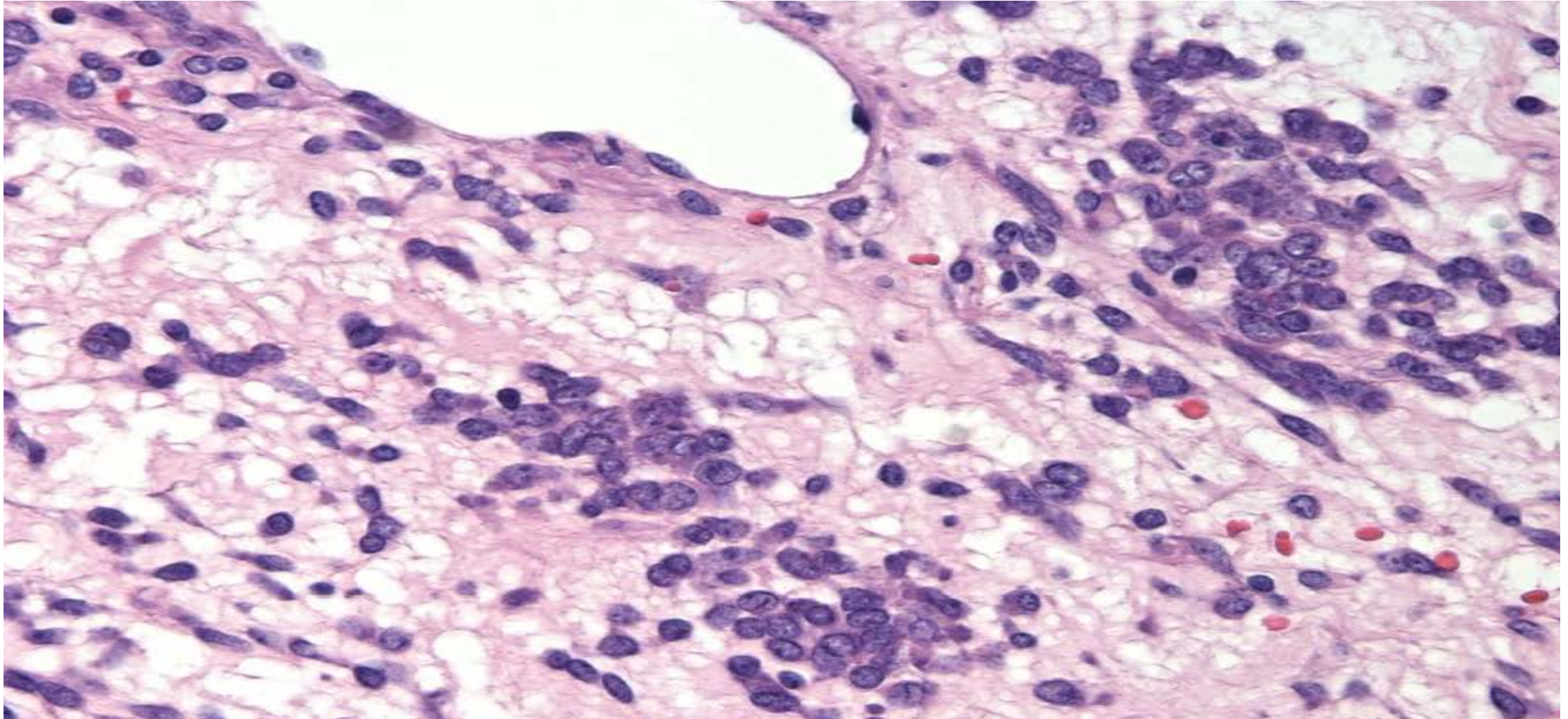


# HISTOLOGÍA





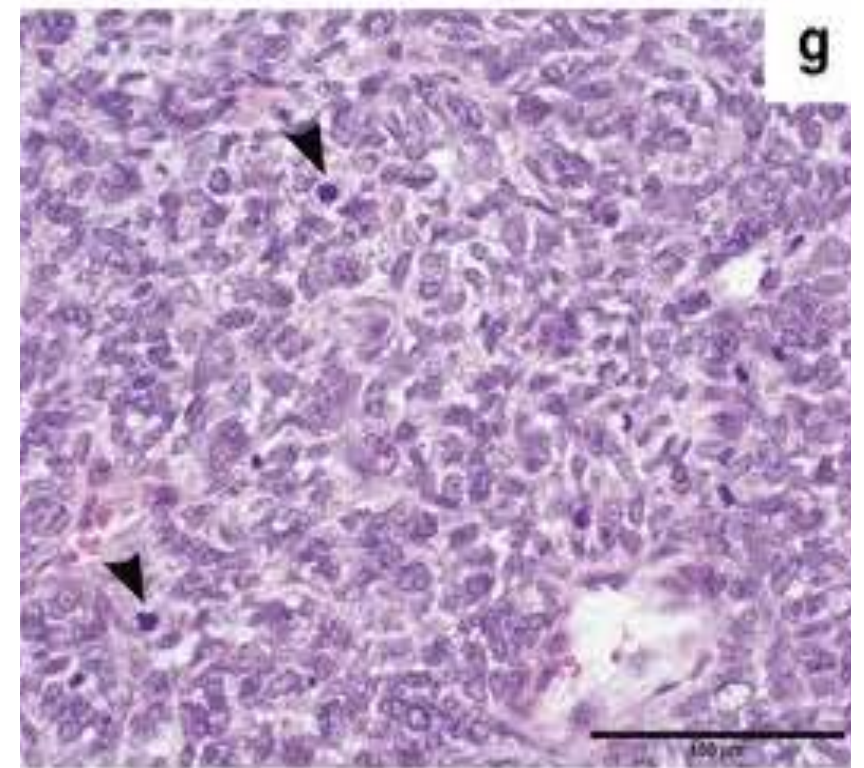
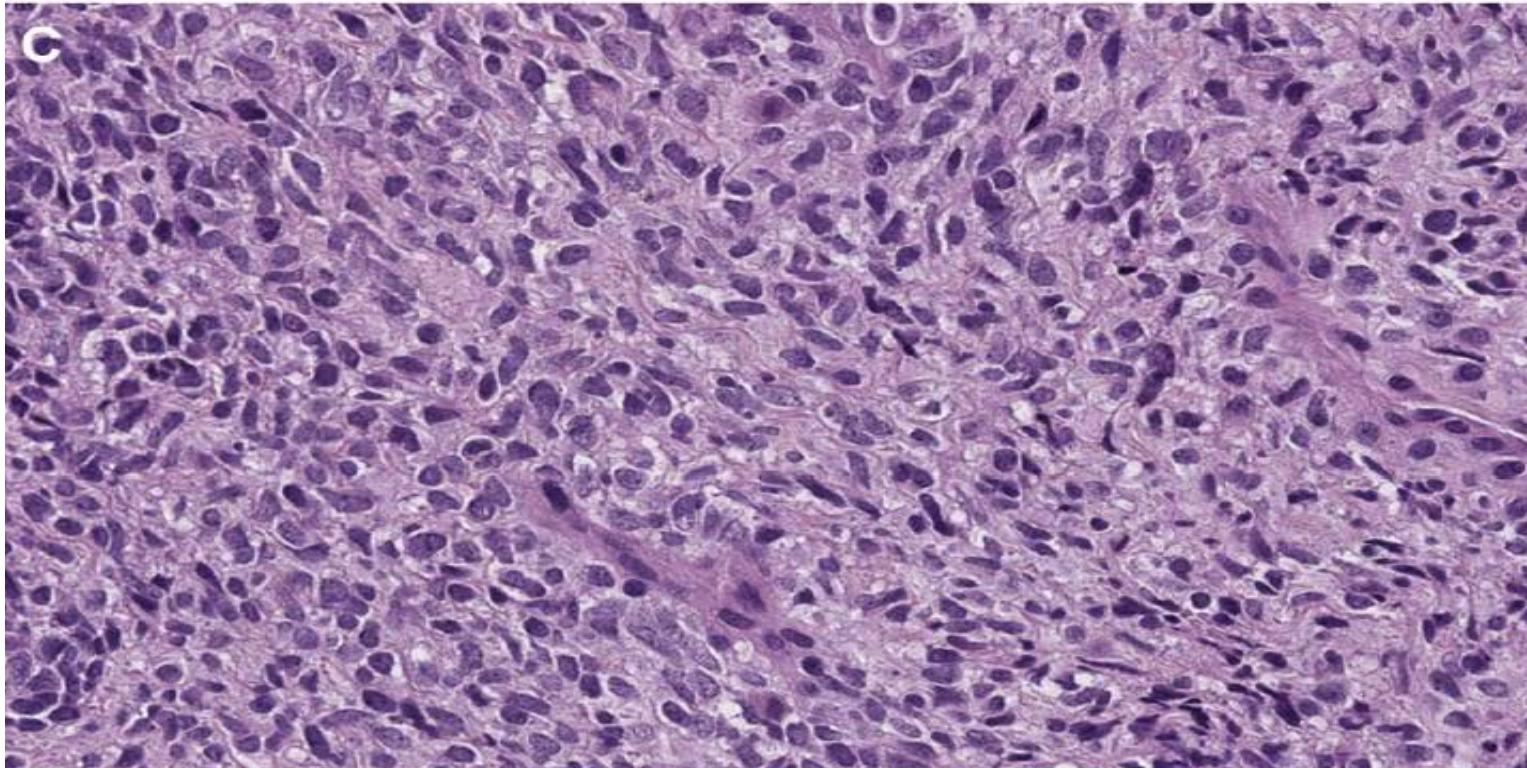
# HISTOLOGÍA





# HISTOLOGÍA

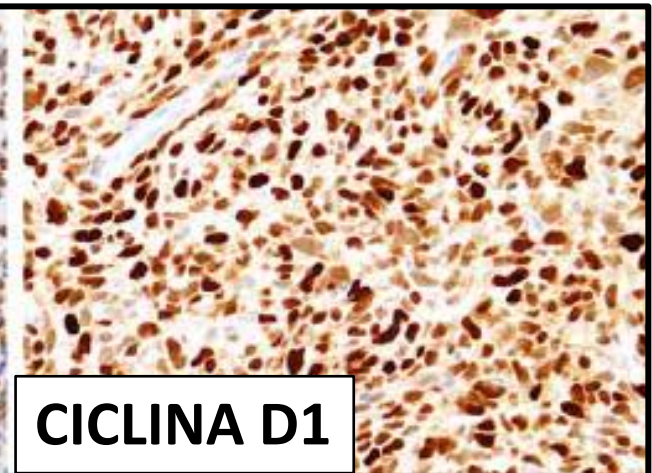
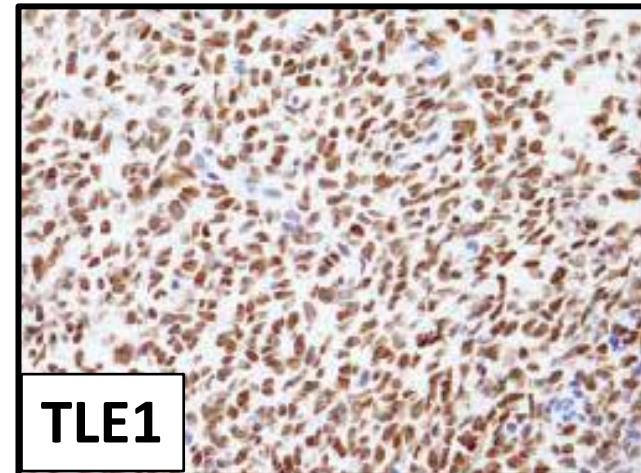
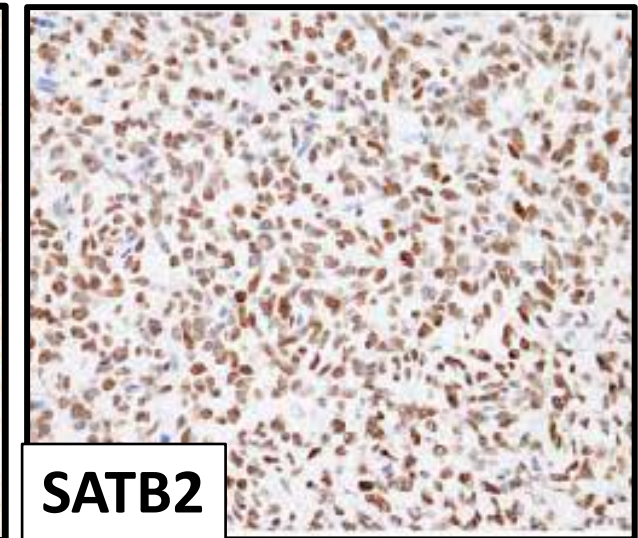
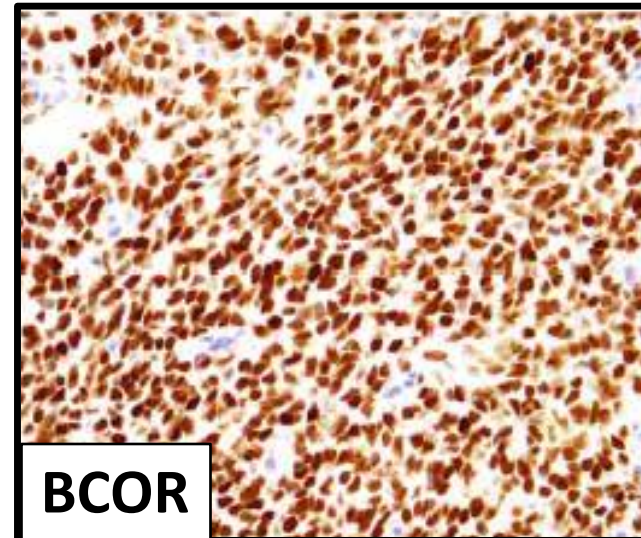
- ❑ Rica red vascular, a veces de aspecto hemangiopericitoide.
- ❑ Necrosis focal o geográfica.
- ❑ Mitosis variables (5-45 X CAM)





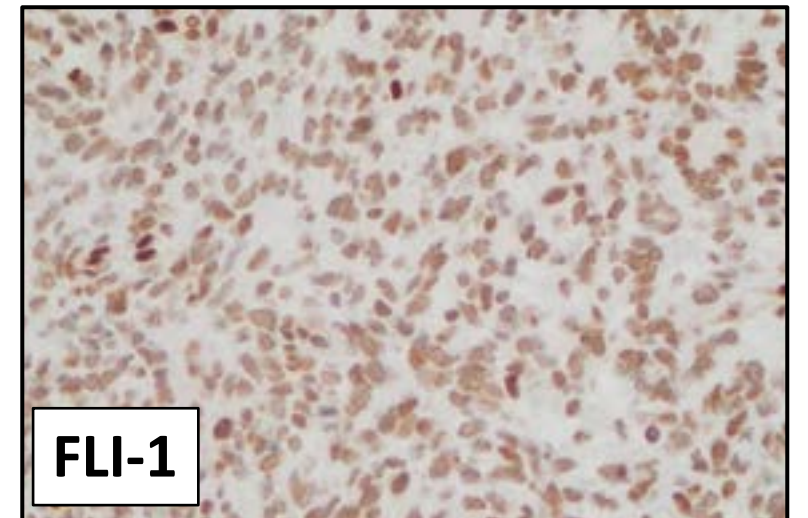
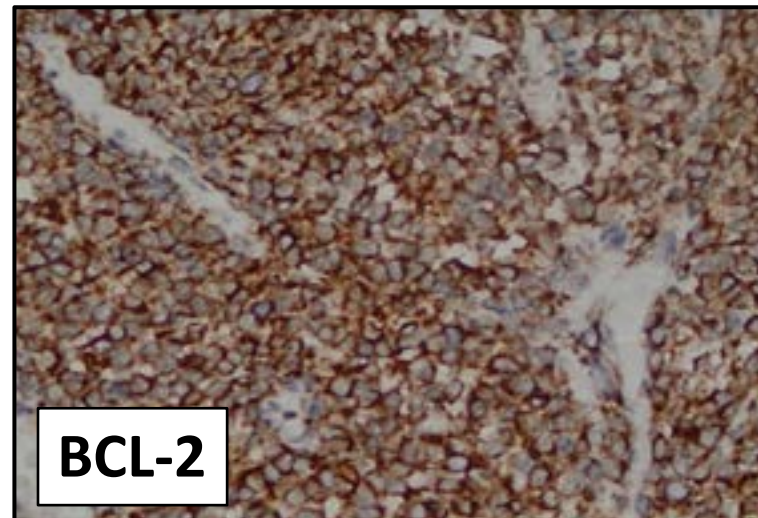
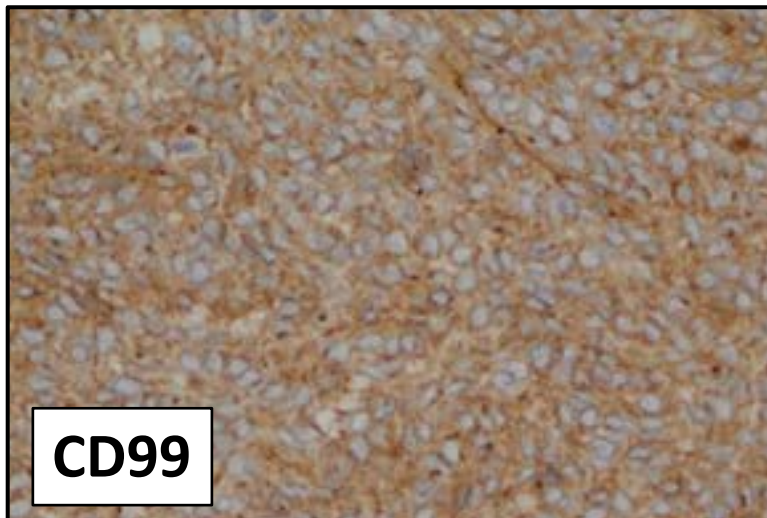
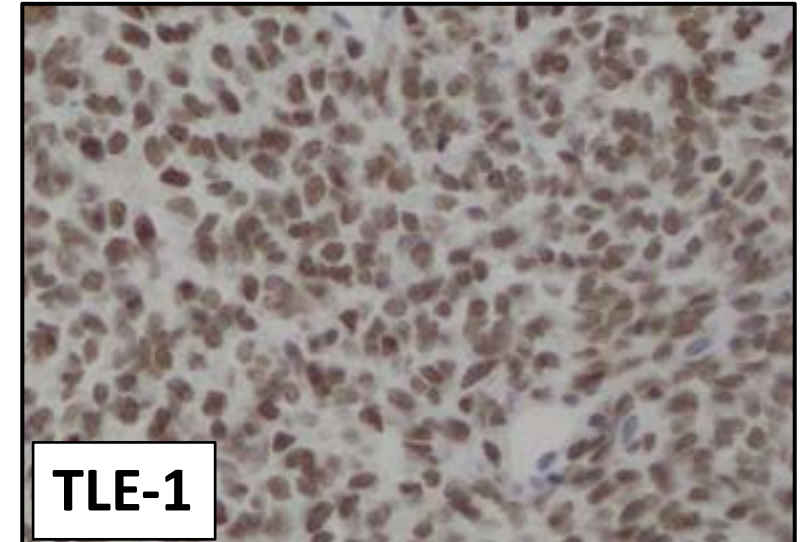
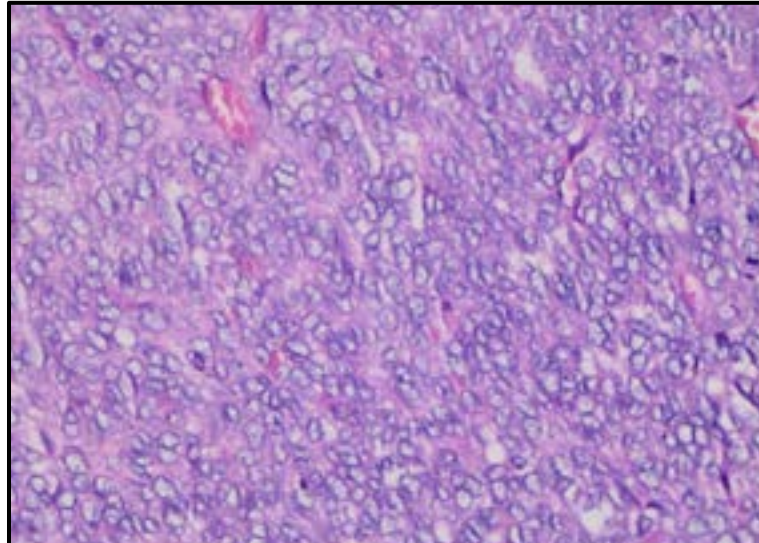
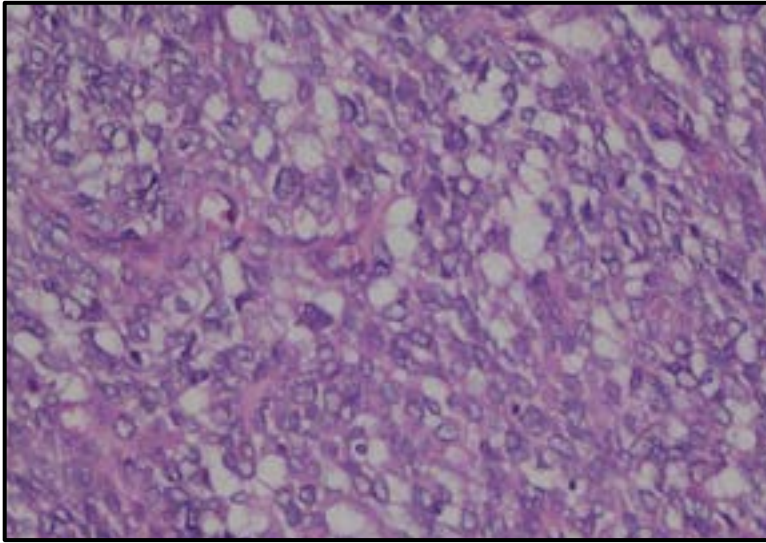
# ESTUDIO INMUNOHISTOQUIMICO

- ❑ CD99 (82%)
- ❑ CCNB3 + (nuclear 94%)
- ❑ BCOR + (nuclear)
- ❑ SATB2 + (83%)
- ❑ Ciclina D1 (90%)
- ❑ TLE1 (80%)
- ❑ Bcl-2 (100%)





Masculino, 15 años, tumor partes blandas pared costal posterior.





# MANEJO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

## SARCOMA DE EWING

## SARCOMA CIC

## SARCOMA BCOR

MANEJO	Bien establecido. (QT y CONTROL LOCAL)	Variables, en general esquema de SE. (30% con buena rpta a QT)	Variables, en general esquema SE (75% con rpta a QT)
MTT Diag. o seguimiento	20-30 % al diagnóstico.	70 %	30 %
Localización MTT	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Pulmón (mas fte).</li> <li>❖ Hueso</li> <li>❖ Médula ósea</li> <li>❖ Mixtas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Pulmón 63%</li> <li>❖ Extrapulmonar 15%</li> <li>❖ Mixtas 21%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Extrapulmonar 50%</li> <li>❖ Pulmón 37%</li> <li>❖ Mixtas 13%</li> </ul>
Sobrevida	76% (5 años)	40 %, Cerca del 60% fallece < 12 meses.	65% (20 casos no reportados) Otras series 72/75% Ninguno fallecido < 12 meses
Mal pronóstico	MTT, localización (pelvis) y tamaño (>8 cm)	Aún pocos casos MTT y localización	Aún pocos casos Esqueleto axial y tejidos blandos

(meta-análisis 85 casos)

(meta-análisis 68 casos)

# RESUMEN

## SARCOMA DE EWING

## SARCOMA CIC

## SARCOMA BCOR

EDAD	SEGUNDA DÉCADA.	TERCERA DÉCADA.	SEGUNDA DÉCADA.
SEXO	H:58% / M:42%	H:53% / M:47%	H:80-85% / M:15-20%
SITIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HUESO 80%.</li> <li>▪ TEJIDOS BLANDOS 15-20%</li> <li>▪ OTROS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TEJIDOS BLANDOS 90%</li> <li>▪ HUESO 1%</li> <li>▪ OTROS 9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HUESO 62%</li> <li>▪ TEJIDOS BLANDOS 37%</li> <li>▪ OTROS 1%</li> </ul>
GENETICA	<b>TRASLOCACIÓN CROMOSÓMICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EWSR1-FLI1 t(11;22) 85%</li> <li>▪ EWSR1-ERG t(21;22) 10%</li> <li>▪ EWSR1-ETV1 t(7;22) &lt;1%</li> <li>▪ EWSR1-ETV4 t(17;22) &lt;1%</li> <li>▪ EWSR1-FEV t(2;22) &lt;1%</li> <li>▪ FUS-FEV t(2;16) &lt;1%</li> <li>▪ FUS-ERG t(16;21) &lt;1%</li> <li>▪ OTROS (EWSR1-ETV5, TAF15)</li> </ul>	<b>TRASLOCACIÓN CROMOSÓMICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CIC-DUX4 t(4;19) 53%</li> <li>▪ CIC-DUX4 t(10;19) 13 %</li> <li>▪ CIC-FOX01 2.3%</li> <li>▪ CIC-partner desconocido 30%</li> <li>▪ Rearreglo DUX4 2.3%</li> </ul>	<b>INVERSIÓN PARACÉNTRICA CROMOSOMA X</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BCOR-CCNB3 88%</li> <li>▪ BCOR-MAML3 1,5%</li> <li>▪ BCOR-ZC3H7B 1,5%</li> <li>▪ BCOR-partner desconocido 6%</li> </ul>



# RESUMEN ESTUDIO IHQ

	SARCOMA DE EWING	SARCOMA CIC	SARCOMA BCOR
CD99 (membrana)	++	+/-	+/-
NKX 2.2 (nuclear)	++	-	+/-
WT1 (nuclear)	-	++	-
TLE1 (nuclear)	-	-	++
ETV4 (nuclear)	-	++	-
BCOR (nuclear)	-	-	++
CCNB3 (nuclear)	-	-	++
PAX7 (nuclear)	++	-	+/-
FLI1 (nuclear)	++	+/-	+/-
CK/EMA	+/-	+/-	-
S100	-	-	-
DESMINA	-	+/-	-
OTROS	ERG, ENOLASA, CD57, SINAPTOFISINA		SATB2, CICLINA D1, BCL2

# REFERENCIAS

- 1) Ewing Sarcoma, Nature Reviews, Disease primers, 2018, 4:5
- 2) Pathogenesis of Ewing Sarcoma, Journal of Advanced Clinical & Research Insights, vol 2:4, Jul-Aug 2015
- 3) Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCORrearranged-sarcomas). A systematic review. Histology and histopathology · June 2016.
- 4) BCOR–CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children Modern Pathology, 2015, 28, 575–586
- 5) BCOR-CCNB3 (Ewing-like) Sarcoma. A Clinicopathologic Analysis of 10 Cases, In Comparison With Conventional Ewing Sarcoma, Am J Surg Pathol 2014;38:1307–1318.
- 6) Clinicopathologic Diversity of Undifferentiated Sarcoma With BCOR-CCNB3 Fusion. Analysis of 11 Cases With a Reappraisal of the Utility of Immunohistochemistry for BCOR and CCNB3, Am J Surg Pathol Volume 00, 2017.
- 7) Path4Cure\_Presentation\_BCOR\_CCNB3\_May11, 2017.
- 8) Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell Sarcomas, J Cell Physiol. 2018;1–9.
- 9) Important Recently Characterized Non-Ewing Small Round Cell Tumors, Surgical Pathology, 2018.
- 10) Undifferentiated Small Round Cell Sarcoma With t(4;19)(q35;q13.1) *CIC-DUX4* Fusion: A Novel Highly Aggressive Soft Tissue Tumor With Distinctive Histopathology, Am J Surg Pathol 2013





# SARCOMA DE EWING Y SARCOMAS EMERGENTES EWING -LIKE

# GRACIAS

*Dr. Claudio Arce Fricke*

*Unidad de Anatomía Patológica*

*Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna*

*Santiago, Chile.*

*[carce@calvomackenna.cl](mailto:carce@calvomackenna.cl)*

Hospital de Niños  
Dr. Luis Calvo Mackenna  
Hospital Autogestionado de Alta Complejidad Fundado en 1942

