

Katri Orte, Jenni Tuominen, Annamari Leino, Paula Lindholm, Milja Holstila, Ija Kohonen, Tarja Niemi, Mirva Söderström ja Markku Kallajoki

Tyypipiirteet ja molekyylipatologinen diagnostiikka

Uudet erilaistumattomat pieni- ja pyöreäsoluiset sarkoomat WHO-luokituksen mukaisesti

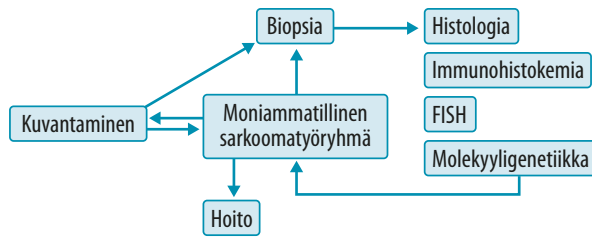
Sarkoomat ovat harvinaisia luiden ja pehmytkudosten pahanlaatuisia kasvaimia, joiden histologinen kuva on moninainen. Pehmytkudossarkoomissa todetaan lähes kolmanneksessa tapauksista uudelleenjärjestymän seurauksena syntynyt fuusiogeneeni, joka selittää kasvaimen patogeneesiä, auttaa diagnostiikassa ja toisinaan ohjaa täsmähoitoa. Molekyylipatologisten menetelmien kehittymisen myötä diagnostiikka tarkentuu ja kasvaintyyppit jakautuvat tarkemmin määriteltäviin alaryhmiin. Uusimmassa WHO:n pehmytkudossarkoinluokituksessa erilaistumattomat pieni- ja pyöreäsoluiset sarkoomat on erotettu omaksi ryhmäkseen. Tämän ryhmän sarkoomilla on tautityyppillinen geneettinen muutos, mutta selkeää erilaistumissuuntaa ei voida osoittaa. Nykyaikainen rinnakkaissekvensointi mahdollistaa sarkoomien ennistä tarkemman analysoinnin, mutta uusi diagnostiikka ei ole mutkatonta.

Sarkoomien diagnostiikka ja luokittelu on muuttunut huomattavasti rinnakkaissekvensointitekniikoiden (next-generation sequencing, NGS) kehittymisen myötä. Kasvaimet eriytyvät pienemmiksi ryhmikseen geneettisten muutosten mukaisesti. Diagnosointia hankaloittaa kasvainten harvinaisuus, sillä vain noin 1 % kaikista pahanlaatuisista kasvaimista on pehmytkudoslähtöisiä.

Viimeisin, vuoden 2020 WHO-luokitus järjestee pehmytkudossarkaimet niiden erilaistumistyyppin mukaisesti, mutta osa kasvaimista ei kuitenkaan ilmennä mitään tyypillistä erilaistumissuuntaa. Aikaisemmassa luokittelussa erilaistumattomien pehmytkudossarkoomien heterogeeninen kasvainryhmä kuvattiin Ewingin sarkoomasta (ES) erillisenä. Uudessa WHO:n luokittelussa erilaistumattomat pienet pyöreäsoluiset sarkoomat kuvataan luussa ja pehmytkudoksessa esiintyvänä kasvainryhmänä, jolle ovat tyypillisiä erityiset geneettiset muutokset, kuten kromosomikatkoksen aiheuttamat geenifuusiot (1,2).

ES on yleisin tämän ryhmän kasvain, mutta CIC-sarkooma (capicua transcriptional repressor, CIC rearranged sarcoma), EWSR1-non-ETS-fuusiosarkooma (round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusions, *erythroblast transformation specific*) ja BCOR-sarkooma (*BCL-6 transcriptional corepressor* -sarkooma, sarcoma with BCOR genetic alterations) kuvataan erillisinä kasvainryhminään, ja niillä on omanlaisensa rakenne, immunofenotyyppi, molekyyli-geneettinen tausta ja kliininen käyttäytyminen.

Historiallisesti kasvaimet on luokiteltu ES:n kaltaisina (Ewing-like) tai translokaationegatiivisina ES:ina. Harvinaisuutensa vuoksi niitä on hoidettu ES:n hoitoprotokollien mukaisesti, ja saavutetut vasteet ovat vaihdelleet (3). Niiden ajatellaan olevan alidiagnosoitu kasvainryhmä, sillä kaikkia diagnostisia työkaluja ei ole käytössä kaikissa laboratorioissa. Nykyluokitus pohjautuu histologian ja immunohistokemian ohella vahvasti kromosomi- ja geenimuutosten tulkintaan, mutta moniammatillista yhteistyötä ja kliinisten tietojen yhdistämistä tarvitaan lo-



KUVA 1. Kun epäillään erilaistumatonta pieni- ja pyöreäsoluista sarkoomaa, ensisijainen tutkimus on kuvantaminen (röntgen- ja magneettikuvaus). Tämän jälkeen potilas ohjataan yliopistosairaalan sarkoomaryhmän käsitteelyyn, jonka perusteella arvioidaan biopsian ottaminen ja muut jatkokuvantamistutkimukset. Patologi tutkii otetun histologisen näytteen ja pyytää tarvittavat molekyylipatologiset jatkotutkimukset, joiden perusteella sarkoomaryhmä ohjaa potilaan oikeaan hoitoon.

pullisen diagnoosin asettamisessa. Tarkentunut diagnostiikka mahdollistaa hoitovasteiden arvioimisen tarkemmin eri kasvaintyyppien osalta ja mahdollistaa uusia hoitomuotoja (3).

Kliininen kuva ja diagnostiikka

Eri-laistumattomat pienisoluiset sarkoomat oireilevat usein paikallisena kipuna tai turvotuksena, joiden taustalla epäillään kuvantamisen perusteella esimerkiksi osteomyeliittiä tai patologista murtumaa (4,5). ES-potilaalla voi olla yleisoireita, kuten kuumetta sekä plasman alkalisien fosfataasin ja laktaattidehydrogenasipitoisuuden suurenemista, mutta nämä liittyvät useammin levinneeseen tautiin. Taudin toteamisvaiheessa etäpesäkkeitä todetaan 25–35 %:lla ES-potilaista.

Kliinisen epäilyn ja primaarikuvantamisen jälkeen moniammatillinen yhteistyö ja sarkoomaryhmäkäsittely ovat diagnostiikan ja hoidon määrääntymisen kulmakiviä: kasvaimen sijaintia, levinneisyyttä ja potilaan ikää sekä kuvantamislöydöksiä verrataan histologisiin ja molekyylipatologisiin löydöksiin, ja tiedot yhdistetään jatkohoidon suunnittelemiseksi sarkoomatyöryhmässä (KUVA 1).

Ennustetekijät. Kasvainten ennustetta kuvaavat parametrit ovat parhaiten tiedossa ES:n osalta. Sen tärkeimpiä ennustetekijöitä ovat levinneisyys toteamisvaiheessa ja hoitovaste solunsalpaajahoidon jälkeen potilaan primaarikasvain pyritään leikkaamaan puhtain resektiomarginaalein. Riittävästä marginaalista ei ole olemassa konsensusta, mutta kasvainkudos tai

kasvaimen reaktiivinen reuna-alue eivät saisi ulottua leikkausmarginaaliin.

Patologin tulee arvioida myös vitaalin kasvainsolukon suhteellinen määrä kasvainalueeseen verrattuna. Hoitovaste on hyvä, jos yli 90 % kasvainsolukosta on kuollutta. Leikkauksen jälkeen solunsalpaajahoidon jatkuu, ja hoidon kokonaisuus on 10–12 kuukautta. Paikallisen ES:n yhteydessä viiden vuoden elossaolo-osuus on 60–75 %, mutta lantion alueen kasvainten osalta huonompi (2).

Kuvantaminen ja histologia. Lapsen luukivun ensisijainen tutkimus on usein magneettikuvaus, jota täydennetään röntgenkuvauksella tai tietokonetomografialla (TT) (6). Kuvantamalla saadaan tietoa kasvaimen koosta, muodosta, sijainnista ja suhteesta ympäröiviin kudoksiin sekä sen metabolisesta aktiivisuudesta ja mahdollisista etäpesäkkeistä. ES:n röntgenkuvassa voidaan nähdä aggressiiviselle luukasvaimelle ominaisia piirteitä, kuten epätarkkarajainen osteolyttinen ja läpäisevä kasvutapa, periosteaalinen reaktio (luun pinnan sipulinkuorimainen rakenne tai uutta subperiosteaalista luuta edustava Codmanin kolmio) sekä kasvainväliaineen mineralisaatio (6).

Kun epäily pahanlaatuisesta kasvaimesta on herännyt, tulisi potilas ohjata kiireellisesti yliopistosairaalan sarkoomatyöryhmän käsitteelyyn (KUVA 1). Vaikka kuvantamislöydös ei kerro tarkkaa diagnoosia, on se avainasemassa hoitopolulla, sillä jatkotutkimuksiin ohjautuminen, kudoksenäytteenotto ja lopullisen leikkauksen laajuus perustuvat hoitoa edeltäneeseen kuvantamislöydökseen.

Eri-laistumattomien pieni- ja pyöreäsoluis-

ten sarkoomien lopullinen diagnoosi perustuu kudoksenäytteeseen. Näytteet otetaan pääasiassa kuvantamishajutusti kaikukuvauksen, TT:n tai magneettikuvauksen avulla. Tämän on osoitettu olevan herkkä ja tarkka menetelmä edustavan näytteen saamiseksi histologiseen tutkimukseen.

Pehmytkudossarkoomissa paksuneulabiopsia aiheuttaa avobiopsioita vähemmän komplikaatioita, mutta paksuneulabiopsian tarkkuus (77 %) on hieman avobiopsiaa (87 %) heikompi (7). Kudoksenäyte kannattaa näiden kasvainten diagnostiikassa ottaa pehmytkudoskomponentista aina kun mahdollista, ja vain luunsisäisistä leesioista on suositeltavaa ottaa luubiopsia (6). Näytteenotossa tulee muistaa, että biopsiareitti on kasvainsolukon mahdollinen leviämisreitti. Leikkausresekaatin tulisi sisältää koko biopsiakanava ja perustua hoitoa edeltäneisiin kuvantamislöydöksiin: ESMO:n (European Society for Medical Oncology) ohjeistuksen mukaisesti kaikki luun ES:n kanssa kontaktissa olleet kudokset tulisi poistaa leikkauksessa (8).

TT:lla, positroniemissio-TT:llä tai -magneettikuvauksella ja koko vartalon magneettikuvauksella kuvannetaan kasvaimen laajempaa leviämistä ja etäpesäkkeitä. Muiden pienisoluisien erilaistumattomien sarkoomien kuvantamislöydöksistä on olemassa vain vähän kirjallisuutta, ja löydökset ovat pääasiassa epäspesifisiä. Pienessä, takautuvaan aineistoon perustuvassa työssä *CIC*-sarkooma oli yleensä tehostuva ja metabolisesti aktiivinen kasvain, joka sisälsi myös nekroottisia alueita. *BCOR::CCNB3*-fuusiokasvain taas oli lyyttinen tai skleroottinen, hyvin verisuonittunut, reaktioltaan aggressiivinen periosteaalinen ja sisälsi usein nekroottisia alueita (9).

Immunohistokemia. Erilaistumattoman pieni- ja pyöreäsoluisen sarkooman histologinen tutkimus vaatii immunohistokemian ohella molekyylipatologisia tekniikoita, minkä vuoksi näytteen riittävyys ja edustavuus ovat oleellisia. Näytteen tulisi olla kasvaimen osalta mahdollisimman edustava, laajat nekroosialueet kasvaimessa saattavat tehdä näytteestä epädiagnostisen. Histologinen kuva on nimensä mukaisesti pienisoluisen, ja kasvainsolut ovat muodoltaan pyöreitä ja niukkasolulimaisia. Kasvainryhmän

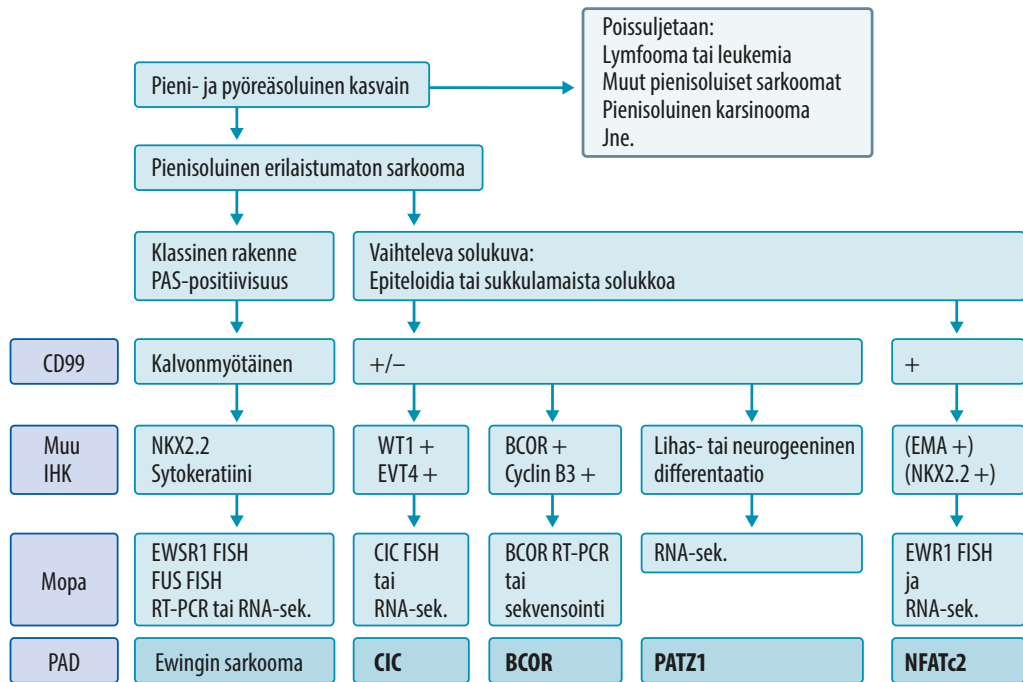
alatyypeillä on morfologisia erityispiirteitä. Immunohistokemialla voidaan sulkea pois muut pienisoluiset niukkasolulimaiset kasvaimet, kuten lymfoomat, pienisoluiset karsinoomat, sarkoomat ja neuroblastooma.

Molekyylipatologiset tutkimukset tukevat erilaistumattomien pieni- ja pyöreäsoluisien sarkoomien diagnostiikkaa olennaisesti. WHO-luokituksen mukaisesti kaikkien ryhmän kasvainten diagnostiikkaan kuuluu suosituksena geneettisen muutoksen molekyylipatologinen varmistaminen. Molekyyli diagnostiikan pääasialliset kohteet, nukleiinihapot (RNA ja DNA), muokkautuvat ja pilkkoutuvat helposti formaliinikäsittelyssä, ja RNA hajoaa nopeasti tuorekudoksessa ilman kiinnitystä.

Näytteen oikealla preanalyttisellä käsitteilyllä voidaan parantaa nukleiinihappojen säilymistä. Useimmat molekyyliprofiloinnin menetelmät on optimoitu parafiiniin valetulle formaliinikiinnitettylle kudokselle, ja formaliinin aiheuttamia virheitä pystytään osin korjaamaan bioinformatiivisin menetelmin. RNA-diagnostiikassa pakastettu tuorenäyte on RNA:n epästabiiliuden vuoksi säilyttänyt asemansa tärkeänä tutkimusmateriaalina. Kudoksen laadun lisäksi on tärkeää huomioida näytteen kasvainsoluosuus (10).

Translokaatioita tutkitaan PCR-menetelmällä tai fluoresenssi in situ -hybridisaatio-tutkimuksella (FISH), kun halutaan osoittaa mahdollinen tunnettu fuusio tai laajemmin rinnakkaissekvensoimalla fuusiogeenin lähetti-RNA:ta. FISH-tutkimuksessa haetaan kohdennetusti geenialueen katkoskohtaa, ja oikein valittuna se on herkkä ja tarkka tutkimus. Joissakin uudelleenjärjestymissä (esimerkiksi *EWSR1::PATZ2*, *CIC*-translokaatio) väärä negatiivinen FISH-löydös on mahdollinen translokaation hienorakenteen vuoksi (11,12). Laajempaa sekvensointia suositellaan tehtäväksi, kun radiologisesti herää epäily ES:n kaltaisesta sarkoomasta, mutta tavalliset menetelmät (FISH ja RT-PCR) ovat negatiivisia.

RNA-sekvensoinnilla voidaan tunnistaa fuusiotranskriptin taustalla olevan uudelleenjärjestymän muodostavat geenit ja niiden katkosalue tavanomaisia menetelmiä laajemmin. RNA-sekvensointi on kuitenkin riippuvainen



KUVA 2. Erilaistumattoman pieni- ja pyöreäsoluisen sarkooman diagnosointi. Patologi toteaa histologisessa tutkimuksessa pieni- ja pyöreäsoluisen kasvaimen, josta ei laajoilla immunohistokemiallisilla (IHK) värjäyksillä voida todeta selkeää erilaistumissuuntaa ja muut kasvaimet suljetaan pois. Ryhmän kasvaintyypeillä on omia suuntaa antavia IHK-sijaismerkkiaineitaan (Muu IHK). Molekyylipatologisilla (Mopa) menetelmillä on kuitenkin tärkeä osansa patologisanatomisen diagnoosin (PAD) varmistamisessa.

BCOR = BCL-6 transcriptional corepressor; CIC = Capicua-transkriptiotekijää koodaava geeni; EMA = epiteelikalvon antigeeni (epitithelial membrane antigen) -proteiini, EVT4 = ETS translocation variant 4 -transkriptiotekijä, ETS = erythroblast transformation variant; EWSR1 = Ewing sarcoma breakpoint region 1 -geeni; FUS = Fused in sarcoma -geeni; NFATC2 = nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 2; NKX2.2 = homeobox-proteiini NKX2.2; PAS = perjodihappo-shiff-värijäys; RT-PCR = reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio; WT1 = Wilmsin kasvain -proteiini

preanalyttisistä tekijöistä, käytetystä sekvensointimenetelmästä ja bioinformatiivisesta sekvenssitiedon analysoinnista. Fuusiogeenit vaikuttavat usein kohdesolun geenien ilmenemiseen, ja tätä kautta fuusiosarkoomille on löydetty kasvainspesifisiä immunohistokemiallisia merkkiaineita, joiden ilmenemisen osoittaminen kasvainsoluissa on diagnostinen, joskin tulkinnanvarainen löydös (KUVA 2).

Genomin alueiden on osoitettu metyloituvan eri tavoin eri kasvaintyypeissä, mitä on hyödynnetty sarkoomien tyypittämässä: metyloitusprofiili erottaa kasvaintyyppit analyysissä omiksi alaryhmikseen (13). Metyloitusprofiilointi ohjaa diagnoosia samalla tavalla metyloituneen kasvainryhmän suuntaan ja voi kertoa mahdollisista avangeenien tai kromosomien kopiolumuutoksista.

Uuden luokituksen mukaiset erilaistumattomat pieni- ja pyöreäsoluiset sarkoomat ja niiden histologiset erityispiirteet

Erilaistumattomat pieni- ja pyöreäsoluiset sarkoomat ovat luussa ja pehmytkudoksessa esiintyvä kasvainryhmä. Kasvaimen synty vain yhden geneettisen muutoksen pohjalta on näissä kasvaimissa tyypillistä, ja esimerkiksi ES:ssa voidaan harvoin osoittaa uudelleenjärjestymän ohella muita geneettisiä muutoksia. Erilaistumattomat pienisoluiset sarkoomat ovat monotonisen solukon muodostamia kasvaimia, ja niiden erilaistumissuuntaa, esimerkiksi lihas- tai hermostodifferentiaatiota, ei voida varmuudella osoittaa tavanomaisin histologisin menetelmin.

Kasvainten ajatellaan saavan alkunsa em-

bryonaalisista mesenkymaalisista kantasoluista. Fuusiogeeni muuntaa solun transkriptiokirjoa aktivoimalla syöpäsolun solutyypillisten super-tehostajien (super enhancer) toimintaa, mikä lisää kohdegeeneinä olevien transkriptiotekijöiden ilmentymistä ja aiheuttaa näin onkogeneenin vain yhden geneettisen muutoksen pohjalta (14).

Ewingin sarkooma (ES) on ryhmän kasvaimista yleisin ja toiseksi yleisin lasten ja nuorten pahanlaatuinen luukasvain. Sitä esiintyy myös pehmytkudoskasvaimena, ja noin 12 % kasvaimista sijaitsee luuston ulkopuolella pehmytkudoksissa (2). Yleisimmän kasvain todetaan pitkien luiden diafyysialueella tai diafyysi-metafyysirajalla, toiseksi yleisin sijainti on lantion luiden alueella. ES määritellään erilaistumattomaksi, CD99-solukalvopositiiviseksi pyöreäsoluiseksi kasvaimeksi, jossa on FET-geeniryhmän (*FUS*, *EWSR1*, *TAF15*) geenin fuusio ETS-transkriptiotekijöitä koodaaviin geeneihin.

Translokaatioista tavallisin (85 %) on t(11;22)(q24;q12), jonka seurauksena syntyy fuusiogeeni koodaa *EWSR1-FLI1*-fuusioproteiinia. Patologi näkee pieniä, pyöreitä, niukkasolulimaisia ja tumiltaan melko säännöllisiä soluja, joissa voidaan (noin 25 %) nähdä keratiinin ilmentymistä. NKX2.2- ja PAX7-värjäyksiä on ehdotettu sijaismerkkiaineiksi ES-diagnostiikassa, mutta ne eivät vaikuta olevan täysin spesifisiä vaan niitä tavataan myös muissa pienissä pyöreäsoluisissa kasvaimissa (15). Diagnostiikka verrattaessa muihin pyöreäsoluisiin kasvaimiin muodostetaan radiologisen kuvan sekä laajempien immunohistokemia- ja molekyylogeneettisten tutkimusten pohjalta (KUVA 2).

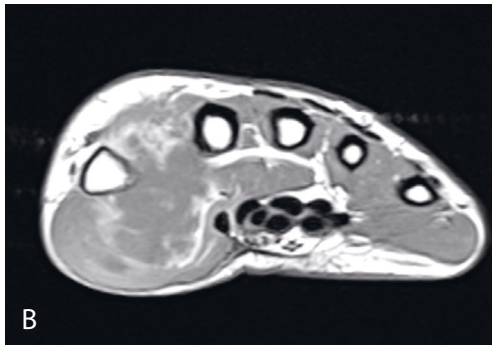
CIC-sarkooma (CIC). Yleisin erilaistumaton pyöreäsoluinen sarkooma, jossa ei tavata *EWSR1*-uudelleenjärjestymää, on histologiselta kvaltaan ES:aa vaihtelevampi CIC-sarkooma, jota esiintyy lähinnä nuorilla aikuisilla (keskimääräinen ilmaantumiskä 30 vuotta, vaihteluväli 6–81 vuotta). Päinvastoin kuin ES, CIC esiintyy lähes aina pehmytkudosmuutoksena raajoissa, vartalon seinämässä ja joskus syvällä vartalon onteloiden alueella. Sitä on kuvattu harvinaisena myös sisäelimissä ja aivoissa (16–18).

Ydinasiat

- ▶ WHO:n vuoden 2020 pehmytosakasvainten luokituksessa kuvatut uudet erilaistumattomat sarkoomat, kuten CIC-sarkooma, ovat harvinaisia mutta todennäköisesti alidiagnosoituja kasvaimia.
- ▶ Fuusiogeenit ovat erityisesti monien sarkoomatyyppien patogeneesin ja tarkan diagnoosin kannalta oleellisia muutoksia.
- ▶ Tarkka luokituksen mukainen diagnostiikka vaatii uusia molekyylipatologisia menetelmiä tavanomaisten menetelmien rinnalle.
- ▶ Luu- tai pehmytkudosarkoomaepäily antaa aiheen viivytyksettömään kuvantamiseen ja kiireelliseen tai lasten ja nuorten tapauksessa päivystykselliseen läheteeseen sarkoomien hoitoon keskittyneeseen yliopistosairaalaan.

CIC-tapauksia on kuvattu kirjallisuudessa hieman yli 200, ja sen ajatellaan olevan alidiagnosoitu kasvainryhmä. Aikaisemmin ES:n kaltaisiin sarkoomiin luokitetulle CIC:lle on tyyppillistä monotonisen mutta hieman vaihtelevan solukon kasvu nodulaarisina rakenteina, joita ympäröivät sidekudosväliseinät ja joihin liittyvät laajat nekroosialueet. Immunohistokemiallinen CD99-värjäytyminen vaihtelee, ja spesifisenä löydöksenä pidetään transkriptiotekijä ETV4 -positiivisuutta.

Molekyylipatologisten menetelmien (FISH ja RNA-sekvensointi) on osoitettu olevan epäherkkiä CIC-diagnostiikassa (12). Yleisin CIC-geenin fuusiopartneri *DUX4* on subtelomeerisellä alueella sijaitseva geeni, jonka sekvenssi saattaa suodattaa pois sekvensointitiedoista toistojaksoluonteensa vuoksi. Siksi RNA-sekvensointituloksiin tulisi suhtautua kriittisesti. FISH-analyysissä huonon herkkyuden syyksi on esitetty pieniä herkkyystason alittavia kryptisiä muutoksia genomissa (12). Viimeisimmässä eurooppalaisessa hoitosuosituksessa CIC suositellaan hoitamaan ES:n kaltaisesti, joskaan vakiintunutta hoitokäytäntöä ei vielä ole (8). Kirjallisuudessa kuvattujen tapausten



KUVA 3. Kasvaimen diagnoosivaiheen magneettikuvauslöydös. T2-painotteisessa rasvasaturoidussa kuvassa (A) pehmytkudoksen kasvain näkyy runsas signaalina ensimmäisen metakarpaaliluun vieressä, luussa on turvotusta. T1-painotteisessa, kontrastiainetehosteisessa kuvassa (B) on lihaksensisäinen kasvain, joka tehostuu epähomogeenisesti kontrastiaineen antamisen jälkeen.

perusteella CIC vastaa huonosti tavanomaisiin hoitoihin, ja sen ennuste on ES:aa vastaava. Kasvain on usein diagnoosivaiheessa metastasoitunut keuhkoihin, ja viiden vuoden elossaoloisuus on noin 17–43 % (metastaattisen ES:n on 20–40 %).

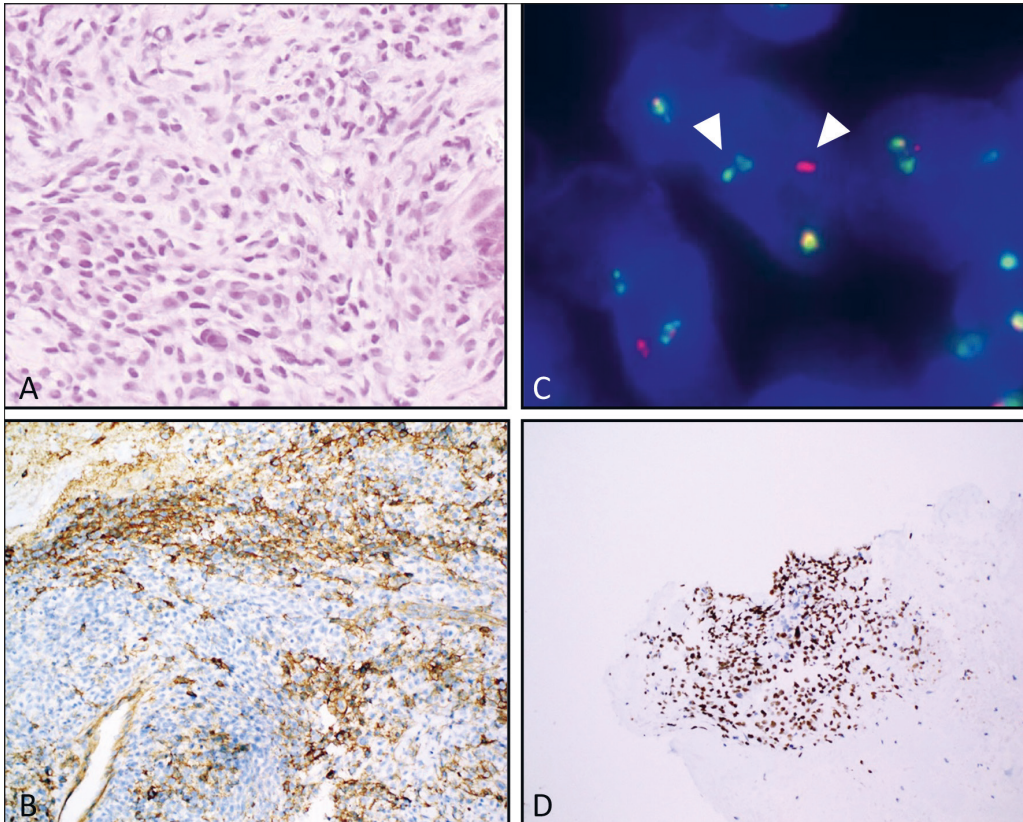
BCOR-sarkooma. *BCOR* koodaa kaikissa soluissa ilmenevää transkriptionaalista säätelijää ja kasvunrajoiteproteiinia, jonka hiljentävä vaikutus estyy geenimuutosten seurauksena ja aiheuttaa pahanlaatuisen transformaation.

BCOR-geenin translokaatioilla ja sisäisillä tandemduplikaatioilla (*BCOR-ITD*) on todettu olevan merkittävä asema useiden erityyppisten syöpien, erityisesti sarkoomien synnyssä, ja ne ovat ajurimutaatioita erilaistumattomien pyöreäsoluisten sarkoomien ohella munuaisen kirkassoluudessa sarkoomassa, osassa endometriaalista stromaalisista sarkoomista ja joissakin keskushermoston kasvaimissa (19).

BCOR-sarkoomista *BCOR::CCNB3*-fuusiokasvaimet esiintyvät yleisimmin luussa, kun taas *BCOR-ITD*-kasvainryhmään kuuluvat kasvaimet esiintyvät pääasiassa pehmytkudoksissa. Vaikka *BCOR*-kasvainten kliininen kuva voi olla hyvin erilainen, ne muodostavat yhtenäisen kasvainryhmän, jonka geeni-ilmentyminen, kasvaimen morfologia ja immunoprofiili ovat yhteneviä ja eroavat ES:sta ja CIC:sta (20).

BCOR-ITD-ryhmän kasvaimia esiintyy lapsilla (yli 90 % alle 20-vuotiailla potilailla), *BCOR*-fuusiokasvaimia taas laajemmin eri ikäryhmissä ja huomattavasti useammin miehillä (6:1). Translokaatioita voidaan selvittää eri menetelmin (FISH, RT-PCR, RNA-sekvensointi). *ITD*-muutosten osoittaminen rinnakkaissekvensoinnilla ei ole aina luotettavaa, sillä pitkät toistojaksot ovat vaikeasti havainnoitavia bioinformatiivisin menetelmin. *BCOR*-geeni kuitenkin ilmenee molemmissa kasvaintyypeissä vahvasti ja *BCOR* on immunohistokemiallisesti todettavissa (21). *BCOR*-fuusiosarkoomat vastaavat hoitoihin ES:n tapaan, ja niiden ennuste vastaa ES:n ennustetta (22). Ennusteellista tietoa *BCOR-ITD*-kasvaimista on kuitenkin vasta vähän.

Muut ryhmän kasvaimet. Erilaistumattomat pieni- ja pyöreäsoluiset sarkoomat ovat hyvin harvinaisia, eikä kaikissa niissä voida osoittaa edellä mainittuja geneettisiä muutoksia. Rinnakkaissekvensointidiagnostiikan myötä uusia geneettisiä muutoksia löydetään, ja kasvaimet luokituvat yhä pienempiin alaryhmiin. FET-ryhmän transkriptiotekijä fuusioituu harvoin muun kuin ETS-ryhmän transkriptiotekijän kanssa, jolloin puhutaan FET-non-ETS-sarkoomista. Kasvainryhmän kasvaimet ovat harvinaisia ja niiden immunohistokemiallinen profiili voi vastata Ewingin sarkoomaa, mutta histologinen kuva on epätypillinen.



KUVA 4. Kasvaimen tavanomaisia ja molekyylipatologisia tutkimuksia: histologinen kuva oli hieman epätyypillinen (A) ja CD99-värjäys (B) vaihteleva. CIC-geenialueen FISH-tutkimuksessa voitiin osoittaa uudelleenjärjestymä (nuolenkärjet, C) ja DUX4 oli positiivinen kasvainsolukossa (D).

WHO:n kasvainluokitus sisältää esimerkkinä EWSR1::PATZ2- ja EWSR1::NFATC2-fuusion sarkoomat, joiden ominaisuuksia on lueteltu **KUVASSA 2** (11,23).

Lopuksi

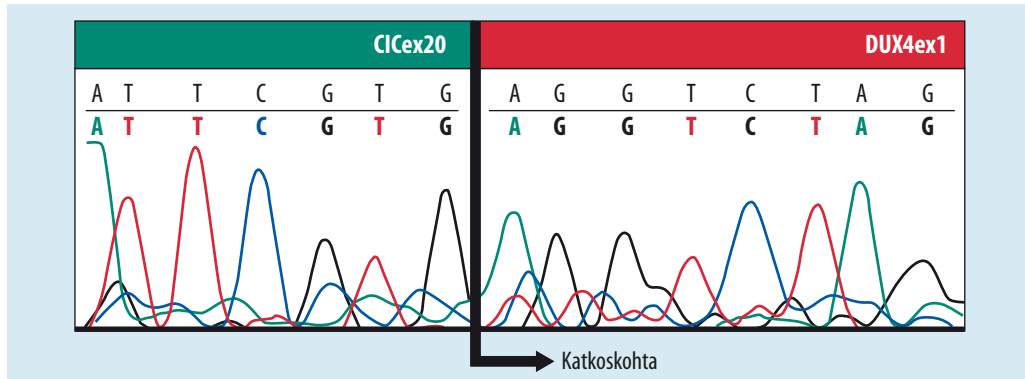
Edellä kuvatut sarkoomat luokiteltiin aiemmin ES:n kaltaisiksi sarkoomiksi, ja niiden hoito vastaa pääpiirteissään edelleen ES:n hoitoa. Uuden luokituksen mukaisten kasvainten hoidon kehittämiseksi myös diagnostiikan tulisi olla ajantasaista, jotta kertyvä tieto olisi tasalaatuista. Modernit diagnostiikan työkalut mahdollistavat sarkoomien tarkemman luokittelamisen, mutta jatkossa oheistuotteena löydetään aikaisemmin kuvaamattomia geneettisiä muutoksia, mikä saattaa monimutkaistaa diagnostiikkaa ja hoitopäätöksiä. ■

Potilastapaus

Hyväkuntoiselle 25-vuotiaalle, perusterveille naiselle oli ilmaantunut viiden kuukauden aikana oikean käden peukalopäkiän (thenar) alueen turvotusta ja ajoittaista kipuilua ilman traumaa. Yleisoireita ei ollut.

Käden röntgenkuvauksessa luurakenne oli säännöllistä, mutta kaikukuvauksessa todettiin pehmytkudoksen 3 cm:n kokoinen kiinteä, kasvainmainen muutos, johon liittyi verenkiertoa. Magneettikuvauksen perusteella ekspansiivinen, pääosin reunoiltaan tehostuva, 3,5 x 3 x 3,5 cm:n kokoinen muutos sijaitsi flexor pollicis longus -jänteen ja ensimmäisen metakarpaaliluun välissä peukalon lyhyen koukistajalihaksen (m. flexor pollicis brevis) alueella.

Muutokseen liittyi septaatiota ja lobulaatiota (**KUVAT 3 A–B**), ja sen ympärillä nähtiin luurakenteiden turvotusta ja vähäistä eroosiota. Magneettikuvauksen perusteella epäiltiin myksoomaa,



KUVA 5. Sanger-sekvensoinnilla voitiin osoittaa fuusiotranskriptin katkoskohta *CIC*-geenin eksonin 20 ja *DUX4*-geenin eksonin 1 välillä.

schwannoamaa tai jätteen jättiluslukasvainta. Kalkuvausohjastusti otetussa biopsiassa havaittiin sukkulasoluisen ja epiteloidin solukon muodostama pahanlaatuisen kasvain, joka oli laajasti nekroottinen. Tumat olivat kulmikkaita ja tumajyväset paikoin kookkaan eosinofiilisiä (KUVA 4 A). Tumissa nähtiin vakuolisoitumista.

Proliferoivien solujen osuutta kuvaava Ki-67-indeksi oli suuri, noin 70 %, ja mitoottista aktiivisuutta todettiin runsaasti. Kasvainsolut olivat vaihtelevan positiivisia CD99- (KUVA 4 B), ALK1-, INI1- ja WT-1-värjäyksissä, mutta CD31-, CD34-, sytokeraatiini-, EMA, panmelanosyytti-, desmiini-, MUC4-, Myf4-, S100-, sileälihasaktiini-, CD45-, CD20-, CD3-, CD68-, myeloperoksidiaasi- ja STAT6-värjäykset olivat negatiivisia. Histologia sopi huonosti erilaistuneeseen sarkoomaan, mutta FISH-tutkimuksessa ei todettu ES:aan tai synoviaalisarkoomaan viittaavia uudelleenjärjestymiä.

Potilaan näytteestä tehty laaja fuusiogeneesiä tunnistava rinnakkaissekvensointitutkimus oli toistetusti negatiivinen. Jatkotutkimuksena FISH-tutkimuksella voitiin kuitenkin osoittaa kasvaimesta *CIC*-geenialueen uudelleenjärjestymä (KUVA 4 C). Myös *DUX4*-värjäys (KUVA 4 D) oli positiivinen, mikä viittasi *CIC*::*DUX4*-uudelleenjärjestymään kasvaimessa. Tämän tiedon valossa raakasekvenssistä saattoi tunnistaa katkenneen *CIC*-geenituotteen. Sille ja *DUX4*:n tavanomaisille katkoskohdille suunniteltiin alukkeet, ja fuusiotranskriptin junktioalueen sekvenssi voitiin tunnistaa Sanger-sekvensoinnilla (KUVA 5). Diagnoosiksi asetettiin *CIC*-uudelleenjärjestynyt sarkooma. Levinneisyystutkimuksessa todettiin kaksi 7 mm:n läpimitaista, etäpesäkkeeksi tulkittua tiivistymää keuhkoissa.

Potilaan hoito aloitettiin paikallisen ES:n tapaan

ISG/SSG III -protokollan mukaisesti esiliitännäissolunsalpaajahoidolla (vinkristiini, adriamysiini, syklofosfamidi, ifosfamidi, aktinomysiini, etoposidi), mutta kun keuhkoetäpesäke-epäily vahvistui, lääkkehoidoksi vaihdettiin primaarisesti levinneen ES:n hoitoprotokolla (24,25). Ennen solunsalpaajahoidon aloittamista peukalopäkiän seudun kasvain oli magneettikuvauksessa kooltaan 6 x 6 x 6,3 cm.

Solunsalpaajahoidon aikana primaarikasvain pieneni ja epäillyt keuhkoetäpesäkkeet hävisivät. Potilaalle tehtiin kämmenen I–III säteiden amputaatio, ison ja pienen monikulmaluun (trapezium ja trapezoideum) ja osan ranteen veneluusta (scaphoideum) poisto sekä rekonstruktio reiden mikrovaskulaarisella ALT-kielekkeellä.

Leikkausnäytteessä hoitovaste todettiin hyväksi (yli 90 % kasvaimesta nekroosissa), ja leikkauksmarginaalit olivat puhtaat. Hyvän histopatologisen hoitovasteen ja riittävän leikkauksmarginaalien vuoksi primaarikasvaimen leikkauksenjälkeistä sädehoitoa ei tarvittu. Potilas sai leikkauksen jälkeen myös intensiivihoidon busulfaani-melfalaaniyhdistelmällä ja autologisen kantasolusiirron. Noin kymmenen viikon kuluttua kantasolusiirrosta annettiin koko keuhkojen sädehoito (15 Gy/10 fraktiota). Seurannassa 27 kuukauden kuluttua onkologisten hoitojen päättymisestä ei ole todettu taudin etenemistä. Vakavia pitkäaikaishaivavaikutuksia ei ole ilmaantunut.

Kuvaamassamme tapauksessa patologia joutui vastakkain kirjallisuudessaakin kuvattujen diagnostisten ongelmien kanssa, mutta eri molekyylipatologisia menetelmiä hyödyntämällä päästiin lopulta diagnoosiin. Potilaan vaste tavanomaiseen ES:n hoitoon oli varsin hyvä, mikä on kirjallisuuden perusteella epätyypillistä mutta potilaan kannalta onnekasta.

KIRJALLISUUTTA

1. Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO classification: what's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol* 2021;45:e1–23.
2. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, toim. Soft tissue and bone tumours. 5. painos. Geneve: OMS 2020.
3. Davis JL, Rudzinski ER. Small round blue cell sarcoma other than Ewing sarcoma: what should an oncologist know? *Curr Treat Options Oncol* 2020;21:90.
4. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:667–74.
5. McCarville MB, Chen JY, Coleman JL, ym. JOURNAL CLUB: distinguishing osteomyelitis from Ewing sarcoma on radiography and MRI. *Am J Roentgenol* 2015;205:640–51.
6. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, ym. Ewing sarcoma—diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10:1685.
7. Birgin E, Yang C, Hetjens S, ym. Core needle biopsy versus incisional biopsy for differentiation of soft-tissue sarcomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2020;126:1917–28.
8. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, ym. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:1520–36.
9. Brady EJ, Hameed M, Tap WD, ym. Imaging features and clinical course of undifferentiated round cell sarcomas with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 translocations. *Skeletal Radiol* 2021;50:521–9.
10. Fassan M. Molecular diagnostics in pathology: time for a next-generation pathologist? *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:313–20.
11. Bridge JA, Sumegi J, Druta M, ym. Clinical, pathological, and genomic features of EWSR1-PATZ1 fusion sarcoma. *Mod Pathol* 2019;32:1593–604.
12. Kao YC, Sung YS, Chen CL, ym. ETV transcriptional upregulation is more reliable than RNA sequencing algorithms and FISH in diagnosing round cell sarcomas with CIC gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer* 2017;56:501–10.
13. Koelsche C, Schrimpf D, Stichel D, ym. Sarcoma classification by DNA methylation profiling. *Nat Commun* 2021;12:498.
14. Tanaka M, Nakamura T. Modeling fusion gene-associated sarcoma: advantages for understanding sarcoma biology and pathology. *Pathol Int* 2021;71:643–54.
15. Machado I, Charville GW, Yoshida A, ym. Does PAX7 and NKX2.2 immunoreactivity in Ewing sarcoma have prognostic significance? *Virchows Arch* 2022;480:909–17.
16. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, ym. Sarcomas with CIC-rearrangements are a distinct pathologic entity with aggressive outcome: a clinicopathologic and molecular study of 115 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41:941–9.
17. Yoshida A, Goto K, Kodaira M, ym. CIC-rearranged sarcomas: a study of 20 cases and comparisons with Ewing sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40:313–23.
18. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, ym. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016;164:1060–72.
19. Astolfi A, Fiore M, Melchionda F, ym. BCOR involvement in cancer. *Epigenomics* 2019;11:835–55.
20. Kao YC, Owosho AA, Sung YS, ym. 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. *Am J Surg Pathol* 2018;42:604–15.
21. Kao YC, Sung YS, Zhang L, ym. BCOR overexpression is a highly sensitive marker in round cell sarcomas with BCOR genetic abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1670–8.
22. Kyriazoglou A, Bagos P. Meta-analysis of BCOR rearranged sarcomas: challenging the therapeutic approach. *Acta Oncol* 2021;60:721–6.
23. Wang GY, Thomas DG, Davis JL, ym. EWSR1-NFATC2 translocation-associated sarcoma clinicopathologic findings in a rare aggressive primary bone or soft tissue tumor. *Am J Surg Pathol* 2019;43:1112–22.
24. Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R, ym. Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 2011;22:1221–7.
25. Luksch R, Tienghi A, Hall KS, ym. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol* 2012;23:2970–6.

KATRI ORTE, LT, patologian erikoislääkäri

ANNAMARI LEINO, LT, patologian erikoistuva lääkäri

MIRVA SÖDERSTRÖM, dosentti, patologian osastonylilääkäri

MARKKU KALLAJOKI, dosentti, patologian erikoislääkäri
Patologia, Tyks, laboratoriot ja Turun yliopisto

JENNI TUOMINEN, väitöskirjatutkija, erikoistuva sairaalasalubiologi

Molekyylihematologian ja -patologian laboratorio, Tyks, laboratoriot ja molekyyliälyketieteen tohtoriohjelma, Turun yliopisto

PAULA LINDHOLM, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
Tyks, syöpätaudit

MILJA HOLSTILA, LT, tuki- ja liikuntaelinradiologi

IA KOHONEN, LT, tuki- ja liikuntaelinradiologi
Tyks, kuvantamisyksikkö

TARJA NIEMI, LL plastiikkakirurgian erikoislääkäri

Tyks, plastiikka- ja yleiskirurgian klinikka

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Katri Orte: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bayer, Amgen, Merck)
Annamari Leino: Ei sidonnaisuuksia

Mirva Söderström: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy), luottamustoimet (Labquality Oy)

Markku Kallajoki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Bayer, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, BMS, Bayer)

Jenni Tuominen: Apuraha (Roche Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche Oy), muut sidonnaisuudet (Aiforia Technologies Oy)

Paula Lindholm: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas)

Milja Holstila: Hankkeet (Radiologian erikoistumiskoulutuksen kehittämistoimikunta)

Ia Kohonen: Ei sidonnaisuuksia

Tarja Niemi: Apuraha (Herantis Pharma)