

BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcomas

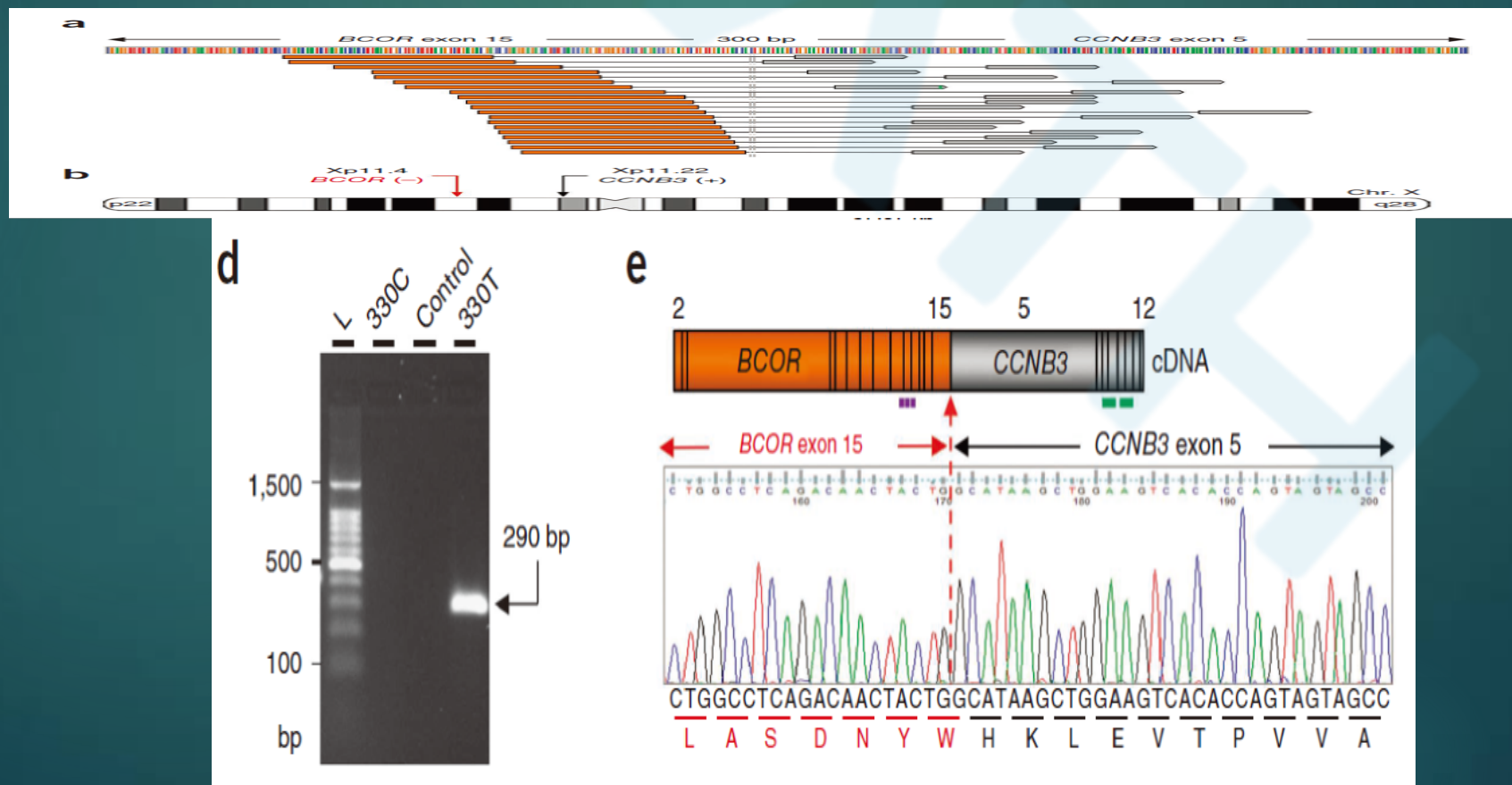
A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases
With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical
Behavior of Other Round Cell Sarcomas

汇报人：宋 征

指导老师：范林妮

BCOR-CCNB3肉瘤（BCS）

- ▶ 最初属于尤文肉瘤（ES）家族
- ▶ 2012年首次提出，X染色体短臂的臂内倒位，导致BCOR-CCNB3融合，引起BCOR、CCNB3过表达
- ▶ 是一组缺乏典型遗传学特征的未分化圆形细胞肉瘤



BCS

- 具有原始圆形细胞和梭形细胞两种形态
- 鉴别诊断
 - ✓ 圆形细胞肉瘤：ES家族
 - ✓ 梭形细胞肉瘤：滑膜肉瘤（SS）和恶性外周神经鞘瘤（MPNST）

BCS

- BCOR基因异常
 - ✓ BCOR-CCNB3融合
 - ✓ BCOR-MAML3融合
 - ✓ BCOR内部串联重复
- 三者在形态学及分子遗传学相似

目的

1. 明确BCS形态学谱和免疫表型
2. 检测BCS治疗相关的病理反应
3. 与其他未分化肉瘤比较预后

材料与amp;方法

- ▶ 来自纪念斯隆-凯特琳癌症中心36例
- ▶ 免疫组化: BCOR、SATB2、cyclin D1、TLE1、Bcl-2、CD99
- ▶ FISH: BCOR-CCNB3
- ▶ RNA测序
- ▶ 反转录PCR
- ▶ 基因表达谱分析
- ▶ 生存分析

结果与讨论

TABLE 1. Clinicopathologic Factors and Follow-up Information in BCS Patients

Case	Age/Sex	Location	Size (cm)	Mitotic Rate (/10 HPFs)	Surgery	Chemotherapy	RT	TNR	Follow-up (mo)	Recurrence and Metastasis (Site)
1	13/Female	Soft palate	3	NA	Yes*	ES	N	100 (IV)	NED (14)	
2	15/Male	Femur	14.5	11	Yes*	ES: VAC-IE, IT	N	100 (IV)	NED (43)	
3	15/Female	Pelvic cavity	10.3	3	Yes†	ES: VAC-IE, IT	Y	95 (III)	NED (76)	
4	9/Male	Sacrum	5	10	Yes*	ES	Y	(III)	NED (26)	
5	13/Male	Femur	15	1	Yes*	OS then ES	N	95 (III)	AWD (60)	R
6	14/Male	Iliac bone	16.3	4	Yes*	ES: VAC-IE, IT	N	60-70 (II)	NED (11)	
7	2/Male	RP/paraspinal	5	18	Yes*	ES: VAC-IE, IT	N	80 (II)	DUC (40)	
8	17/Male	Pubic ramus	NA	25	Yes*	ES VA-IE	N	40 (I)	AWD (54)	M (pancreas, at diagnosis), R Lung nodules
9	14/Male	Foot	NA	3	Yes*	ES	Y	(I)	NA‡	
10	15/Male	Femur	NA	8	Yes*	Regimen unknown	N	NA	NED (31)	
11	17/Male	Calcaneus	15.5	22	Yes†	MTX, Cp	Y	NA	DOD(47)	R, M (lung, pelvis, scapula, thigh)
12	12/Male	Pubic ramus	12	1	Yes	ES	N	—	NED (51)	
13	5/Male	Calcaneus	3.7	4	Yes	ES	Y	—	NED (10)	
14	18/Male	Shoulder	11	16	Yes	ES	Y	—	NED (7)	
15	18/Female	Paraspinal C2-C6	7	3	Yes	I, A, Mesna	Y	—	NED (26)	
16	10/Male	Femur	8.2	10	Yes	I, A	N	—	NED (91)	
17	18/Male	Sacrum	7	NA	Yes	Er, C, Nedaplastin	Y	—	AWD (16)	
18	44/Male	Thigh	14	14	Yes	I, Cp	Y	—	DOD (22)	M (lung)
19	18/Female	Sacrum	5	8	N	ES VAC-IE	Y	—	AWD (113)	R, M (lung, skull base)
20	14/Male	Foot	5	1	Yes	N	N	—	NED (44)	R
21	12/Male	Kidney	13	4	Yes	N	N	—	AWD (15)	R
22	2/Male	Posterior neck	25	11	Yes	N	N	—	AWD (11)	
23	15/Male	Chest wall	NA	6	Yes	N	N	—	NED (21)	
24	19/Male	Pelvic cavity	20	9	Yes	NA	NA	—	NA	
25	21/Male	Chest wall	NA	4	Yes	NA	NA	—	NA	
26	24/Male	Tibia	11.7	15	Yes	NA	NA	—	NA	
27	11/Male	Kidney	27	4	Yes	NA	NA	—	NA	
28	13/Male	Tibia	NA	2	NA	NA	NA	—	NA	
29	15/Male	Leg	10	6	NA	NA	NA	—	NA	
30	15/Male	Elbow (bone)	NA	1	NA	NA	NA	—	NA	
31	16/Male	Tibia	NA	2	NA	NA	NA	—	NA	
32	10/Male	Femur	7.8	NA	NA	NA	NA	—	NA	
33	13/Male	Tibia	NA	4	Biopsied	NA	NA	—	NA‡	
34	15/Male	Iliac bone	NA	13	Biopsied	NA	NA	—	NA‡	
35	16/Male	Calcaneus	NA	3	Biopsied	A, Cp	N	—	NA‡	
36	13/Female	Back/paraspinal	19.6	2	Biopsied	NA	NA	—	NA‡	

结果与讨论

- n=36
- 男性多发 (31/36, 86%)
- 2-44岁, 81%为10-20岁
- 骨 (20, 股骨5, 胫骨4, 骶骨3, 髌骨2, 耻骨支2)
- , 软组织 (14, 躯干7, 四肢4, 头颈3), 肾脏 (2, 唯一的内脏器官)
- 肿瘤大小3-27cm (平均值11.7)

讨论

- 与文献一致: 性别和年龄分布
- 不一致: 好发部位

结果与讨论-形态学

- 圆形细胞为主（28）
 - ✓ 实性、片状无规则排列
 - ✓ 胞浆稀少，核一致，轮廓光滑，染色质细腻，核仁不明显
- 梭形细胞为主（8）
 - ✓ 束状、交错排列，少数旋涡状
 - ✓ 中到高细胞密度，细胞形态单一，核卵圆形，染色质细腻
- 81%具有丰富的毛细血管网
- 半数以上可见不同程度的黏液样基质

结果与讨论-形态学

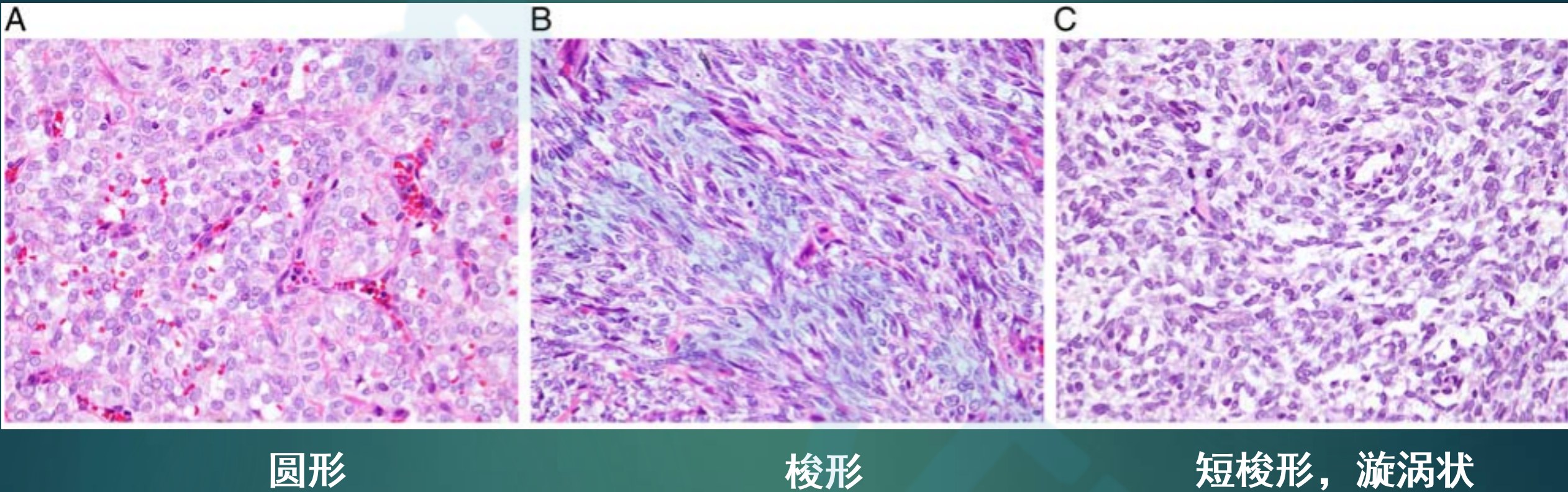


Figure1. BCS组织学表现

结果与讨论-形态学

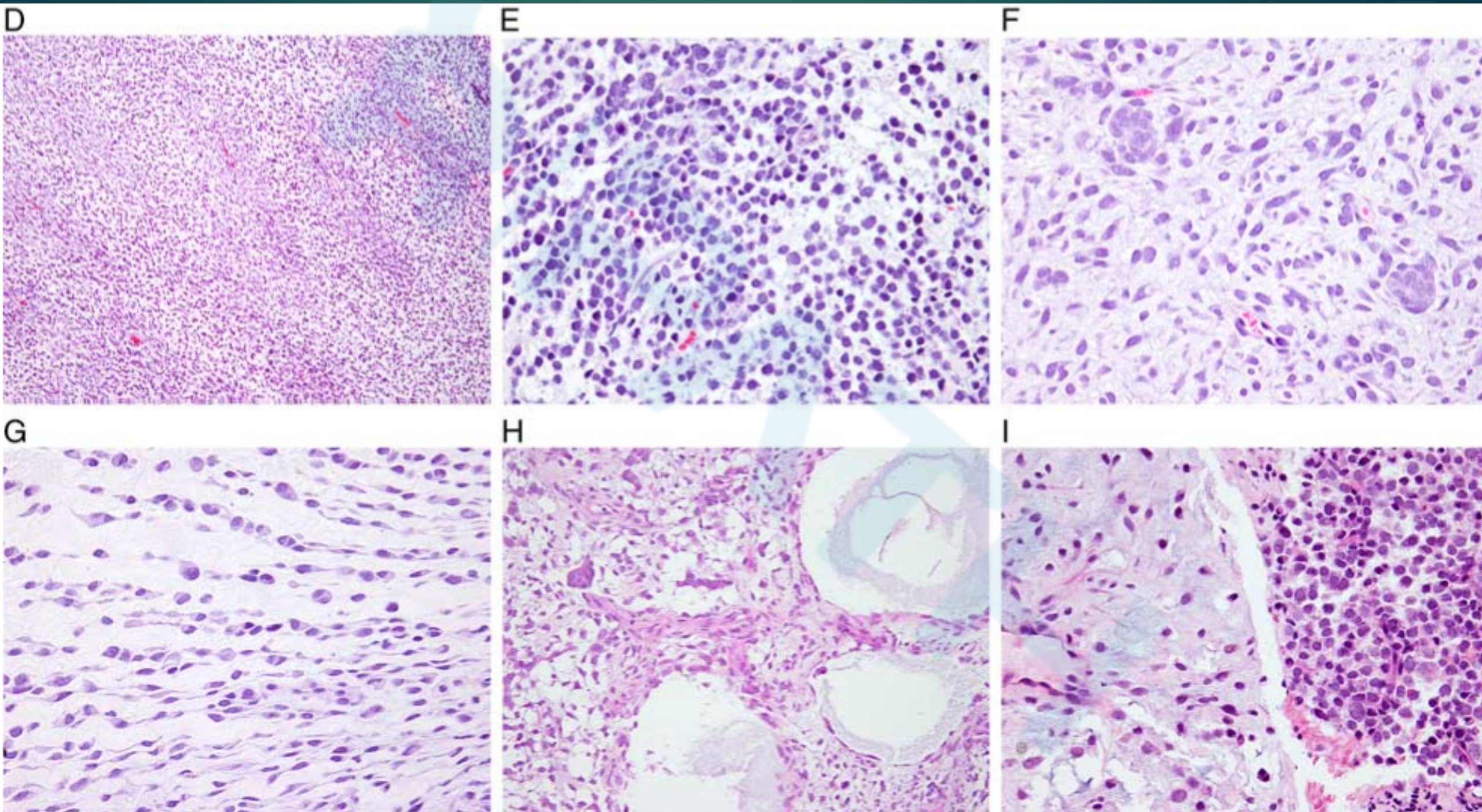


Figure1. BCS组织学表现

- 富于胶原纤维（13）

- ✓ 绳索状胶原纤维束分隔肿瘤细胞
- ✓ 更丰富均质的胶原分布于细胞稀疏区

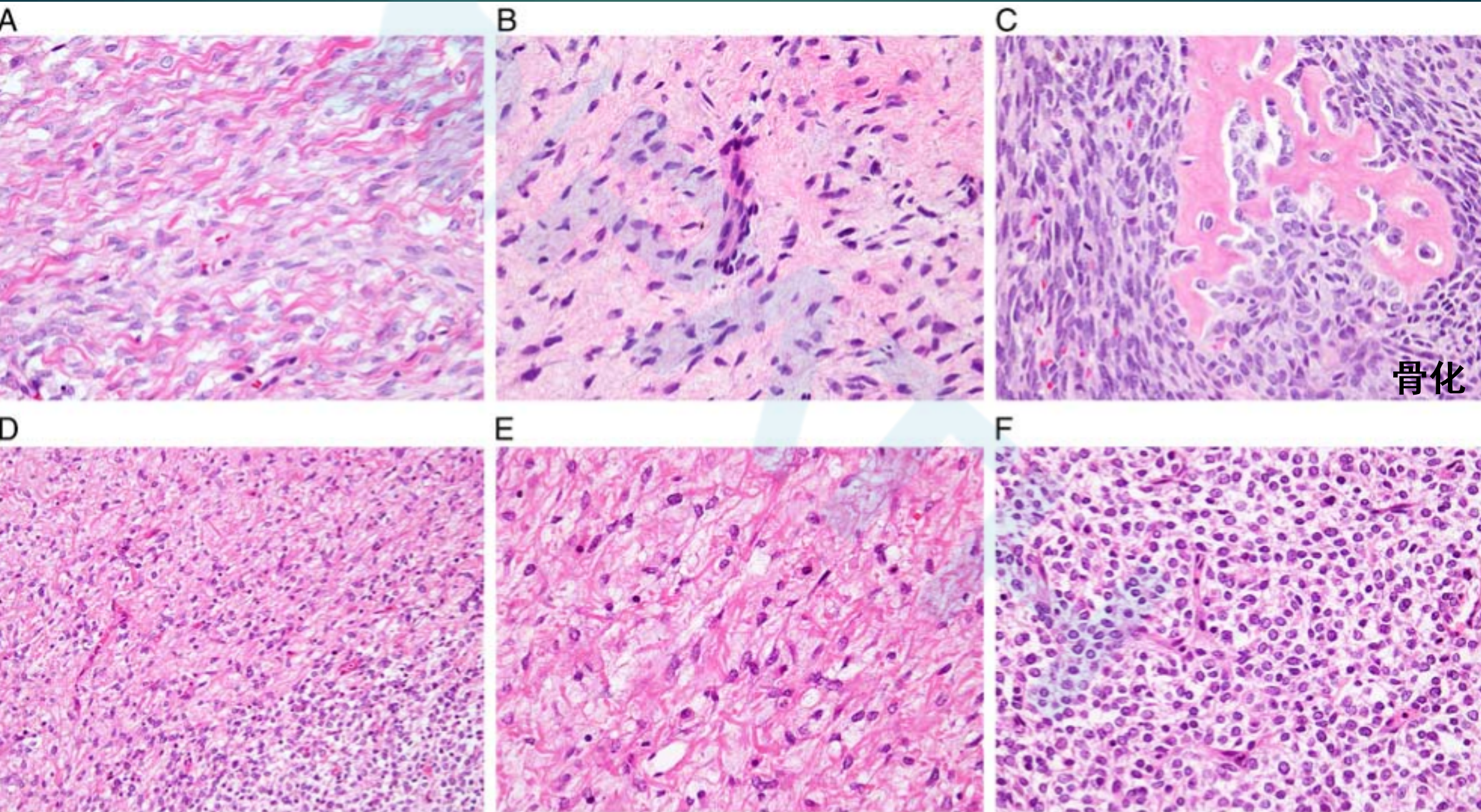


Figure2. BCS少见组织学表现

- 原发

- ✓ 温和的梭形细胞，低到中等细胞密度
- ✓ 粗大、透明变性的胶原纤维

- 复发

- ✓ 圆形细胞为主，小灶梭形细胞
- ✓ 细胞密度高，细胞异型

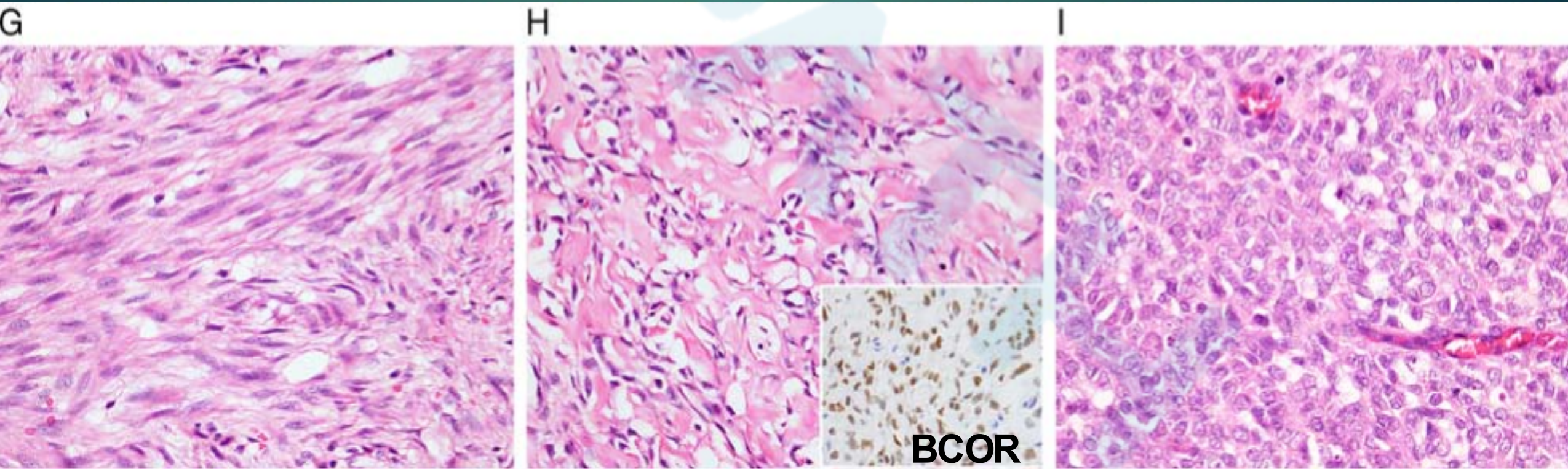


Figure2. BCS少见组织学表现

结果与讨论-形态学

- 最初
 - ✓ 一种典型的圆形细胞肉瘤
- 目前
 - ✓ 圆形，梭形或卵圆形混合
 - ✓ 束状或旋涡状排列
 - ✓ 常出现黏液样基质
 - ✓ 分枝状毛细血管网

结果与讨论-FISH及RNAseq

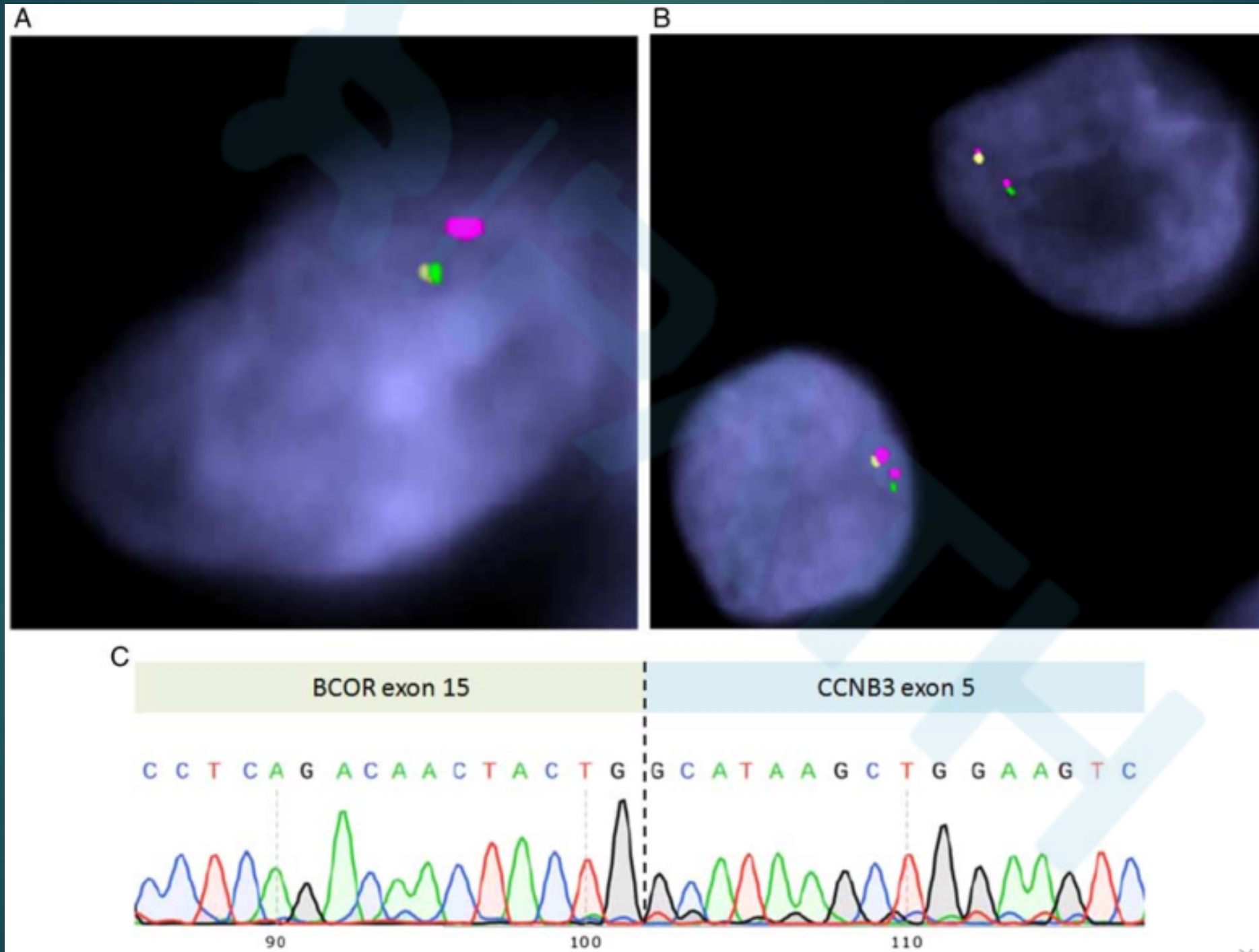


Figure3. BCOR-CCNB3融合的FISH和RT-PCR

结果与讨论-FISH及RNAseq

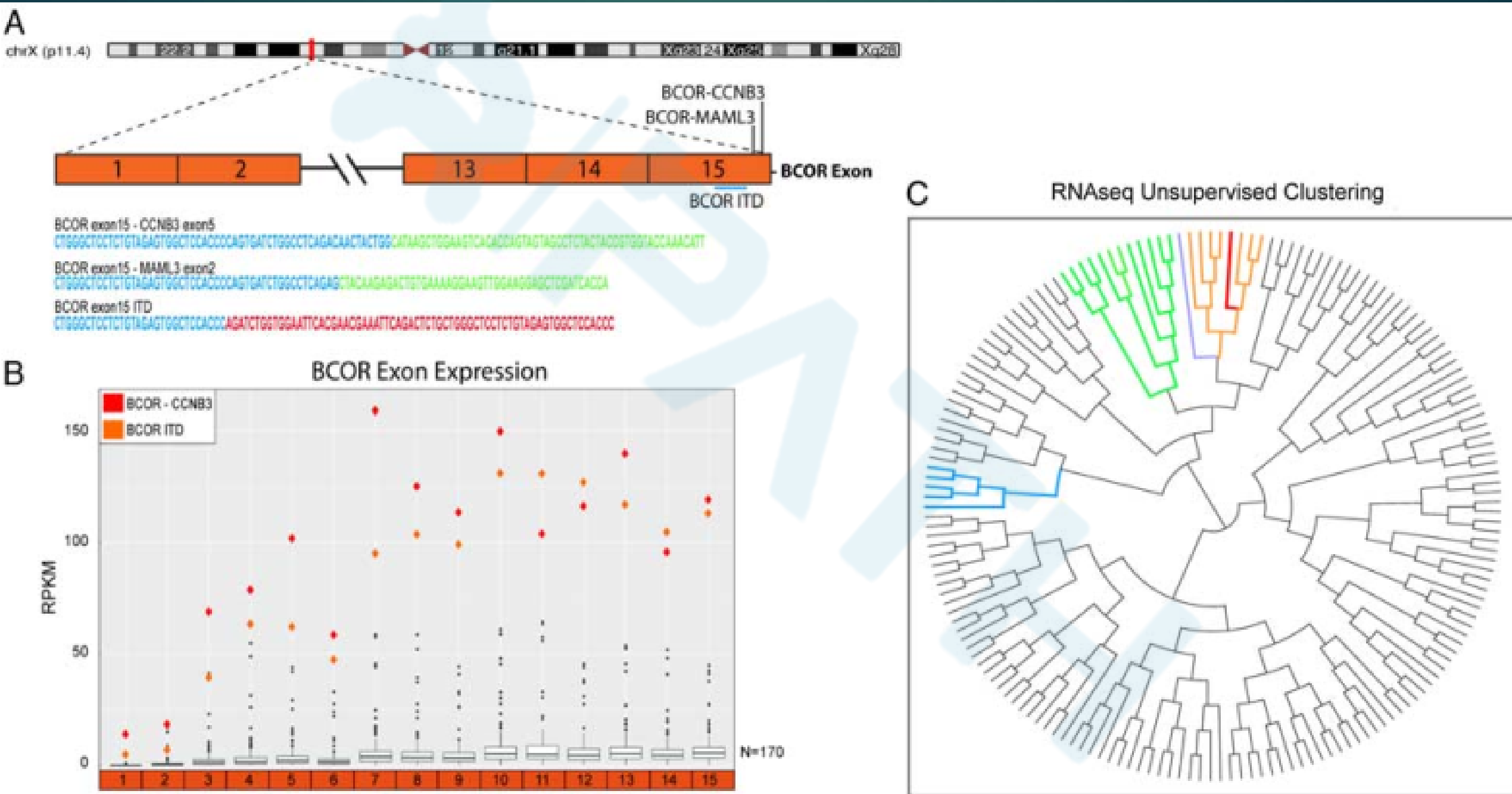


Figure4. BCOR家族肿瘤

结果与讨论：KMT2D-BCOR基因融合

- ▶ 女性，10岁，发生于骨盆软组织，11cm
- ▶ 形态学：圆形、短梭形，束状、旋涡状排列
- ▶ BCOR弥漫强阳，BCOR-CCNB3融合阴性
- ▶ 通过RNA测序，**新发现1例 KMT2D-BCOR基因融合**
- ▶ KMT2D的42号外显子与BCOR的4号外显子
- ▶ 具有多个断裂点
- ▶ BCOR mRNA显著升高
- ▶ 减瘤手术后化疗
- ▶ 二次切除，示>90%化疗反应
- ▶ 两年后局部复发

结果与讨论-FISH及RNAseq

BCOR基因异常病变		
BCOR-CCNB3	肾透明细胞型肉瘤 (CCSK)	尤文样未分化肉瘤
BCOR-MAML3		
BCOR ITD	CCSK、CNS高级别神经上皮肿瘤	
ZC3H7B-BCOR	尤文样未分化肉瘤、 子宫内膜间质肉瘤、骨化性纤维黏液样肿瘤	
BCOR-RARA	急性早幼粒细胞白血病	
BCOR失活性突变	横纹肌肉瘤、造血系统恶性肿瘤	
BCOR胚系突变	OFCD综合征	

结果与讨论-免疫组化

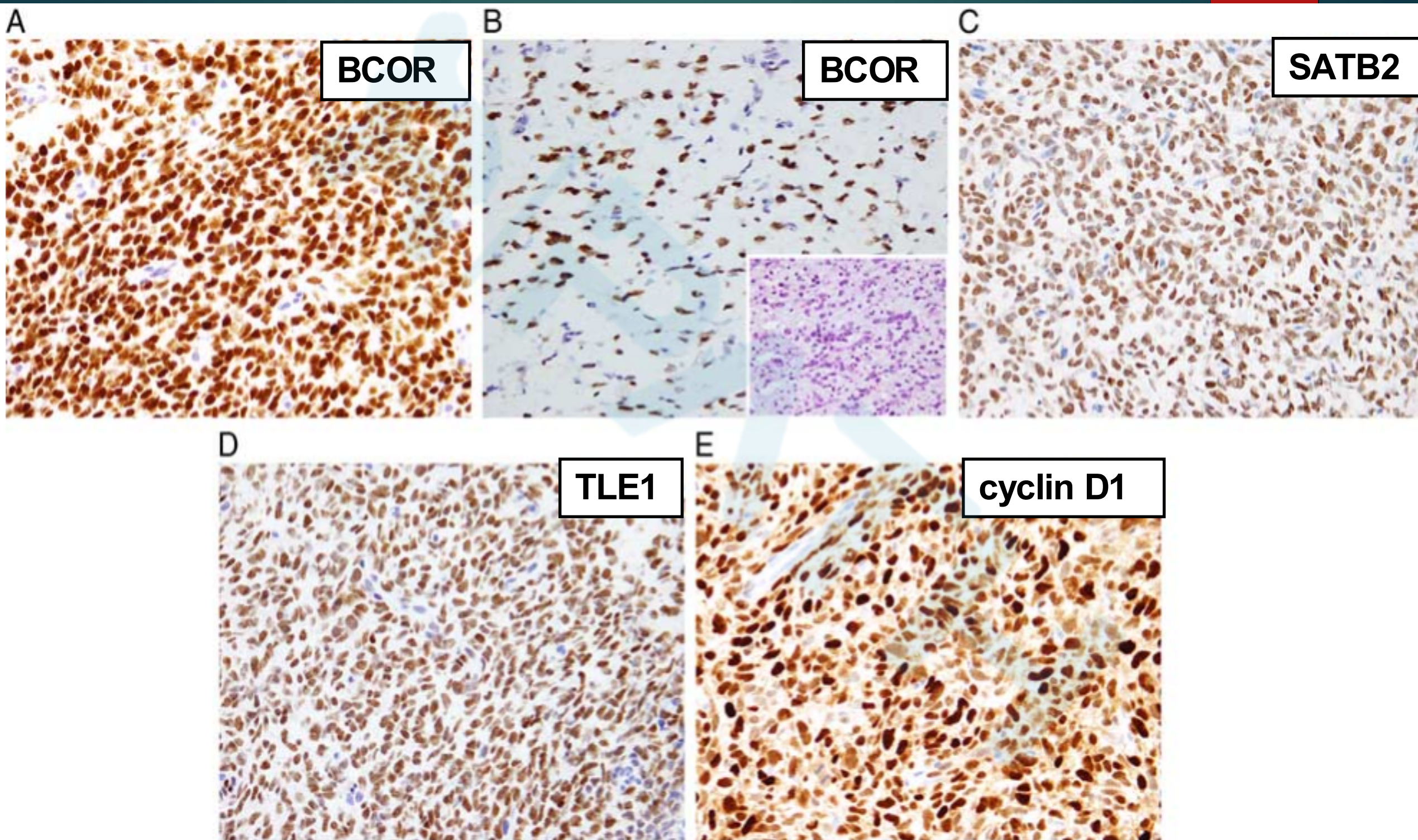


Figure5. BCOR-CCNB3肿瘤的免疫组化

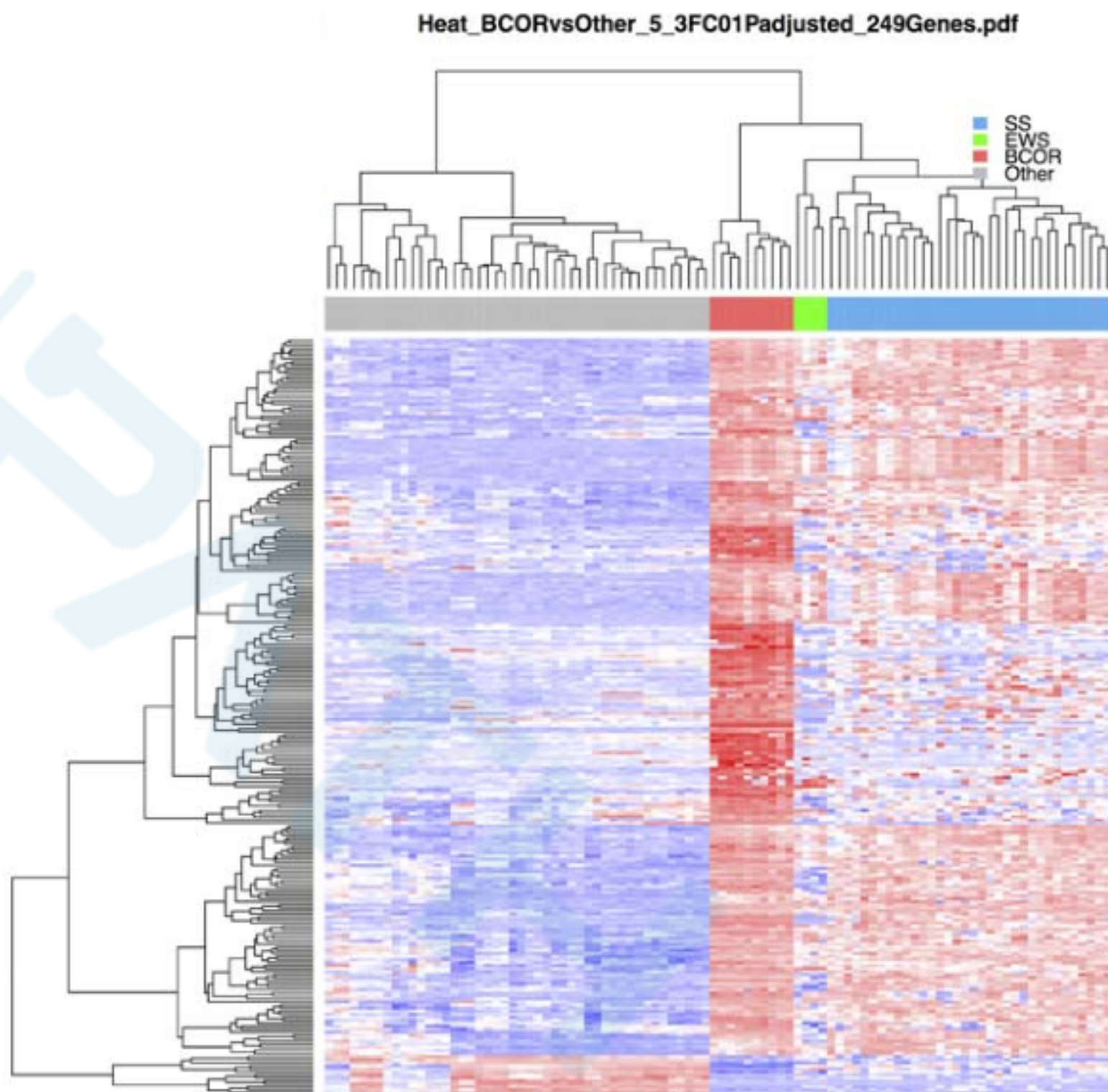
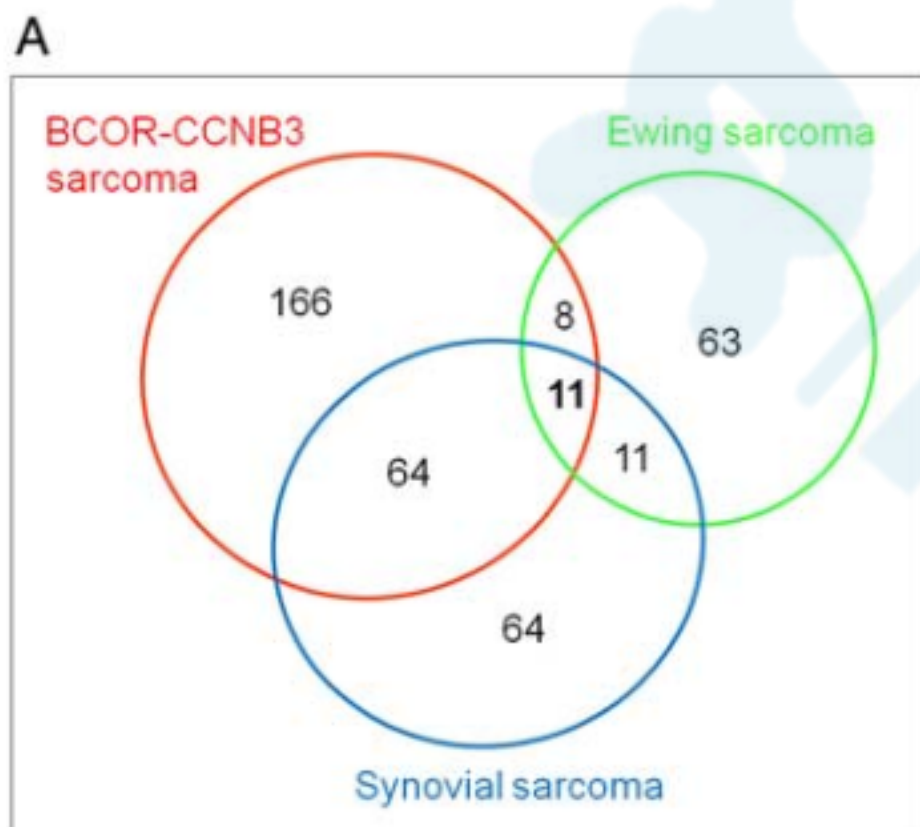


Figure6. BCS、ES和SS

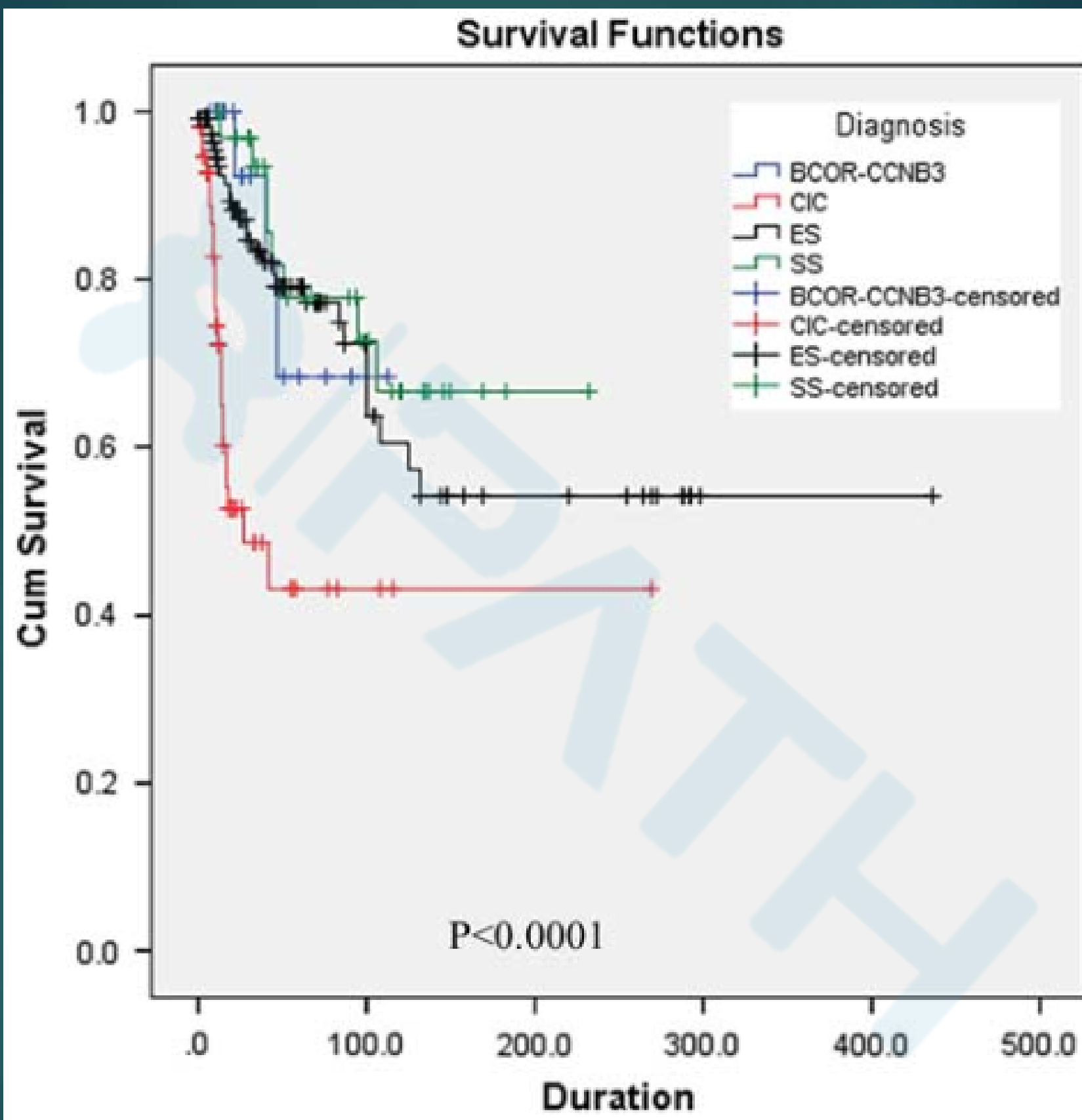


Figure7. BCS、ES、SS和CIC重排肉瘤的总体生存率

讨论-鉴别诊断

疾病	临床特征	形态	免疫组化	分子改变
BCS	男性多发，10-20岁，多发于四肢长骨，疼痛	圆形、梭形，背景富含黏液，丰富的毛细血管网	BCOR弥漫核强阳性，CD99阳性程度不一，可以表达Cyclin D1、TLE1等	BCOR-CCNB3 融合
尤文肉瘤	10-20岁，好发长骨骨干，剧烈疼痛，间歇热和贫血，病理性骨折	细胞形态较一致的圆形细胞，巢团状排列，染色质细腻	CD99弥漫一致的膜阳性	EWSR1基因断裂
滑膜肉瘤	青壮年，四肢深处软组织，疼痛，最初生长缓慢	双相型，圆形、梭形	TLE1	SS18基因断裂
CIC-DUX4融合肉瘤	青年多发，好发于四肢软组织，分叶状生长	圆形，核异型显著，核仁明显，地图状坏死	ETV4 and WT1 CD99局灶浆+	CIC-DUX4 融合

结论

1. BCS与其他BCOR基因改变的肉瘤形态学、免疫组化和分子遗传学相似，且与其他圆形细胞肉瘤明显不同
2. BCS对ES化疗方案敏感
3. BCS预后比CIC重排肉瘤好



Thanks for
your
attention!