



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TITULO DE LA TESIS:

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS DEL
SARCOMA DE FUSIÓN BCOR::CCNB3
DETECTADO POR TÉCNICA DE
INMUNOHISTOQUÍMICA CON EL ANTICUERPO
“BCOR”.**

PRESENTA:

DR. JUAN ANTONIO PÉREZ MÉNDEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. CECILIA RIDAURA SANZ



Ciudad de México 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS DEL SARCOMA DE FUSIÓN
BCOR::CCNB3 DETECTADO POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA CON EL
ANTICUERPO “BCOR”.**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. MARIO PÉREZ-PEÑA DÍAZ-CONTI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**DRA. CECILIA RIDAURA SANZ
TUTOR DE TESIS
PROFESOR TITUTAL DEL CURSO DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

ÍNDICE

	Página
LISTA DE TABLAS.....	4
LISTA DE ILUSTRACIONES.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE DEFINICIONES.....	5
DEDICATORIAS.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
I.RESUMEN ESTRUCTURADO.....	8
II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	10
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
IV.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
V. JUSTIFICACIÓN.....	16
VI. OBJETIVOS.....	16
VII. HIPÓTESIS	17
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
IX. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO.....	21
X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
XII. RESULTADOS.....	25
XIII. DISCUSIÓN.....	29
XIV. NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	31
XV. CONCLUSIONES.....	32
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	35
XVII.APÉNDICE I	39

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Diagnóstico diferencial clínico e histológico de los tumores de células redondas pequeñas.....	10
Tabla 2. Cuadro de variables.....	20
Tabla 3. Aspectos anatomoclínicos y características de la inmunoeexpresión del anticuerpo BCOR en los casos estudiados.....	28

LISTA DE ILUSTRACIONES

	Página
Ilustración 1. Representación esquemática de anomalías genéticas BCOR.....	14
Ilustración 2. Fotomicrografías a 40x demostrando la inmunoeexpresión del anticuerpo BCOR en un Sarcoma Renal de Células Claras utilizado como control y en un sarcoma de células redondas indiferenciado (problema).....	26
Ilustración 3. Porcentaje de células con inmunoeexpresión positiva para el anticuerpo BCOR por caso.....	27
Ilustración 4. Localización anatómica de los sarcomas positivos para el anticuerpo BCOR.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **SCPRI:** Sarcoma de células pequeñas y redondas indiferenciado
- **SBC:** Sarcoma BCOR
- **CPR:** Células pequeñas y redondas
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **ITD:** duplicación Interna en tándem
- **EGFR:** Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico

LISTA DE DEFINICIONES

- **Traslocación:** Mutación genética que consiste en el cambio de posición de dos o más nucleótidos en la secuencia del ADN.
- **Reordenamiento/Re-arreglo:** Alteración estructural de un cromosoma que implica normalmente la rotura y/o la reunión de un segmento de material cromosómico, que da lugar a una configuración anormal
- **Inmunofenotipo:** caracterización de células basadas en la expresión de proteínas específicas utilizando marcadores.
- **Inmunoexpresión:** detección y visualización de proteínas específicas en una muestra de tejido utilizando marcadores.

DEDICATORIAS:

A Laura, porque sin importarte dejar todo e iniciar un viaje hacia lo desconocido, decidiste acompañarme, compartirme tu amor, cariño y motivación desde el primer hasta el último día de esta aventura.

A mis padres y hermana, quienes siempre en presencialmente o a la distancia me han brindado su amor, apoyo y cariño incondicionales; siempre estando pendiente, apoyando y celebrando cada paso que he dado para complementar mi realización personal y profesional.

AGRADECIMIENTOS:

A todo el personal del departamento de Patología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, en especial a la Dra. Cecilia Ridaura Sanz, y al Dr. Eduardo López Corella, por contar siempre con su disposición, entrega y acompañamiento durante estos dos años de formación.

A la Dra. Mary Carmen Gutiérrez Gil y al Dr. Mario Pérez-Peña Díaz-Conti, quienes fueron parte fundamental para que tuviera la oportunidad de competir por un lugar en el instituto e iniciarme en el apasionante y sublime mundo de la patología pediátrica.

Al Dr. Armando Gamboa Domínguez, jefe del departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”, y al personal técnico del laboratorio de inmunohistoquímica, por sus amables atenciones y oportuna colaboración en la realización de este proyecto.

I. RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de Tesis	Características anatomoclínicas del Sarcoma de fusión BCOR::CCNB3 detectado por técnica de inmunohistoquímica con el anticuerpo "BCOR".
Autor y tutor	Autor: Dr. Juan Antonio Pérez Méndez Tutor: Dra. Cecilia Ridaura Sanz
Introducción	Los Sarcomas de células pequeñas y redondas indiferenciados (SCPRI), son sarcomas de alto grado morfológicamente compuestos por células pequeñas, redondas a ovoides y parcialmente indiferenciadas. Algunos de estos tumores además de su histología tienen características clínicas que permiten su identificación, pero un grupo importante comparten la misma expresión morfológica y clínica por lo que el diagnóstico diferencial específico no es posible. Dentro de este grupo se encuentra el sarcoma de fusión BCOR::CCNB3 (SBC), que es una entidad genética que inicialmente se clasificó y se trató de manera similar a la familia de tumores del sarcoma de Ewing. Este sarcoma ocurre en niños, más frecuentemente en hueso y su identificación es de gran importancia, debido a que posee características clínicas y de comportamiento que lo difieren del resto de los SCPRI.
Planteamiento del problema	La identificación precisa de los diferentes tipos de SCPRI y en particular los sarcomas de la familia Ewing o " <i>Ewing Like</i> ", representa un problema para la práctica de la patología quirúrgica pediátrica, en virtud de su inespecificidad morfológica por lo que se requiere utilizar métodos auxiliares de apoyo para el diagnóstico histopatológico.
Justificación	La subclasificación histopatológica precisa de un SCPRI permite que la inducción de la quimioterapia específica para los sarcomas con este tipo de fusión sea la más adecuada, ya que ha demostrado tener un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes, incluyendo mejor control local del tumor con quimioterapia sistémica convencional
Objetivo general y específicos	Objetivo general: Identificar la inmunoexpresión del anticuerpo BCOR como auxiliar diagnóstico en sarcomas de células redondas indiferenciados en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Objetivo específico: Describir las características anatomoclínicas del sarcoma BCOR::CCNB3.
Tipo de estudio	Descriptivo, transversal, observacional y retrolectivo.
Criterios de selección y descripción del estudio	Inclusión: Casos con diagnóstico histopatológico de Sarcoma de células redondas indiferenciado y diagnóstico de compatibilidad con sarcoma de Ewing que cuenten con biopsia embebida en parafina en el archivo del servicio de anatomía patológica. Exclusión: casos sin información clínica y casos con bloques de parafina insuficientes o inadecuados para procesamiento de inmunohistoquímica.
Análisis estadístico	Se realizará un resumen estadístico descriptivo variado del fenómeno señalándose las frecuencias y proporciones de las variables.

PALABRAS CLAVE:

*BCOR, Inmunohistoquímica
Sarcoma, células, redondas, indiferenciado
Fusión, BCOR, CCNB3*

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Los sarcomas indiferenciados células pequeñas y redondas de tejidos blandos y hueso (SCPRI), son un grupo heterogéneo de tumores malignos poco frecuentes, en su mayoría de origen mesodérmico, los cuales carecen de una línea bien definida de diferenciación y por lo tanto son poco conocidos y de diagnóstico incierto.

CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES DE CÉLULAS PEQUEÑAS Y REDONDAS			
Diagnóstico	Edad del paciente	Localización	Características histológicas
Rabdomiosarcoma embrionario	Niños jóvenes; pico entre los 3-12 años	Cabeza y cuello, tracto genitourinario, conductos biliares y retroperitoneo	Puede tener rabdomioblastos focales, estroma mixoide edematoso
Rabdomiosarcoma alveolar	Adolescentes y adultos jóvenes; pico 10-25 años	Extremidades, cabeza y cuello, tronco.	Diferenciación rabdomioblastica focal y arquitectura alveolar frecuente
Sarcoma de Ewing	Niños y adultos jóvenes: pico 10-25 años	Esquelético y extraesquelético, incluyendo tejidos blandos profundos, pélvicos y abdominales.	Láminas sólidas a menudo con necrosis.
Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas	Amplio rango de edad, con edad media de presentación de 22 años	Intraabdominal o pélvico	Respuesta desmoplásica estromal y con nidos de CPR
Sarcoma sinovial pobremente diferenciado	Adultos; 30-35 años	Extremidades, a menudo cercano a grandes articulaciones	CPR con necrosis y un índice mitótico elevado
Liposarcoma de células redondas	Adultos; 20-50 años	Tejidos blandos profundos de extremidades	Áreas focales mixoides y diferenciación lipoblástica
Sarcoma indiferenciado de células pequeñas y redondas	Cualquiera, incluyendo niños	Cabeza y cuello, tronco y región parameningea	Células pequeñas azules y redondas sin características específicas
Osteosarcoma de células pequeñas	Pico en niños y adultos jóvenes; 10-20 años	Óseo	Producción focal de osteoide
Condrosarcoma mesenquimal	Cualquiera, con pico 10-30 años	Óseo, tejidos blandos y meninges	Tumor bifásico con células pequeñas, azules y redondas con matriz condroide
Neuroblastoma	Infantes y niños jóvenes: 0-2 años	Glándula suprarrenal y ganglios simpáticos	Matriz neurofibrilar con formación de

			rosetas y diferenciación ganglionar
Tumor melanótico neuroectodérmico de la infancia	Infantes; 0-1 años	Maxilar y mandibular	Tumor bifásico con células pequeñas azules y redondas y células epitelioides grandes y pigmentadas
Leucemia/Linfoma	Cualquiera	Ganglios linfáticos, cabeza y cuello, mediastino, intraabdominal y pulmón	Variable, desde patrón en cielo estrellado, hasta entremezclado con otras células inflamatorias
Carcinoma de células pequeñas	Adultos mayores	Pulmón	Amoldamiento nuclear y cromatina fina
Carcinoma de Células de Merkel	Adultos mayores	Dermis o tejidos blandos subcutáneos de la cara y extremidades	Amoldamiento nuclear y apoptosis

Tabla 1 Diagnóstico diferencial clínico e histológico de los tumores de células redondas pequeñas.

Algunos de los SCPRI tienen expresiones clínico-patológicas que son específicas y permiten fácilmente el diagnóstico con los procedimientos de procesamiento de rutina (*Tabla 1*); Sin embargo, en los sarcomas de fusión la histología puede ser inespecífica y las manifestaciones clínicas muy variadas, lo que ocasiona dificultad diagnóstica, además de que la inmunexpresión de los anticuerpos habitualmente solicitados para el diagnóstico diferencial de los tumores de la familia Ewing suele sobreponerse en los sarcomas de fusión recientemente descritos, por lo que es imperativa la implementación de nuevos anticuerpos más específicos y estudios moleculares para su clasificación precisa. Otra situación de problema diagnóstico ocurre cuando en casos de sospecha la muestra de tejido es muy escasa y no permite una extensa evaluación morfológica; en estos casos es indispensable la utilización de apoyos auxiliares.⁽¹⁾ En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de tumores de tejidos blandos y óseos publicada en 2020, los SCPRI fueron introducidos como un nuevo capítulo o apartado, que incluye el sarcoma de Ewing y otros tres subgrupos de sarcomas: 1) sarcomas de células redondas con fusión EWSR - ETS, 2) sarcomas con reordenamiento de CIC y 3) sarcomas con reordenamiento BCOR::CCNB3 ⁽²⁾.

2.1 Sarcoma con reordenamiento BCOR

El más frecuente dentro de los SCPRI, es el sarcoma con reordenamiento BCOR::CCNB3. Esta entidad recientemente descrita fue inicialmente clasificada y tratada en forma similar al sarcoma de Ewing clásico.⁽³⁾ La frecuencia es menor que la del sarcoma de Ewing. Afecta en forma preferencial a niños, con más del 90 % de los pacientes menores a 20 años, y muestran un predominio del sexo masculino (proporción M: F: 4,5:1).⁽⁴⁾ El dolor (65 %) y la hinchazón (40 %) son los síntomas más comunes.⁽⁵⁾ Es ligeramente más frecuente en huesos que en tejidos blandos (proporción: 1,5:1), con predilección por la pelvis, las extremidades inferiores y la región paraespinal. Las ubicaciones raras incluyen la región de la cabeza y el cuello, los pulmones y los riñones.⁽⁶⁾ Los tumores suelen ser grandes (> 5 a 10 cm), de color gris tostado, lesiones blandas a carnosas, con áreas de necrosis. Las lesiones óseas a menudo muestran destrucción cortical y extensión a los tejidos blandos.⁽⁷⁾

2.2.1 Histopatología

Todos los tumores de la familia BCOR muestran una histología muy similar. Los sarcomas BCOR::CCNB3 generalmente se componen de una proliferación uniforme de células primitivas pequeñas, redondas u ovoides, dispuestas en láminas sólidas o en un patrón de anidamiento vago, rodeadas por una rica red capilar.⁽⁸⁾ Se pueden observar áreas menos celulares con células discohesivas voluminosas o fusiformes dentro de una matriz mixoide prominente rica en vasos ramificados de paredes delgadas con áreas microquísticas. También se ha descrito la disposición de las células en fascículos cortos que recuerdan al sarcoma sinovial pobremente diferenciado, estructuras similares a cordones cortos y en grupos.⁽⁹⁾ Los núcleos tienen cromatina finamente dispersa y los nucléolos son generalmente discretos. La actividad mitótica es variable. Las lesiones metastásicas/recurrentes ocasionalmente muestran núcleos pleomórficos y depósito de osteoide.⁽¹⁰⁾

2.1.2 Inmunohistoquímica

El sarcoma BCOR::CCNB3 muestra una positividad fuerte y difusa del anticuerpo BCOR nuclear que lo distingue del sarcoma de Ewing y es altamente específico ya que solo se expresa también en la mitad de los sarcomas sinoviales. El anticuerpo resulta de una alteración de genes secundaria a la traslocación específica originando proteína aberrante de fusión completa BCOR (gen correpressor transcripcional)::CCNB3 (gen codificador de ciclina B3). Además de esta inmunodepresión característica, la mayoría de los casos también expresan SATB2, TLE-1 y ciclina D1. El sarcoma BCOR::CCNB3 también muestra reactividad a CCNB3, que no se observa en otros tumores de la familia BCOR distinguiéndose de los BCOR-ITD ya que estos últimos son fuerte y difusamente positivos para EGFR. ⁽¹¹⁾ El CD99 es positivo en aproximadamente el 50 %. ⁽¹²⁾.

Como antecedentes sobre el uso de la inmunoeexpresión del anticuerpo BCOR, se encontró en la literatura un estudio de 2021 realizado por Li, Zhang et. Al, con material tomado de los archivos del Departamento de Patología del Hospital Jishuitan de Beijing, Cuarto Colegio Médico de la Universidad de Pekín, donde se analizaron 23 casos de sarcomas de células pequeñas y redondas indiferenciados con reordenamiento negativo de EWSR1 (Sarcomas *Ewing Like*). Los anticuerpos de inmunohistoquímica realizados mostraron inmunoeexpresión de TLE1 (100%), CCNB3 (88%), BCOR (71%). RT-PCR para BCOR-CCNB3 la transcripción de fusión fue positiva en 7 de 8 casos. La quimioterapia preoperatoria resultó en la erradicación de tumores en 5 pacientes después de un seguimiento de 7 a 42 meses.

Los diagnósticos originales en algunos casos se clasificaron erróneamente como Sarcoma de Ewing, sarcoma tipo Ewing, sarcoma sinovial y osteosarcoma de células pequeñas. En esta serie, tres casos fueron diagnosticados originalmente como sarcoma tipo Ewing. En este estudio, tres casos fueron diagnosticados originalmente como osteosarcoma de células pequeñas y recibieron un protocolo

de quimioterapia para osteosarcoma. Por lo tanto, éste estudio demostró que la detección precisa de BCOR Los reordenamientos de genes y otras translocaciones raras son de vital importancia para el manejo adecuado del paciente. ⁽¹³⁾

La inmunohistoquímica BCOR es un marcador muy sensible para identificar sarcomas de células pequeñas y redondas con reordenamiento del gen BCOR ⁽¹⁴⁾, pero otro informe sugirió que BCOR es menos específico que CCNB3 para el diagnóstico del Sarcoma BCOR. ⁽¹⁵⁾

2.1.3 Pronóstico y predicción

Los datos emergentes sugieren que los pacientes con sarcoma BCOR - CCNB3 tienen tasas de supervivencia a 5 años similares a las de los pacientes con sarcoma de Ewing (72–80 %) y también similar respuesta histológica a los regímenes de tratamiento En un estudio reciente. ⁽¹⁶⁾ este tipo de sarcomas ha mostrado una supervivencia general del 34 % a los 5 años (mediana: 26 meses) Una proporción sustancial de pacientes presentan enfermedad metastásica; el sitio metastásico más común es el pulmón, seguido por el hueso, los tejidos blandos y las localizaciones viscerales. ⁽¹⁷⁾

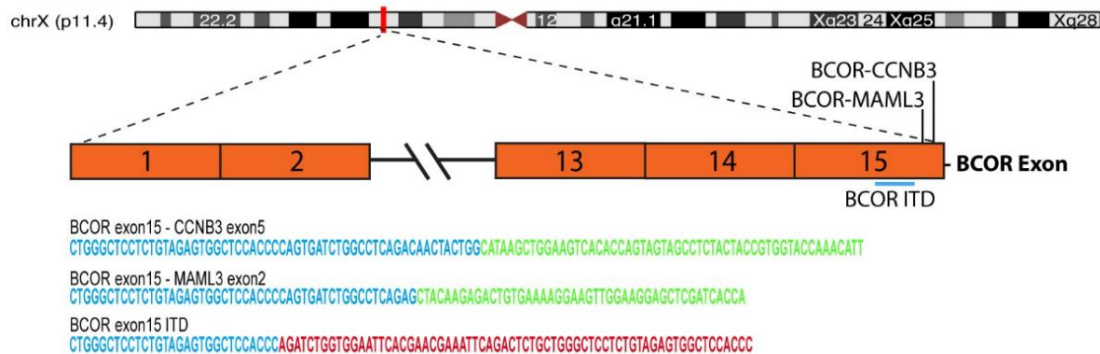


Ilustración 1. Representación esquemática de anomalías genéticas BCOR, incluida la inversión intracromosómica BCOR - CCNB3 más común, la rara fusión intercromosómica BCOR - MAML2 y la duplicación en tándem interna BCOR (BCOR -ITD). Estos tres eventos genéticos involucran el último exón (exón 15) de BCOR y dan como resultado una regulación ascendente constante del ARNm de BCOR y la sobreexpresión de BCOR a nivel de proteína. ⁽⁸⁵⁾

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de su relativa baja frecuencia, los sarcomas de células pequeñas y redondas han interesado a la comunidad científica durante décadas. Por un lado, la histogénesis y el diagnóstico diferencial de estas entidades han sido problemas intrigantes para la patología quirúrgica pediátrica, en particular los sarcomas de la familia Ewing o “*Ewing Like*”, como el sarcoma de fusión BCOR::CCNB3 (SBC), el cual es una entidad genética recientemente definida entre los sarcomas de células redondas indiferenciadas, que inicialmente se clasificó y se trató de manera similar a la familia de tumores del sarcoma de Ewing.⁽¹⁹⁾ En contraste con el sarcoma de Ewing, el SBC, muestra una sobreexpresión constante de BCOR, y la evidencia preliminar sugiere que estos tumores comparten características morfológicas con otros tumores que albergan alteraciones genéticas de BCOR, incluida la duplicación interna en tándem (ITD) de BCOR y BCOR::MAML3.⁽²⁰⁾ Actualmente en la literatura encontrada, no existe registro que se hayan realizado estudios de este tipo en la población pediátrica mexicana. La oportunidad de contar con un marcador específico para su diagnóstico, permite su identificación y así mismo, definir sus características anatomoclínicas. El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de consulta de tumores malignos de difícil pronóstico. La investigación propuesta, contribuirá al conocimiento de esta entidad pediátrica, en especial, a la utilización de nuevos esquemas y protocolos de diagnóstico y tratamiento que requieren estudios con un mayor número de sujetos y con diagnósticos de certeza.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia relativa y las características anatomoclínicas e inmunofenotípicas de los sarcomas de fusión BCOR::CCNB3 en los pacientes diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría ?

V. JUSTIFICACIÓN:

Los sarcomas de células redondas indiferenciados son neoplasias que pueden representar un problema para su diagnóstico y subclasificación precisos, debido a su similitud morfológica, sobreposición de la expresión de anticuerpos de inmunohistoquímica con otros sarcomas de la familia Ewing. El conocimiento de la biogénesis de estos tumores proporcionado por la biología molecular, así como la aparición de nuevas estrategias terapéuticas, ha resultado en una reclasificación de estas neoplasias, requiriendo una correcta y precisa identificación. El diagnóstico del sarcoma de fusión BCOR::CCNB3, se confirma con la sobreexpresión del anticuerpo BCOR con técnica de inmunohistoquímica, ya que esta reacción es equivalente a la demostración de la alteración genética detectada en el estudio molecular que no está disponible en la mayoría de los laboratorios de patología. Adicionalmente, la subclasificación precisa de un SBC permite que la inducción de la quimioterapia específica para los sarcomas con este tipo de fusión sea la más adecuada, ya que ha demostrado tener un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes, incluyendo mejor control local del tumor con quimioterapia sistémica convencional a base de isofosfamida y antraciclina ⁽²¹⁾. Actualmente en la literatura encontrada, no existe registro de que se hayan realizado estudios de este tipo en la población pediátrica mexicana.

VI. OBJETIVOS:

General:

Identificar los sarcomas de células pequeñas y redondas indiferenciados con fusión BCOR utilizando la inmunoeexpresión del anticuerpo BCOR como auxiliar diagnóstico en biopsias de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría

Específico:

Describir las características anatomoclínicas del sarcoma BCOR::CCNB3

VII. HIPÓTESIS

La inmunexpresión del anticuerpo BCOR permitirá la identificación del sarcoma con la fusión BCOR::CCNB3 en el diagnóstico histopatológico diferencial de los sarcomas de células pequeñas y redondas indiferenciados.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS:

Tipo de estudio:

1. Finalidad del estudio: Descriptivo
2. Secuencia temporal: Transversal
3. Control de la asignación de los factores del estudio: Observacional
4. Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos: Retrolectivo.

Población objetivo:

Pacientes con diagnóstico de sarcoma de células redondas indiferenciado o de "compatibilidad" con Sarcoma de Ewing.

Población elegible:

Biopsias de pacientes con diagnóstico de Sarcoma de células redondas indiferenciado atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de cincuenta años.

Criterios de selección:

Inclusión:

1. Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico histopatológico de sarcoma de células redondas indiferenciado que cuenten con biopsia embebida en parafina en el archivo del departamento de patología.

2. Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de compatibilidad con sarcoma de Ewing que cuenten con biopsia embebida en parafina en el archivo del departamento de patología.

Exclusión:

1. Casos que no cuenten con información clínica.
2. Bloques de parafina insuficientes o inadecuados para técnicas de inmunohistoquímica.
3. Casos de consulta extramuros

Procedimiento:

El material histológico de los casos que cumplan con los criterios de inclusión será revisado simultáneamente por dos patólogos para confirmar o excluir el diagnóstico. Se evaluará la calidad de la muestra para estudio de inmunohistoquímica.

Descripción de la técnica de Inmunohistoquímica:

1. Se realizarán cortes con espesor de 3-5 micras de los tejidos embebidos en parafina previamente fijados en formalina y posteriormente, se montarán en portaobjetos electro cargados positivamente.
2. Se secarán al aire durante 2 horas a 58°C.
3. Se desparafinizarán, deshidratarán y rehidratarán los tejidos.
4. Los tejidos se someterán a la recuperación de epítomos inducidos por calor (HIER) usando una solución de recuperación como "ImmunoDNA Retriever" con citrato (BSB 0020-BSB0023) o EDTA (BSB 0030-BSB 0033).
5. Se realizará tratamiento térmico por métodos Tinto retriever o convencional.
6. Después del tratamiento térmico, se transferirán los portaobjetos en immunoDNA Retriever con citrato o EDTA a temperatura ambiente y se dejarán reposar durante 15-20 minutos.

7. Para IHC manual, realice la incubación de anticuerpos a temperatura ambiente. Para métodos IHC automatizados, se realizará la incubación de anticuerpos de acuerdo con el instrumento e instrucciones del fabricante.
8. Se lavarán los portaobjetos con lavador ImmunoDNA o agua desionizada.
9. Se continuará con el protocolo IHC. Lave los portaobjetos entre cada paso con solución de lavado ImmunoDNA.

La técnica se realizó utilizando el anticuerpo para BCOR (clona BSB-128 monoclonal de ratón). (*Ficha técnica del anticuerpo en apéndice I*).

La tinción nuclear de BCOR se calificó semicuantitativamente de acuerdo con el método de “*IHC SCORE*” utilizado en los estudios de Pan H. et al ⁽²²⁾, utilizando los parámetros de puntuación según extensión (0, <25%; 1, 25-49%; 2, 50-75%; 3, >75%) e intensidad de la inmunexpresión (0-ausente; 1-débil; 2-moderada; 3-fuerte) por dos patólogos (CR y JP). Se utilizó una puntuación compuesta “*IHC SCORE*” (rango de puntuación: 0-6) que combinaba la extensión y la intensidad (positiva: ≥ 1 ; débil: <4; moderada: 4-6; fuerte: >6) para cada caso. Los casos con puntajes discordantes fueron adjudicados por consenso.

Variables:

- a) Tumores de hueso y tejidos blandos con diagnóstico histopatológico de sarcoma de células redondas indiferenciado/tumor de células pequeñas y redondas sin otra especificación.
- b) Tumores de hueso y tejidos blandos con diagnóstico histopatológico de “compatibilidad” con sarcoma de Ewing.
- c) Inmunexpresión positiva o negativa del anticuerpo BCOR.
- d) Sexo.
- e) Edad.
- f) Topografía anatómica del tumor.

Cuadro de variables:

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Independiente				
• Tumores de tejidos blandos diagnosticados como “sarcoma de células redondas indiferenciado” en el servicio de anatomía patológica del Instituto Nacional de Pediatría.	Grupo de neoplasias malignas altamente agresivas histológicamente descritas como proliferaciones monótonas de células pequeñas con escaso citoplasma	Sarcoma de células redondas indiferenciados	Biopsia	Dependiente
Dependientes				
Imunoexpresión del anticuerpo BCOR	La presencia de inmunoreacción nuclear de las células neoplásicas.	Negativo: Positivo débil Positivo moderado Positivo intenso	Sistema propuesto: H-Score	Independiente
De Control:				
Edad	Tiempo vivido de una persona	Número de años cumplidos por el paciente	Años	Continua
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Masculino Femenino	Masculino o femenino	Cualitativa Nominal
Topografía del Tumor	Localización anatómica de la neoplasia.	Cabeza y cuello Tronco Extremidades Superiores Extremidades inferiores	Cabeza y cuello Tronco Extremidades Superiores Extremidades inferiores	Cualitativa nominal
Etapas clínicas	Estimación médica interdisciplinaria de la extensión del cáncer.	I, II, III, IV	Etapas	Continua

Tabla 2 Cuadro de variables.

IX. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO:

Se realizará muestreo a conveniencia, realizando un censo de los casos de Sarcoma de células redondas indiferenciado/Tumor de células redondas compatible con Sarcoma de Ewing registrados en el archivo y base de datos del sistema electrónico del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría del año 1972 al año 2022.

Técnica de muestreo:

Es una muestra no probabilística, incluyendo los casos elegibles que cumplan con los criterios de inclusión y no cuenten con ningún criterio de exclusión.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizarán los siguientes pasos para el análisis estadístico:

1. **Recopilación de datos:** Se conformará una base de datos con las variables seleccionadas para el estudio, los cuales incluyen las características anatomoclínicas (edad, sexo, localización del tumor y etapa clínica) de los pacientes diagnosticados con sarcoma BCOR, así como los resultados de las pruebas de inmunohistoquímica utilizadas para detectar el sarcoma BCOR.
2. **Resumen de datos:** Se realizará un resumen descriptivo de los datos recopilados. Según el análisis se podrán incluir medidas de tendencia central (como la media y la mediana) y medidas de dispersión (como la desviación estándar y el rango intercuartílico) para las variables cuantitativas. Para las

variables cualitativas, se presentarán tablas de frecuencia que muestren la distribución de las características anatomoclínicas.

3. **Análisis univariado:** Se realizará un análisis univariado de las variables de interés. Esto implica analizar cada variable por separado para identificar patrones o tendencias, utilizando gráficos, como histogramas o diagramas de barras, para visualizar las distribuciones de las variables cuantitativas, y tablas de contingencia o gráficos de “pastel” para analizar las variables cualitativas.
4. **Análisis bivariado:** Se realizará un análisis bivariado en caso de ser pertinente explorar las posibles relaciones entre las variables, utilizando pruebas estadísticas, como la prueba de Student o el análisis de varianza (ANOVA), para comparar las características anatomoclínicas entre diferentes grupos de pacientes. Se plantea también calcular coeficientes de correlación, como el coeficiente de correlación de Pearson, para evaluar la relación entre variables cuantitativas.
5. **Interpretación de resultados:** Se analizarán e interpretarán los resultados obtenidos en los análisis univariados y bivariados. Se identificarán las características anatomoclínicas más comunes en los pacientes con sarcoma BCOR y cualquier asociación significativa encontrada en el análisis bivariado.

Es importante tener en cuenta que el análisis estadístico específico puede variar dependiendo de la naturaleza de los datos y los resultados obtenidos del compilado final de la base de datos del estudio.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Posterior a revisar la declaración de Helsinki (1964 y su última revisión en el 2013), en su Artículo 8 en el que se habla sobre el derecho del paciente a tomar decisiones informadas y el derecho a su autodeterminación, aunado al Artículo 5 en el que se expresa que el bienestar del paciente debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, así mismo, posterior a revisar la **Norma Oficial Mexicana-004-SSA3-2012**, del expediente clínico en su **apartado 4.2** ⁽²³⁾ sobre el consentimiento informado y Ley general de salud en el su **Artículo 13** en el que se expresa que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar sumado a su **Artículo 16** en el que establece que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice; entendido esto, y así como lo marca esta última Ley se concluye que esta es una investigación sin riesgo ya que será un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, en este estudio no están considerados cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Para el presente estudio no se hará participe al paciente, sólo se utilizarán los informes histopatológicos y los bloques de parafina de estos. Los datos con los cuales se identificará el material serán con el número de quirúrgico asignado, los cuales serán manejados con estricta confidencialidad y será sujeto a los lineamientos de COFEPRIS Y CONBIOÉTICA.

Por último, se revisó la **LEY GENERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE SUJETOS OBLIGADOS**, la cual en su artículo veintidós, inciso IX ⁽²⁴⁾, establece que el responsable del manejo de una base de datos no estará obligado a recabar el consentimiento del titular para el tratamiento

de sus datos personales en caso de ser sometidos a un procedimiento previo de disociación.

XII. RESULTADOS

Características de la población del estudio:

En el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1972 al 31 de diciembre de 2022 se identificaron trece (13) casos en total; Nueve (9) correspondientes a pacientes del sexo masculino y cuatro (4) correspondientes a pacientes del sexo femenino, los cuales presentaron una edad promedio de ocho (8) años cumplidos, con una edad mínima de seis (6) meses y una máxima de diecisiete (17) años cumplidos. Los casos seleccionados fueron cinco (5) con diagnóstico de “compatible con sarcoma de la familia Ewing, uno (1) con diagnóstico de “sarcoma de células redondas indiferenciado”, dos (2) con diagnóstico de “sarcoma de células redondas sugestivo de rhabdiosarcoma”, tres (3) con diagnóstico de “sarcoma de Ewing atípico”, uno (1) con diagnóstico de “sarcoma de células redondas sin otra especificación” y uno (1) con diagnóstico de “sarcoma de Ewing/PNET con comentario sobre la expresión inespecífica de CD99”.

Descripción de los hallazgos del estudio de inmunohistoquímica:

En relación con los resultados obtenidos por la evaluación de la inmunoexpresión del anticuerpo BCOR en los casos de estudio, se obtuvieron los siguientes datos:

- Cuatro (4) casos resultaron positivos y nueve resultaron (9) negativos con un rango de IHC-score de 1 a 6.
- El predominio de la inmunoexpresión del anticuerpo fue de intensidad débil a intensa, mientras que el porcentaje de células neoplásicas positivas en la neoplasia fue de un mínimo de 10% de hasta un máximo de 80%.
- La inmunoexpresión del anticuerpo CD99 de los cuatro casos positivos fue de intensidad débil focal y en parches.

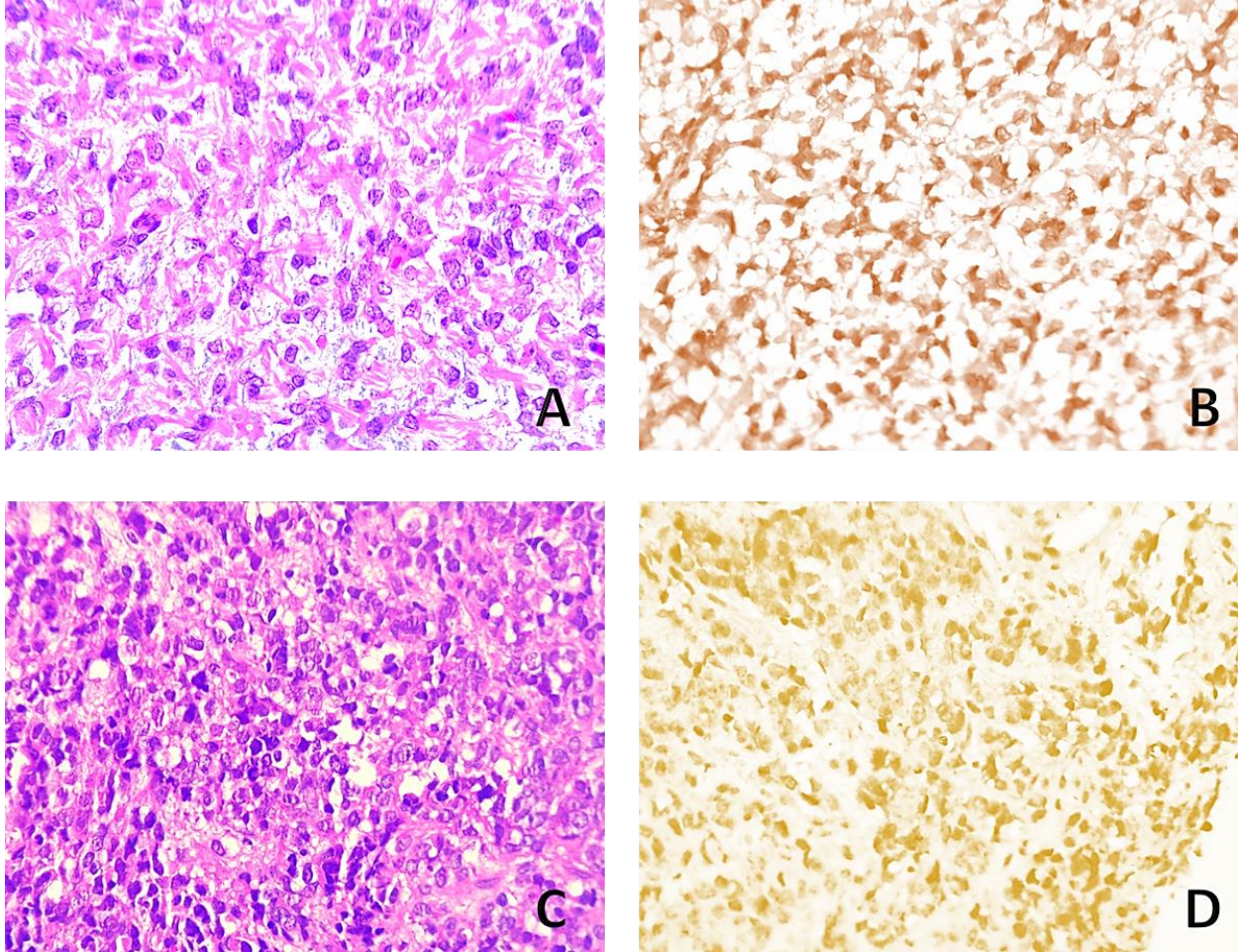


Ilustración 2. Fotomicrografías a 40x demostrando la inmunexpresión del anticuerpo BCOR en un Sarcoma Renal de Células Claras utilizado como control (A y B) y en un sarcoma de células redondas indiferenciado (problema) de los casos de estudio de este protocolo (C y D).

En relación con las características anatomoclínicas de los casos de estudio, se obtuvieron los siguientes datos:

- Dos (2) de los casos positivos tuvieron diagnóstico histopatológico de Sarcoma de Ewing atípico, mientras que los dos restantes se diagnosticaron como Sarcoma de células redondas sin otra especificación y sarcoma de células redondas sugestivo de rhabdomiosarcoma.
- De los casos positivos, tres (3) fueron de pacientes del sexo masculino y uno (1) femenino.

- La edad promedio de los casos positivos fue de 2.1 años al momento del diagnóstico histopatológico.
- La localización de los casos positivos fue predominante en región de cabeza y cuello (parameníngea y maxilar derecho) y el resto en región mediastinal y de miembro pélvico derecho.
- La etapa clínica al momento del diagnóstico de los casos positivos fue de tres casos con pT1 pNx pMx y uno con pT2 pNx pMx según la octava edición de la clasificación AJCC (2018).

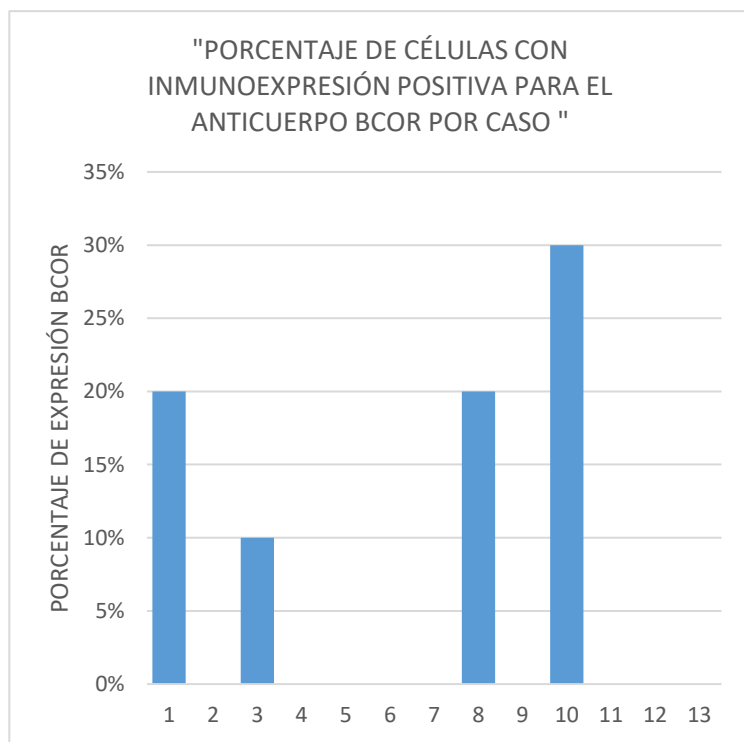


Ilustración 3. Porcentaje de células con inmunexpresión positiva para el anticuerpo BCOR por caso.

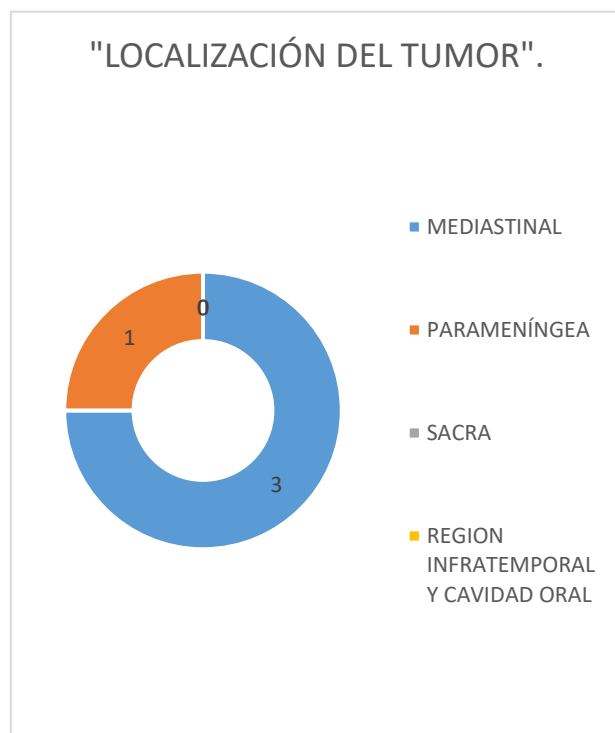


Ilustración 4. Localización anatómica de los sarcomas BCOR positivos.

CASO	EDAD/SEXO	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	ETAPA CLÍNICA (TNM)*	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	INMUNOEXPRESIÓN BCOR / INTENSIDAD / IHC SCORE	PORCENTAJE DE EXPRESIÓN BCOR EN LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS
1	8 meses/F	Parameningea	pT1 Nx Mx	Sarcoma de células redondas sugestivo de rhabdiosarcoma	POSITIVA (DÉBIL) / 3	30%
2	10 años/M	Mediastinal	pT2a Nx Mx	Sarcoma de células redondas sugestivo de rhabdiosarcoma	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
3	6 meses/M	Mediastinal	pT1 Nx Mx	Sarcoma de células redondas	POSITIVA (INTENSA) / 3	10%
4	12 años/M	Infratemporal	pT1 Nx Mx	Sarcoma de células redondas indiferenciado	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
5	13 años/F	Sacroccóigea	pT1 Nx Mx	Compatible con Sarcoma de la familia Ewing	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
6	8 años/F	Mediastinal	pT1 Nx Mx	Compatible con Sarcoma de la familia Ewing	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
7	15 años/F	Pélvica	pT2b Nx Mx	Compatible con Sarcoma de la familia Ewing	NEGATIVA / (AUSENTE) / 0	0%
8	4 años/M	Femoral	pT1 Nx Mx	Sarcoma de Ewing atípico	POSITIVA (INTENSA) / 6	80%
9	12 años/M	Lumbar	pT2 Nx Mx	Sarcoma de Ewing/PNET con CD99 indeterminado	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
10	3 años/M	Maxilar	pT2 Nx M1	Sarcoma de Ewing atípico	POSITIVA (DÉBIL) / 3	30%
11	17 años/M	Intraabdominal	pT2b Nx Mx	Compatible con Sarcoma de la familia Ewing	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
12	3 años/M	Maxilar	pT2 Nx M1	Sarcoma de Ewing atípico	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%
13	6 años/M	Iliaca	pT2 Nx M1	Compatible con Sarcoma de la familia Ewing	NEGATIVA (AUSENTE) / 0	0%

Tabla 3. Factores anatómicos y características de la inmunexpresión del anticuerpo BCOR en los casos estudiados. F: Femenino, M: Masculino. *, * Clasificación AJCC octava edición 2018 para estadificación de tumores.

XIII. DISCUSIÓN

La inmunohistoquímica es una herramienta fundamental en el diagnóstico y caracterización de diversos tipos de cánceres, incluidos los sarcomas. En este estudio, se evaluó la expresión del marcador BCOR en muestras de tejido tumoral de trece pacientes con sarcoma BCOR. Los resultados revelaron una insuficiencia significativa en la inmunoexpresión del BCOR, con cuatro casos que mostraron una inmunoexpresión positiva y nueve casos sin expresión del marcador. Esta heterogeneidad en la inmunoexpresión del BCOR plantea preguntas importantes sobre la biología y el comportamiento de este tipo de sarcoma.

Aunque el tamaño de la muestra es limitado, se observaron casos positivos y negativos en pacientes de diferentes edades y sexos. Esto sugiere que la inmunoexpresión del BCOR no parece estar conectada directamente con estas variables clínicas.

La presencia de inmunoexpresión positiva del BCOR en algunos casos y su ausencia en otros sugiere que puede haber diferentes subtipos o subgrupos de sarcoma BCOR, cada uno con características clínicas y moleculares distintas. Esta observación es relevante, ya que podría tener implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Los casos con inmunoexpresión positiva del BCOR se distribuyeron en diferentes localizaciones, incluyendo regiones parameníngeas, mediastinales y femorales, lo que sugiere una diversidad en la distribución anatómica de este subtipo de sarcoma. Por otro lado, los casos negativos se encontraron en varias localizaciones, como sacrococcígea, pélvica, lumbar, maxilar e intraabdominal, lo que refuerza la idea de una posible heterogeneidad en la presentación clínica y anatómica del sarcoma BCOR.

El diagnóstico histopatológico también se mostró en los casos analizados, con diferentes tipos de sarcoma BCOR, como sarcoma de células redondas sugestivo de rhabdomyosarcoma, sarcoma de células redondas no especificadas y sarcoma de

Ewing atípico. Estas diferencias en el diagnóstico indican que el sarcoma BCOR puede presentar características histopatológicas distintas, lo que podría influir en el comportamiento biológico y el pronóstico de los pacientes.

La inmunexpresión del BCOR puede tener un papel clave en la patogénesis de diferentes subtipos de sarcoma BCOR. Se ha informado que el gen BCOR está involucrado en la regulación de la diferenciación y la muerte celulares, lo que sugiere su importancia en la proliferación de estas neoplasias. La inmunexpresión positiva del BCOR podría estar relacionada con la activación de vías de señalización asociadas con el crecimiento y la supervivencia celular, lo que podría contribuir al desarrollo y progresión del sarcoma. Por otro lado, la ausencia de inmunexpresión del BCOR podría sugerir la participación de mecanismos moleculares diferentes en los casos negativos.

Las sugerencias terapéuticas de la inmunexpresión del BCOR también son dignas de consideración. La identificación de casos con inmunexpresión positiva del BCOR podría permitir la selección de tratamientos más efectivos y específicos, como terapias dirigidas a vías de señalización asociadas con el marcador BCOR. Por otro lado, los casos sin inmunexpresión del BCOR podrían presentar enfoques terapéuticos diferentes. Sin embargo, es importante destacar que la relación entre la inmunexpresión del BCOR y la respuesta al tratamiento necesita ser investigada más a fondo en futuros estudios con muestras más grandes y seguimiento clínico a largo plazo.

Este estudio tiene ciertas limitaciones que deben ser reconocidas. La muestra es relativamente pequeña, lo que puede afectar la representatividad de los resultados y limitar la generalización de las conclusiones. Además, el análisis se centró en la inmunexpresión del BCOR y sus características anatomoclínicas, por lo que se necesitarían estudios moleculares adicionales para comprender completamente las bases genéticas y moleculares de este subtipo de sarcoma.

XIV. NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Correlación con otros marcadores

Dado que la expresión de BCOR no se observa en todos los casos, se podría investigar la alteración de esta inmunexpresión con marcadores tumorales o moleculares para obtener una visión más completa de la biología de estos sarcomas y su posible clasificación.

Estudio de factores pronósticos

Se puede llevar a cabo un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes con sarcoma BCOR, dividiendo a los pacientes en según la expresión de BCOR, para evaluar si existe alguna garantía con la progresión de la enfermedad y el pronóstico clínico.

Caracterización molecular

La ausencia o baja expresión de BCOR en la mayoría de los casos podría sugerir la existencia de subtipos moleculares en el sarcoma BCOR. Una investigación más profunda sobre la caracterización molecular de estos casos podría revelar nuevos aspectos biológicos y terapéuticos relevantes.

Estudios funcionales

Realizar estudios funcionales para comprender el papel de BCOR en la tumorigénesis y el comportamiento del sarcoma BCOR. Estos estudios podrían incluir experimentos in vitro e in vivo para analizar cómo la presencia o ausencia de BCOR afecta la destrucción, invasión y migración de las células tumorales.

XV. CONCLUSIONES

El presente estudio sobre las características anatomoclínicas del sarcoma BCOR, evaluado mediante la inmunohistoquímica con las funciones BCOR, ha proporcionado resultados relevantes y esclarecedores sobre la expresión de este marcador en trece casos de pacientes pediátricos y adolescentes con diferentes tipos de sarcoma.

Se demostró una marcada heterogeneidad en la inmunoexpresión del BCOR entre los casos estudiados. Mientras que algunos casos mostraron una inmunoexpresión positiva del marcador, otros no presentaron expresión detectable. Esto sugiere que la expresión del BCOR puede tener un papel relevante en la patogénesis de subtipos específicos de sarcoma y podría estar influenciada por factores clínicos y patológicos específicos.

La inmunoexpresión del anticuerpo BCOR mostró una asociación con ciertos subtipos histológicos de sarcoma. Los casos positivos para el BCOR estaban principalmente asociados con sarcomas de células redondas sugestivos de rhabdomyosarcoma y sarcoma de Ewing atípico, mientras que los casos negativos se encontraron en sarcomas de la familia Ewing y sarcomas de células redondas indiferenciados. Esta relación sugiere una posible implicación del BCOR en la determinación de la histología tumoral y podría tener implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

La expresión del BCOR podría tener una relevancia clínica significativa en el manejo y tratamiento de sarcoma. Se identificaron casos de sarcoma BCOR positivos en localizaciones críticas, como parameningea y mediastínica, lo que sugiere que este marcador podría ser útil como herramienta para la detección y clasificación de tumores en ubicaciones anatómicas complicadas.

Aunque este estudio no incluye un análisis detallado del pronóstico de los pacientes, la heterogeneidad en la inmunexpresión del BCOR plantea la hipótesis de que este marcador podría estar asociado con diferentes resultados clínicos y pronósticos en pacientes con sarcoma. Futuras investigaciones que analicen la coincidencia entre la expresión del BCOR y la supervivencia y respuesta al tratamiento podrían proporcionar información relevante para el manejo clínico de estos pacientes.

En conclusión, los resultados de este estudio aportan una contribución para proporcionar información valiosa sobre la inmunexpresión del anticuerpo BCOR en casos de pacientes con sarcoma de células redondas indiferenciados o de compatibilidad con Sarcoma de Ewing y destacar con base en los resultados obtenidos, la heterogeneidad en la inmunexpresión de este marcador en diferentes casos con características histopatológicas e inmunofenotípicas heterogéneas y localizaciones tumorales. Estas conclusiones abren nuevas perspectivas de investigación para comprender mejor la biología y el comportamiento de esta enfermedad, lo que podría tener implicaciones importantes en el diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico de los pacientes afectados con sarcoma BCOR. Se necesitan investigaciones adicionales con muestras más grandes y estudios moleculares para validar y ampliar estas conclusiones, lo que podría llevar a cabo mejoras significativas en el manejo clínico y los resultados de los pacientes con esta neoplasia.

Heterogeneidad en la inmunexpresión del BCOR: Los resultados muestran que la inmunexpresión del marcador BCOR en pacientes con sarcoma BCOR es heterogénea. De los trece casos analizados, cinco mostraron una inmunexpresión positiva del BCOR, mientras que ocho casos no expresaron el marcador. Esto puede tener en la expresión del BCOR sugiere que este marcador puede tener un papel relevante en la patogénesis y comportamiento biológico de subtipos específicos de sarcoma.

Diferencias en la localización y diagnóstico histopatológico: Se observaron diferentes localizaciones del tumor entre los casos con inmunexpresión positiva del BCOR, incluyendo regiones parameningeas, mediastinales y femorales. Por otro lado, los casos negativos se encontraron en diversas localizaciones, como sacrococcígea, pélvica, lumbar, maxilar e intraabdominal. Asimismo, se identificaron diagnósticos histopatológicos diversos, que incluyeron sarcoma de células redondas sugestivo de rabdomiosarcoma, sarcoma de células redondas no especificadas y sarcoma de Ewing.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen-Gogo S, Cellier C, Coindre J-M, Mosseri V, Pierron G, Guillemet C, et al. Ewing-like sarcomas with BCOR-CCNB3 fusion transcript: A clinical, radiological and pathological retrospective study from the Société Française des Cancers de L'Enfant: BCOR-CCNB3 Positive Ewing-Like Sarcoma. *Pediatric Blood Cancer* [Internet]. 2014;61(12):2191–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25210>
2. Kao Y-C, Owosho AA, Sung Y-S, Zhang L, Fujisawa Y, Lee J-C, et al. 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* [Internet]. 2018;42(5):604–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000965>
3. Renzi S, Anderson ND, Light N, Gupta A. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 [citado el 15 de junio de 2023];234(6):7999–8007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30257034/>
4. Puls F, Niblett A, Marland G, et al. 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.
5. Alaggio R, Ninfo V, Rosolen A, Coffin CM. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a clinicopathologic report of 6 cases: A clinicopathologic report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2006 [citado el 15 de junio de 2023];30(3):388–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538060/>
6. Kao Y-C, Sung Y-S, Zhang L, Huang S-C, Argani P, Chung CT, et al. Recurrent BCOR internal tandem duplication and YWHAE-NUTM2B fusions in soft tissue undifferentiated round cell sarcoma of infancy: Overlapping genetic features

with clear cell sarcoma of kidney. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016;40(8):1009–20. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/26945340>

7. Weiss SW, Goldblum JR et al. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors* 7th edition. P.1191 Elsevier; 2021.

8. Matsuyama A, Shiba E, Umekita Y, Nosaka K, Kamio T, Yanai H, et al. 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* [Internet]. 2017 [citado el 15 de junio de 2023];41(12):1713–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877060/>

9. Li W-S, Liao I-C, Wen M-C, Lan HH-C, Yu S-C, Huang H-Y. BCOR-CCNB3-positive soft tissue sarcoma with round-cell and spindle-cell histology: a series of four cases highlighting the pitfall of mimicking poorly differentiated synovial sarcoma. *Histopathology* [Internet]. 2016 [citado el 15 de junio de 2023];69(5):792–801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228320/>

10. Puls F, Niblett A, Marland G, Gaston CLL, Douis H, Mangham DC, et al. BCOR-CCNB3 (Ewing-like) sarcoma: A clinicopathologic analysis of 10 cases, in comparison with conventional Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2014 [citado el 15 de junio de 2023];38(10):1307–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24805859/>

11. Cordier F, Lapeire L, Sys G, Van Dorpe J, Creytens D. A challenging case of a poorly differentiated small cell variant of synovial sarcoma with unusual immunophenotype. *Pathology* [Internet]. 2021 [citado el 15 de junio de 2023];53(5):658–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33250193/>

12. Salgado CM, Zin A, Garrido M, Kletskeya I, DeVito R, Reyes-Múgica M, et al. Pediatric soft tissue tumors with BCOR ITD express EGFR but not OLIG2. *Pediatr*

Dev Pathol [Internet]. 2020 [citado el 15 de junio de 2023];23(6):424–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790583/>

13. Li L, Zhang M, Chen S, Sun X, Xu H, Li L, et al. Detection of BCOR gene rearrangement in Ewing-like sarcoma: an important diagnostic tool. *Diagnostic Pathology* [Internet]. 2021;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-021-01114-2>

14. Kao Y-C, Sung Y-S, Zhang L, Jungbluth AA, Huang S-C, Argani P, et al. BCOR Overexpression is a highly sensitive marker in round cell sarcomas with BCOR genetic abnormalities. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016;40(12):1670–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000697>

15. Matsuyama A, Shiba E, Umekita Y, Nosaka K, Kamio T, Yanai H, et al. 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* [Internet]. 2017;41(12):1713–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000934>

16. Lessnick SL, Dei Tos AP, Sorensen PHB, Dileo P, Baker LH, Ferrari S, et al. Small round cell sarcomas. *Semin Oncol* [Internet]. 2009;36(4):338–46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775409001067>

17. Antonescu CR, Kao Y-C, Xu B, Fujisawa Y, Chung C, Fletcher CDM, et al. Undifferentiated round cell sarcoma with BCOR internal tandem duplications (ITD) or YWHAE fusions: a clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol* [Internet]. 2020 [citado el 15 de junio de 2023];33(9):1669–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372022/>

18. #6851 – Blue Books Online [Internet]. Who.int. [citado el 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/Viewer/DisplayImage2?f=6851>
19. Mekheal E, Kania B, Vishwakarma U, Joseph D, Kumar V, Maroules M. A rare case of a peripheral Ewing sarcoma primitive neuroectodermal tumor of pelvic origin. Radiol Case Rep [Internet]. 2023;18(4):1437–41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1930043323000067>
20. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing’s sarcoma family of tumors: current management. Oncologist [Internet]. 2006;11(5):503–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-503>
21. UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 25/04/2023]. Disponible en: www.uptodate.com
22. Pan H, Byers J, Yin H, et al. The utility of TLE1 and BCOR as immunohistochemical markers for angiomatoid fibrous histiocytoma. Int J Clin Exp Pathol. 2023;16(2):32-39. Published 2023 Feb 15.
23. Diario Oficial de la Federación. Secretaría de Salud SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Secretaría de Salud; 2012.
24. Diario Oficial de la Federación. Secretaría General, Ley General de Protección de datos personales en posesión de Sujetos obligados. México: Secretaría de Servicios Parlamentarios; 2017.

XVII. APÉNDICE I



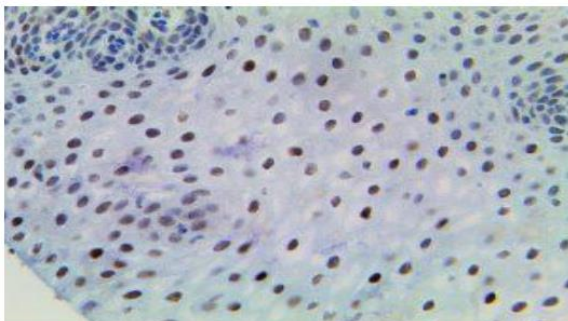
Doc #: PI2370

Version #: 4

BCOR

Clone: BSB-128

Mouse Monoclonal



Inset: IHC of BCOR on a FFPE Cervix Tissue

Intended Use

For In Vitro Diagnostic Use.

This antibody is intended for use in Immunohistochemical applications on formalin-fixed paraffin-embedded tissues (FFPE), frozen tissue sections and cell preparations. Interpretation of results should be performed by a qualified medical professional.

Immunogen

Synthetic peptide corresponding to residues of the N-terminus of the human BCOR protein.

Summary and Explanation

BCOR is located on chromosome X, in the Xp11.4 locus, and derives its name from its function as an interacting corepressor of BCL-6 that enhances BCL-6-mediated transcriptional repression. BCOR is a gene that encodes for an epigenetic regulator involved in the specification of cell differentiation and body structure development. Various BCOR aberrations, represent driver elements of various sarcomas such as Clear Cell Sarcoma of the Kidney, Primitive Mesenchymal Myxoid Tumor of infancy, small round blue cell sarcoma, endometrial stromal sarcoma and histologically heterogeneous CNS neoplasms group with similar genomic methylation patterns known as CNS-HGNET-BCOR. Furthermore, other BCOR alterations (often loss of function mutations) recur in a large variety of Mesenchymal, Epithelial, Neural and Hematological Tumors, suggesting a central role in cancer evolution.

Using next-generation sequencing, an increasing number of novel gene fusions and other abnormalities have emerged recently in the spectrum of EWSR1-negative Small Blue Round Cell Tumors (SBRCTs). A subset of SBRCTs harboring either BCOR gene fusions (BCOR-CCNB3, BCOR-MAML3), BCOR internal tandem duplications (ITD), or YWHAENUTM2B share a transcriptional signature including high BCOR mRNA expression, as well as similar histologic features. Furthermore, other tumors such as Clear Cell Sarcoma of Kidney (CCSK) and Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor of Infancy (PMMTI) also demonstrate BCOR ITDs and high BCOR gene expression. Recent studies have found the IHC of BCOR to be a highly sensitive marker for SBRCTs and CCSKs with BCOR abnormalities and YWHAE rearrangements and can be used as a useful diagnostic marker in these various molecular subsets.

In another study, Strong diffuse nuclear BCOR staining (defined as >95% of tumor cells) was seen in the round cell component of 20 (100%) classic YWHAE-NUTM2 high-grade Endometrial Stromal Sarcomas and the 3 unusual high-grade Endometrial Stromal Sarcomas. It was concluded that BCOR immunohistochemical staining is a highly sensitive marker for YWHAE-NUTM2 high-grade Endometrial Stromal Sarcomas with both classic and unusual morphology and identifies a subset of high-grade Endometrial Stromal Sarcomas

with BCOR alterations, including BCOR rearrangement and internal tandem duplication.

Antibody Type	Mouse Monoclonal	Clone	BSB-128
Isotype	IgG1/K	Reactivity	Paraffin, Frozen
Localization	Nuclear	Species Reactivity	Human
Control	Testis, Cervix, Prostate, Transitional Cell Carcinoma, Angiosarcoma		
Application	Sarcoma & Soft Tissue		

Presentation

Anti-BCOR is a mouse monoclonal antibody derived from cell culture supernatant that is concentrated, dialyzed, filter sterilized and diluted in buffer pH 7.5, containing BSA and sodium azide as a preservative.

Catalog No.	Antibody Type	Dilution	Volume
BSB-2370-3	Tinto Predilute	Ready-to-Use	3.0 mL
BSB-2370-7	Tinto Predilute	Ready-to-Use	7.0 mL
BSB-2370-15	Tinto Predilute	Ready-to-Use	15.0 mL
BSB-2370-01	Concentrate	1:10 - 1:25	0.1 mL
BSB-2370-05	Concentrate	1:10 - 1:25	0.5 mL
BSB-2370-1	Concentrate	1:10 - 1:25	1.0 mL

Control Slides Available

Catalog No.	Quantity
BSB-9032-CS	5 slides

Storage Store at 2-8°C (Control Slides: Store at 20-25°C)

Precautions

- For professional users only. Results should be interpreted by a qualified medical professional.
- This product contains <0.1% sodium azide (NaN₃) as a preservative. Ensure proper handling procedures are used with this reagent.
- Always wear personal protective equipment such as laboratory coat, goggles and gloves when handling reagents.
- Dispose of unused solution with copious amount of water.
- Do not ingest reagent. If reagent is ingested, seek medical advice immediately.
- Avoid contact with eyes. If contact occurs, flush with large quantities of water.
- Follow safety precautions of the heating device used for epitope retrieval (TintoRetriever Pressure Cooker or similar).
- For additional safety information refer to Safety Data Sheet for this product.
- For complete recommendations for handling biological specimens, please refer to the CDC document, "Guidelines for Safe Work Practices Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories" (see References in this document).

Stability

This product is stable up to the expiration date on the product label.

Do not use after expiration date listed on the package label. Temperature fluctuations should be avoided. Store appropriately when not in use, and avoid prolonged exposure to room temperature conditions.

Specimen Preparation

Paraffin sections: The antibody can be used on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue sections. Ensure tissue undergoes appropriate fixation for best results. Pre-treatment of tissues with heat-induced epitope retrieval (HIER) is recommended using Bio SB ImmunoDNA Retriever with Citrate (BSB 0020-BSB 0023), ImmunoDNA Retriever with EDTA (BSB 0030-BSB 0033) or ImmunoDNA Digestor (BSB 0108-0112). See reverse side for complete protocol. Tissue should remain hydrated via use of Bio SB Immuno/DNA Washer solutions (BSB 0029 & BSB 0042).

Frozen sections and cell preparations: The antibody can be used on acetone-fixed frozen sections and acetone-fixed cell preparations.

IHC Protocol

1. Cut and mount 3-5 micron formalin-fixed paraffin-embedded tissues on positively charged slides such as Bio SB Hydrophilic Plus Slides (BSB 7028).
2. Air dry for 2 hours at 58° C.
3. Deparaffinize, dehydrate and rehydrate tissues.
4. Subject tissues to heat induced epitope retrieval (HIER) using a suitable retrieval solution such as ImmunoDNA Retriever with Citrate (BSB 0020-BSB 0023) or EDTA (BSB 0030-BSB 0033).
5. Any of three heating methods may be used:

a. TintoRetriever Pressure Cooker or Equivalent

Place tissues/slides in a staining dish or coplin jar containing the ImmunoDNA Retriever with Citrate or EDTA, and place on trivet in the pressure cooker. Add 1-2 inches of distilled water to the pressure cooker and turn heat to high. Incubate for 15 minutes. Open and immediately transfer slides to room temperature.

b. TintoRetriever PT Module or Water Bath Method

Place tissues/slides in a pre-warmed staining dish or coplin jar containing the ImmunoDNA Retriever with Citrate or EDTA at 95°-99° C. Incubate for 30-60 minutes.

c. Conventional Steamer Method

- Place tissues/slides in a pre-warmed staining dish or coplin jar containing the ImmunoDNA Retriever with Citrate or EDTA in a steamer, cover and steam for 30-60 minutes.
6. After heat treatment, transfer slides in ImmunoDNA Retriever with Citrate or EDTA to room temperature and let stand for 15-20 minutes.
 7. For manual IHC, perform antibody incubation at ambient temperature. For automated IHC methods, perform antibody incubation according to instrument manufacturer's instructions.
 8. Wash slides with ImmunoDNA washer or DI water.
 9. Continue IHC protocol. Wash slides between each step with ImmunoDNA washer solution.

Abbreviated Immunohistochemical Protocol

Step	ImmunoDetector AP/HRP	PolyDetector AP/HRP	PolyDetector Plus HRP
Peroxidase/AP Blocker	5 min.	5 min.	5 min
Primary Antibody	30-60 min.	30-60 min.	30-60 min.
1st Step Detection	10 min.	30-45 min.	15 min.
2nd Step Detection	10 min.	Not Applicable	15 min.
Substrate- Chromogen	5-10 min.	5-10 min.	5-10 min.
Counterstain / Coverslip	Varies	Varies	Varies

Mounting Protocols

For detailed instructions using biodegradable permanent mounting media such as XyGreen PermaMounter (BSB 0169-0174) or organic solvent based resin such as PermaMounter (BSB 0094-0097), refer to PI0174 or PI0097.

Product Limitations

Due to inherent variability present in immunohistochemical procedures (including fixation time of tissues, dilution factor of antibody, retrieval method utilized and incubation time), optimal performance should be established through the use of positive and negative controls. Results should be interpreted by a qualified medical professional.

References

1. Huynh KD, et al. BCOR, a novel corepressor involved in BCL-6 repression. *Genes Dev.* 2000; 14(14), 1810-1823.
2. Astolfo A, et al. BCOR involvement in cancer. *Epigenomics.* 2019 May; 11(7): 835-855. Yu-Chien K, et al. BCOR Overexpression is a Highly Sensitive Marker in Round Cell Sarcomas with BCOR Genetic Abnormalities. *Am J Surg Pathol.* 2016 December; 40(12): 1670-1678.
3. Chiang, S., Lee, C., Stewart, C. et al. BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology. *Mod Pathol.* 2017; 30, 1251-1261.
4. U.S. Department of Health and Human Services: Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories. Supplement / Vol. 61, January 6, 2012.

Symbol Key / Légende des symboles/Erläuterung der Symbole

	EMERGO EUROPE Prinsessegracht 20 2514 AP The Hague The Netherlands	 Storage Temperature Limites de température Zulässiger Temperaturbereich	 Manufacturer Fabricant Hersteller	 Catalog Number Référence du catalogue Bestellnummer
	In Vitro Diagnostic Medical Device Dispositif médical de diagnostic in vitro In-Vitro-Diagnostikum	 Read Instructions for Use Consulter les instructions d'utilisation Gebrauchsanweisung beachten	 Expiration Date Utiliser jusque Verwendbar bis	 Lot Number Code du lot Chargenbezeichnung


 BIOSCIENCE FOR THE WORLD
 5385 Hollister Avenue, Bldg. 8, Ste. 108, Santa Barbara, CA 93111, USA
 Tel. (805) 692-2768 | Tel. (800) 561-1145 | Fax. (805) 692-2769
 E-mail: sales@biosb.com | Website: www.biosb.com