



NTRK-тестирование. Первые шаги в России

Андреева Ю. Ю.
ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

24 апреля 2021 г.
Москва

M-RU-00002803 Апрель 2021

Данная презентация подготовлена при финансовой поддержке АО "Рош-Москва", официального дистрибьютора "Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария). Информация, размещенная в настоящем материале, содержит сведения о незарегистрированных в РФ лекарственных средствах/показаниях, носит исключительно научный характер и не является рекламой.

Слияния гена NTRK выявлены в некоторых солидных и гематологических ЗНО

Gene fusion	Cancer	Frequency ^a		Detection method(s) ^b
NTRK1	Spitzoid neoplasms	23/140	16.4%	Targeted NGS (FMI), FISH, IHC
	Papillary thyroid cancer	28/228	12.3%	PCR
	Intrahepatic cholangiocarcinoma	1/28	3.6%	Targeted NGS (FMI)
	Lung adenocarcinoma	3/91	3.3%	Targeted NGS (FMI), FISH
	Glioblastoma	2/185 4/162 1/157	1.1% 2.5%	NGS NGS/PCR
	Colorectal cancer	3 reports 1/66	1.5%	cDNA library, FISH, PCR, ICH
	Sarcoma ^c	1/103	1%	RNA-Seq
NTRK2	Astrocytoma	3/96	3.1%	NGS
	Brain lower grade glioma ^c	2/461	0.4%	RNA-Seq
	Lung adenocarcinoma ^c	1/513	0.2%	RNA-Seq
	Head and neck squamous cell carcinoma ^c	1/411	0.2%	RNA-Seq

Gene fusion	Cancer	Frequency ^a		Detection method(s) ^b
NTRK3	MASC	15/15	100%	FISH
	Congenital fibrosarcomas	10/11 5/5	91% 100%	PCR PCR and FISH
	Secretory breast carcinoma	12/13	92%	FISH, PCR
	Congenital mesoblastic nephroma	5/6	83%	PCR and FISH
	Papillary thyroid cancer	9/62 ^d 7/243 ^e	14.5% 2.9%	RNA-Seq
	Thyroid carcinoma ^c	7/498	1.5%	RNA-Seq
	Ph-like acute lymphoblastic leukemia	1/154	0.7%	NGS
	Colon adenocarcinoma ^c	2/286	0.7%	RNA-Seq
	Skin cutaneous melanoma ^c	1/374	0.3%	RNA-Seq
	Head and neck squamous cell carcinoma ^c	1/411	0.2%	RNA-Seq
Acute myeloid leukemia	2 case reports	n.a	PCR, FISH	
NTRK1/2/3	Paediatric gliomas	8/112	(7.1%)	NGS

^aOnly positive studies are listed, and thus the actual prevalence may be lower than reported; ^bDetection method used in each study; ^cThe Cancer Genome Atlas; ^dPost-Chernobyl; ^eSporadic. cDNA: complementary deoxyribonucleic acid; FISH: fluorescence in situ hybridisation; FMI: Foundation Medicine Incorporated; IHC: immunohistochemistry; MASC: mammary analogue secretory carcinoma; NGS: next-generation sequencing; NTRK: neurotrophic tropomyosin receptor kinase; PCR: polymerase chain reaction; RNA: ribonucleic acid; Seq: sequencing. Vaishnavi A. et al. (2015) Cancer Discov 5:25-34.

Диагностика транслокаций NTRK

- Определение транслокаций NTRK не включено в клинические рекомендации в РФ*
- Скрининг NTRK не выполняется в рутинных клинических условиях
- Различные методы определения транслокаций NTRK в опубликованных исследованиях затрудняют определение их частоты

*определение транслокаций NTRK включено в рекомендации NCCN для немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, рака желудка, рака пищевода, меланомы, MASC, саркомы, рака шейки матки, рака вульвы, рака щитовидной железы, рака поджелудочной железы, рака яичников, опухолей невыявленной первичной локализации

NCCN Guidelines.2021

Modern Pathology (2020) 33:38–46
<https://doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7>



ARTICLE

***NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls**

James P. Solomon¹ · Irina Linkov¹ · Andrea Rosado¹ · Kerry Mullaney¹ · Ezra Y. Rosen² · Denise Frosina¹ · Achim A. Jungbluth¹ · Ahmet Zehir³ · Ryma Benayed¹ · Alexander Drilon^{2,3} · David M. Hyman^{2,3} · Marc Ladanyi¹ · Anthony N. Sireci⁴ · Jaclyn F. Hechtman¹

Received: 31 May 2019 / Revised: 14 June 2019 / Accepted: 15 June 2019 / Published online: 2 August 2019
 © United States & Canadian Academy of Pathology 2019

Abstract

With the FDA approval of larotrectinib, *NTRK* fusion assessment has recently become a standard part of management for patients with locally advanced or metastatic cancers. Unlike somatic mutation assessment, the detection of *NTRK* fusions is not straightforward, and various assays exist at the DNA, RNA, and protein level. Here, we investigate the performance of immunohistochemistry and DNA-based next-generation sequencing to indirectly or directly detect *NTRK* fusions relative to an RNA-based next-generation sequencing approach in the largest cohort of *NTRK* fusion positive solid tumors to date. A retrospective analysis of 38,095 samples from 33,997 patients sequenced by a targeted DNA-based next-generation sequencing panel (MSK-IMPACT), 2189 of which were also examined by an RNA-based sequencing assay (MSK-Fusion), identified 87 patients with oncogenic *NTRK1-3* fusions. All available institutional *NTRK* fusion positive cases were assessed by pan-Trk immunohistochemistry along with a cohort of control cases negative for *NTRK* fusions by next-generation sequencing. DNA-based sequencing showed an overall sensitivity and specificity of 81.1% and 99.9%, respectively, for the detection of *NTRK* fusions when compared to RNA-based sequencing. False negatives occurred when fusions involved breakpoints not covered by the assay. Immunohistochemistry showed overall sensitivity of 87.9% and specificity of 81.1%, with high sensitivity for *NTRK1* (96%) and *NTRK2* (100%) fusions and lower sensitivity for *NTRK3* fusions (79%). Specificity was 100% for carcinomas of the colon, lung, thyroid, pancreas, and biliary tract. Decreased specificity was seen in breast and salivary gland carcinomas (82% and 52%, respectively), and positive staining was often seen in tumors with neural differentiation. Both sensitivity and specificity were poor in sarcomas. Selection of the appropriate assay for *NTRK* fusion detection therefore depends on tumor type and genes involved, as well as consideration of other factors such as available material, accessibility of various clinical assays, and whether comprehensive genomic testing is needed concurrently.

В 2019 Solomon JP с соавторами провели NGS исследование по ДНК и по РНК, а также оценили ИГХ на всех позитивных по ДНК секвенированию образцов + группа сравнения 38 тыс. образцов от почти 34 тыс. пациентов ДНК секвенирование выявило 2189 пациентов с перестройками NTRK1-3 Чувствительность и специфичность ДНК секвенирования составили 81,1% и 99,9% по сравнению с РНК секвенированием, а для ИГХ метода - 87,9% и 81,1% соответственно (NTRK1 – 96%, NTRK2 - 100%, NTRK3 - 79%).

• Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. *NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2020;33(1):38-46. doi:10.1038/s41379-019-0324-7

Иммуногистохимия

- Различные антитела способны выявить экспрессию TRK в тканях
- Существуют антитела способные изолированно выявить экспрессию TRKA, TRKB или TRKC, а также антитела ко всем трем белкам (pan-TRK)
- Наиболее часто используемый и хорошо изученный клон - EPR 17341 (Abcam and Roche/Ventana), который связывается с C-концом белков TRKA, TRKB и TRKC, как следствие подходит для выявления любых онкогенных результатов слияния NTRK
- Ткань коры головного мозга или мозжечка может быть использована в качестве внешнего контроля, периферические нервы (при наличии в строме) – внутреннего контроля, а нормальные ткани (кровеносные сосуды, кожа, воспалительные клетки) – как негативный внутренний контроль

Webinar "Exchange NTRK experience" Prof. Dr. David Creyters, MD, PhD Pathologist, Head of Clinic Professor of Pathology Soft Tissue and Bone Pathology, Pediatric oncopathology, Head&Neck Pathology, Dermatopathology Ghent University Hospital, Ghent University

ORIGINAL ARTICLE

Pan-Trk Immunohistochemistry is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of *NTRK* Fusions

Jaclyn F. Hechtman, MD,* Ryan Benayed, PhD,[†] David M. Hyman, MD,[‡] Alexander Davlin, MD,[§] Ahmed Zehir, MD,[¶] Denise Frosina, BS,* Maria E. Avila, MD,* Sagarana Dogan, MD,* David S. Klimstra, MD,* Marc Ladanyi, MD,* and Achin A. Jangbhak, MD*

Abstract: Activating neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) fusions, typically detected using nucleic acid based assays, are highly sensitive and define certain tumors. Here, we explore the utility of pan-TRK immunohistochemistry (IHC) to detect *NTRK* fusion. *NTRK* rearrangements were detected prospectively using MSK-IMPACT, a DNA-based next-generation sequencing assay. Transcripts of novel *NTRK* rearrangements into potentially functional fusion transcripts were assessed via Archer Dx fusion assay. Pan-TRK IHC testing with mAb EPR17341 was performed on all *NTRK* rearranged cases and 20 cases negative for *NTRK* fusions on Archer. Of 23 cases with *NTRK* rearrangements, 15 had known activating fusions. Archer detected fusion transcripts in 6 of 8 novel *NTRK* rearrangements of uncertain functional significance. Pan-TRK IHC was positive in 20 of 23 cases with *NTRK* fusion transcripts confirmed by Archer. The discordant negative case was a mismatch repair-deficient colorectal carcinoma with an *EPR17341-NTRK1* fusion. All 20 additional Archer-negative cases had concordant pan-TRK IHC results. Pan-TRK IHC sensitivity and specificity for transcribed *NTRK* fusions was 92% and 100%, respectively. All positive IHC cases had cytoplasmic staining while the following fusion partner-specific patterns were discovered: all 3 *LIG4-NTRK1* fusions displayed nuclear membrane accentuation, all 4 *TP53-NTRK1* fusions displayed cellular membrane accentuation, and all 10 *USP9B-NTRK1* fusions displayed nuclear staining. Pan-TRK IHC is a time-efficient and tissue-efficient screen for *NTRK* fusions, particularly in detecting negative advanced malignancies and potential sites of metastatic recurrence and prognostic stratification. Pan-TRK IHC can help determine whether translation occurs for novel *NTRK* rearrangements.

Key Words: NTRK1, NTRK2, NTRK3, fusion, pan-TRK immunohistochemistry

(Am J Surg Pathol 2017;30:1000-1010)

Neurotrophic tyrosine kinase receptor (*NTRK*) is a family of 3 protein-tyrosine kinases including *NTRK1*, *NTRK2*, and *NTRK3* which encode Trk A, Trk B, and Trk C, proteins, respectively. The latter are involved in biological processes such as neuronal survival, differentiation, and plasticity under physiological circumstances. In various cancers, oncogenic fusions involving the kinase domain of *NTRK1*, *NTRK2*, or *NTRK3* are present. Recently, detecting *NTRK* fusions has become increasingly important as the Trk inhibitor Entrectinib has received FDA approval for patients with *NTRK* fusion and Trk inhibitors have demonstrated that patients a high response rate for patients with *NTRK* fusions.¹⁻³

Screening *NTRK* fusions is usually done on a molecular level and can be achieved with next-generation sequencing (NGS) of DNA, or targeted RNA sequencing. However, molecular analyses are still expensive, comparable time-consuming and sampling error or nucleic acid degradation can pose a technical risk. Immunohistochemistry (IHC) is a well-established method, usually less expensive and fast compared with current molecular tests. Here, we investigate pan-Trk IHC as a faster and more tissue-efficient method to identify *NTRK* fusions.

METHODS

Case Selection and NGS Screening

After approval by our institutional review board, all patients with solid cancers with *NTRK1*, *NTRK2*, or *NTRK3* rearrangements detected by MSK-IMPACT were included for further RNA IHC evaluation. MSK-IMPACT is a hybridization-based NGS assay which interrogates all exons and select introns and promoters of 410 genes (including *NTRK1*, *NTRK2*, and *NTRK3*) for the detection of fusions, mutations, and copy number

В 2017 году Hechtman JF с соавторами провели иммуногистохимическое исследование с клоном EPR 17341 21 опухоль с наличием транслокации в генах NTRK и 20 опухолей без транслокации. Все опухоли без транслокации были негативны при ИГХ-исследовании (специфичность 100%), в 20 из 21 с транслокацией по NGS были ИГХ позитивные (чувствительность 95,2%) Для биологических исследований чувствительность 95% - оптимальный результат.

- Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of *NTRK* Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1547-1551. doi:10.1097/PAS.0000000000000911

Иммуногистохимия

- Позитивным считается окрашивание хотя бы 1% опухолевых клеток*
- Интенсивность и локализация окрашивания (цитоплазматическое, мембранное, перинуклеарное, ядерное) могут варьировать
- Локализацию экспрессии TRK в клетке, отличную от нативной мембранной, обеспечивает партнер слияния, поэтому есть корреляция между локализацией окрашивания и вариантом партнера**
- Исследования показали, что чувствительность иммуногистохимического метода к выявлению слияний *NTRK3* ниже чем для *NTRK1* и *NTRK2* (79% против 96% и 100% соответственно)*/**

- Webinar "Exchange NTRK experience" Prof. Dr. David Creyten, MD, PhD Pathologist, Head of Clinic Professor of Pathology Soft Tissue and Bone Pathology, Pediatric oncopathology, Head&Neck Pathology, Dermatopathology Ghent University Hospital, Ghent University
- *Gatalica Z, Ziu J, Swensen J, et al. Mod Pathol 2019;32:147-153; **Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Am J Surg Pathol 2017;41:1547-1551; ***Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. Mod Pathol 2020;33:38-46

Иммуногистохимия

- Есть основания полагать, что специфичность метода зависит от типа опухоли
- При появлении антитела в практике отмечалась 100% специфичность в карциномах толстой кишки, легкого, щитовидной железы, поджелудочной железы и билиарного тракта, а в опухолях молочной и слюнной желез время от времени появляется спонтанное цитоплазматическое окрашивание, как следствие - специфичность снижается
- Также специфичность снижается в опухолях мягких тканей и костей, особенно с нейрогенной дифференцировкой, так как в них физиологично может экспрессироваться TRK дикого типа

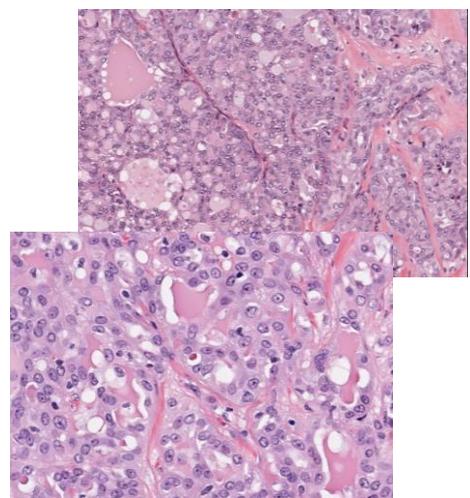
- Webinar "Exchange NTRK experience" Prof. Dr. David Creyten, MD, PhD Pathologist, Head of Clinic Professor of Pathology Soft Tissue and Bone Pathology, Pediatric oncopathology, Head&Neck Pathology, Dermatopathology Ghent University Hospital, Ghent University



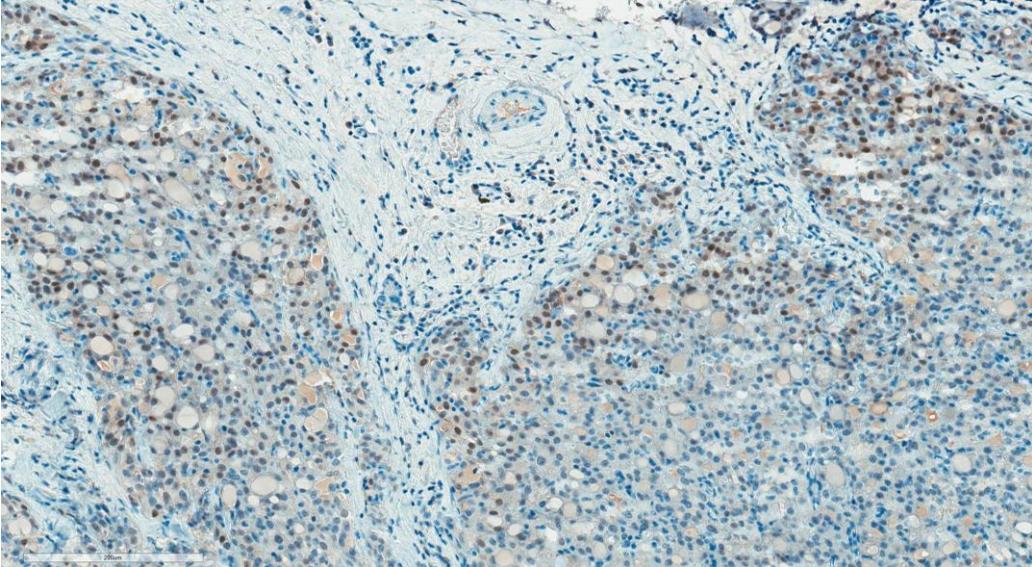
NTRK при раке молочной железы

Секреторная карцинома молочной железы

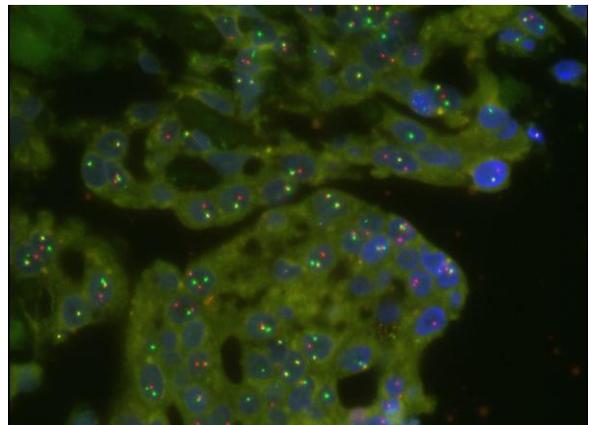
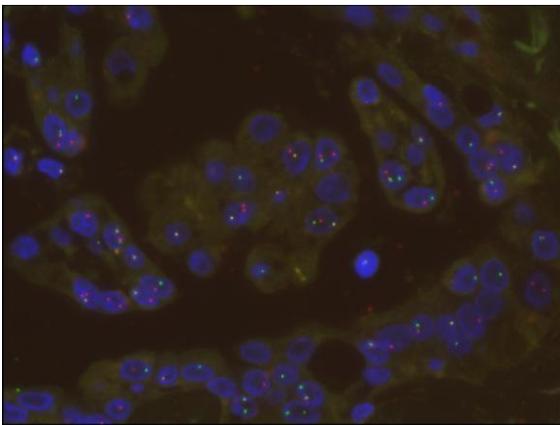
- Редкая опухоль низкой степени злокачественности, ассоциированная с транслокацией t (12;15)
- Пациентки любого возраста
- Обычно благоприятный прогноз, несмотря на поражение л/узлов в трети случаев
- Опухоль с четкой, ровной границей, обычно расположена в субареолярной зоне. Встречается у мужчин и детей
- Выявляются солидные, микрокистозные и тиреоидно-подобные структуры
- Характерно слияние генов ETV6-NTRK3
- S100, GCDFP-15, mammaglobin
- В большинстве случаев ТН-тип с фокальной экспрессией CK5, CK14, CK17, EGFR



Реакция с антителами к рап-TRK



FISH-исследование выявило транслокацию *NTRK3*





NTRK в опухолях слюнных желез

Система оценки

0	<5%
1+	5-24%
2+	25-49%
3+	50-74%
4+	>75%

Histopathology

Histopathology 2019; 75, 54-62. DOI: 10.1111/his.13845

Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma

Yin P Hung,^{1,2} Vickie Y Jo¹ & Jason L Hornick¹

¹Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, and ²Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Date of submission 3 January 2019
Accepted for publication 21 February 2019
Published online Article Accepted 23 February 2019

Hung Y P, Jo V Y & Hornick J L
(2019) *Histopathology* 75, 54-62. <https://doi.org/10.1111/his.13845>

- Hung Y.P. с соавторами предложили систему градации основанную на доле позитивно окрашенных клеток в опухоли
- Было предложено также оценивать интенсивность и локализацию окрашивания
- Позитивными считались опухоли с $\geq 5\%$ окрашенных клеток

▪ Hung YP, Jo VY, Hornick JL. Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma. *Histopathology*. 2019;75(1):54-62. doi:10.1111/his.13845

Table 2. Summary of immunohistochemical staining for pan-TRK

Tumour type	Total	Any positivity, n (%)	Nuclear positivity, n (%)	0	1+	2+	3+	4+
Secretory carcinoma	14	9 (64)	9 (64)*	5	4	1	4	0
Other salivary gland tumours	72	39 (54)	6 (8)†	33	8	6	10	15
Acinic cell carcinoma	14	0 (0)	0 (0)	14	0	0	0	0
Polymorphous adenocarcinoma	18	15 (83)	5 (28)	3	4	3	2	6
Mucoepidermoid carcinoma, low grade	20	4 (20)	1 (5)	16	2	1	1	0
Pleomorphic adenoma	20	20 (100)	0 (0)	0	2	2	7	9

0, <5%; 1+, 5–25%; 2+, 25–50%; 3+, 50–75%; 4+, 75–100%.

*Diffuse nuclear staining (>50% of cells) in four secretory carcinomas.

†All six mimics showed only focal nuclear staining (<10% of cells).

- Hung YP, Jo VY, Horrick JL. Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma. *Histopathology*. 2019;75(1):54-62. doi:10.1111/his.13845

Секреторная карцинома. Аналог рака молочной железы (MASC)



Новый редкий гистологический тип опухоли слюнной железы. Ранее квалифицировался как ациназно-клеточная карцинома или аденокарцинома, NOS.

- WHO Classification of Head and Neck Tumors, 4th Edition

Секреторная карцинома. Аналог рака молочной железы (MASC) Диагностические и клинические особенности

- Как правило, это заболевание молодых пациентов мужского пола
- Биологическое поведение обычно соответствует low-grade карциноме, однако описаны случаи HGT
- Наблюдается более высокая частота поражения региональных лимфатических узлов по сравнению с ацинозно-клеточной карциномой (до 25%)
- Аналогично секреторному раку молочной железы, MASC экспрессирует CK7, S-100 и маммаглобин, демонстрирует отрицательную реакцию с DOG1
- Тестирование транслокации *ETV6* имеет потенциальную значимость для лечения

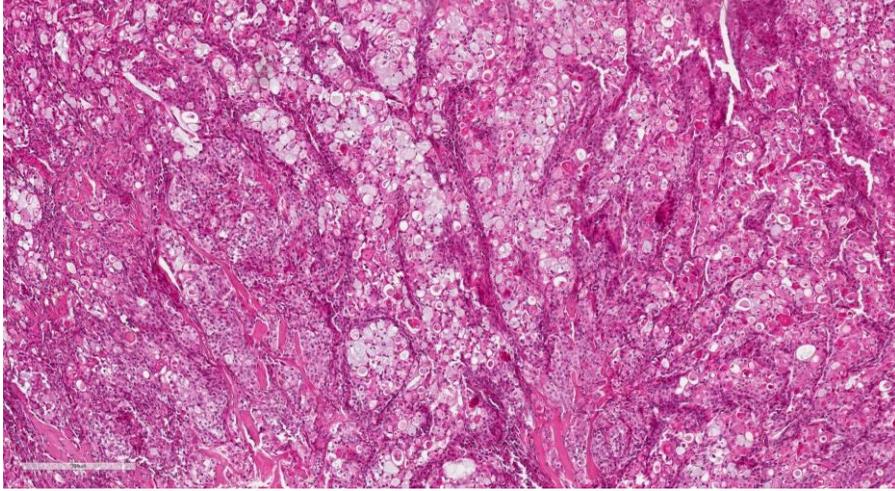
• WHO Classification of Head and Neck Tumors, 4th Edition

Иммуногистохимическое исследование Pan-TRK в опухолях слюнных желез

- Хотя pan-TRK не обладает абсолютной чувствительностью или специфичностью для секреторной карциномы, ядерное окрашивание отличает секреторную карциному от раздражителей
- Ацинарноклеточная карцинома pan-TRK негативна, хотя мембранное окрашивание характерно для большинства опухолей слюнных желез
- Отсутствие экспрессии pan-TRK в секреторной карциноме может помочь заподозрить слияние генов не с *NTRK*

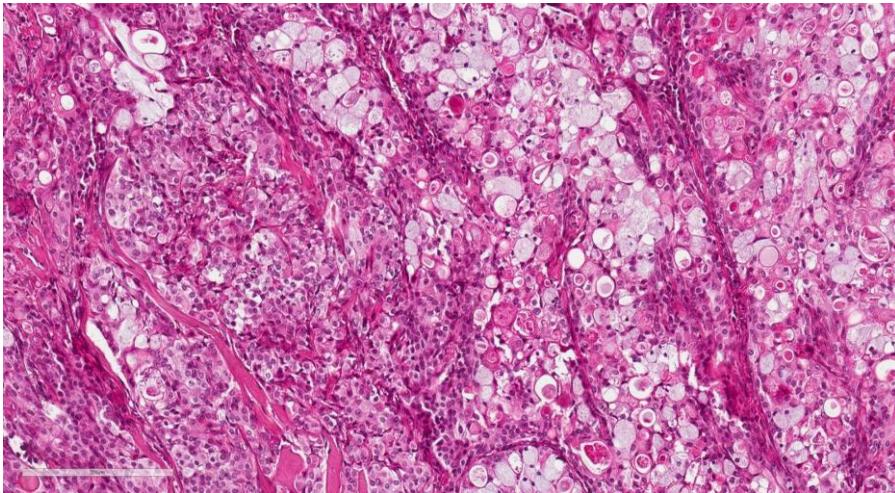
• Webinar "Exchange NTRK experience" Prof. Dr. David Creytens, MD, PhD Pathologist, Head of Clinic Professor of Pathology Soft Tissue and Bone Pathology, Pediatric oncopathology, Head&Neck Pathology, Dermatopathology Ghent University Hospital, Ghent University

H&E (увеличение 10x)



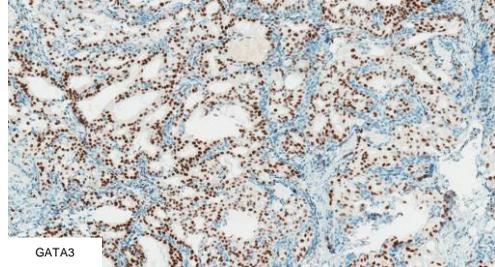
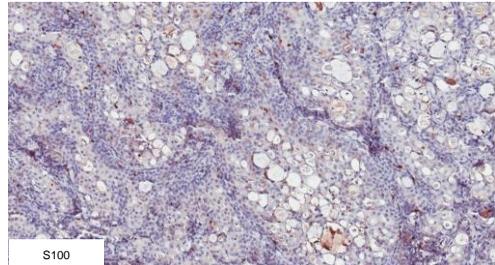
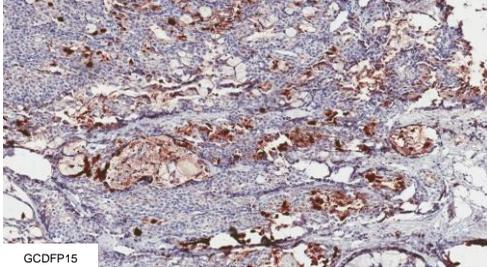
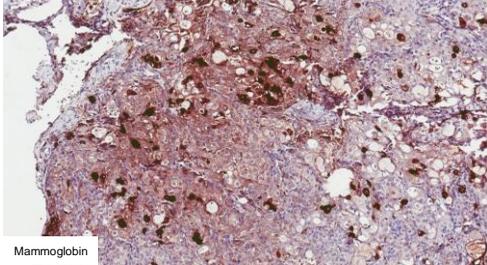
▪ Из личного архива

H&E (увеличение 20x)



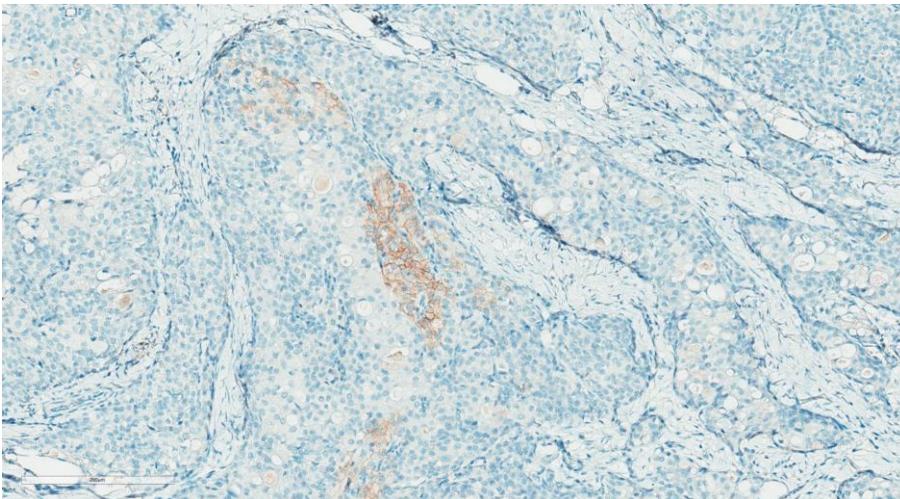
▪ Из личного архива

Иммуногистохимическое исследование (увеличение 20х)



Из личного архива

Реакция с антителами к pan-TRK



VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay

REF 790-7026

08494655001

IVD ∇ 50

Из личного архива

Secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma) in children

© I.V. SIDOROV¹, I.S. KLETSKAYA², D.M. KONOVALOV³

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Secretory carcinoma of the salivary gland is a tumor that was first described less than 10 years ago and that mainly occurs in the parotid salivary gland in the elderly. Analyzing the literature over 8 years since the first description of the tumor identifies the main clinical, morphological, and genetic signs of the diagnosis of secretory carcinoma with a focus on the pediatric population. Four new cases of secretory carcinoma of the salivary glands, which have been diagnosed in children of the youngest age encountered in the literature, are also described.

Keywords: secretory carcinoma, mammary analogue secretory carcinoma (MASC), salivary gland, ETV6, S100, mammaglobin.

Выявлено 4 новых случая MASC у детей от 9 до 16 лет
 Наиболее частой локализацией была околоушная слюнная железа
 В 3 случаях выявлена перестройка ETV6 (в 1 случае генетическое исследование не выполнялось)
 High grade трансформация не отмечалась

Russian Journal of Arhive of Pathology=Arkhiv patologii 2020, Vol.82, no 2, pp 43-51 // <https://doi.org/10.17116/patol20208202143>



Клинико-морфологический анализ трех случаев секреторной карциномы слюнной железы, ассоциированной со слиянием генов ETV6—NTRK3

О.Н.В. ШВЕД¹, И.А. ПАЛКАС¹, А.С. БУЧАКА¹, И.А. САВЕЛОВ¹, Р.В. ЛЕВЧ¹

¹ФКУ «Московский городской онкологический диспансер №42», Департамент здравоохранения Москвы, Московская область, Россия;
²ФКУ «Всероссийский центральный институт онкологии», Москва, Россия;
³ФКУ «Российский государственный онкологический (онкогематологический) центр им. Н.П. Павлова», Московская область, Россия, Россия;
⁴ФБУН «Всероссийский научно-исследовательский центр цитологии и гистологии им. И.И. Шенниковой», Москва, Россия;
⁵ФБУН «Всероссийский научно-исследовательский центр патологической анатомии им. И.И. Шенниковой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
 Цель исследования — проведение клинико-морфологического анализа пациентов с секреторной карциномой слюнной железы с ассоциированным слиянием генов ETV6 и NTRK3. Методы. Выявление рекуррентной делеции слюнной железы на уровне патогеномного участка (ETV6-NTRK3) методом FISH. Результаты. У 3 пациентов выявлены секреторная карцинома слюнной железы. В 2 случаях выявлено слияние генов ETV6 и NTRK3. В 1 случае выявлено слияние генов ETV6 и NTRK3. Заключение. Секреторная карцинома слюнной железы ассоциирована со слиянием генов ETV6 и NTRK3. Слияние генов ETV6 и NTRK3 выявлено у 2 из 3 пациентов. Секреторная карцинома слюнной железы ассоциирована со слиянием генов ETV6 и NTRK3. Слияние генов ETV6 и NTRK3 выявлено у 2 из 3 пациентов. Секреторная карцинома слюнной железы ассоциирована со слиянием генов ETV6 и NTRK3. Слияние генов ETV6 и NTRK3 выявлено у 2 из 3 пациентов.

308 случаев опухолей слюнных желез (2015-2019) оценивались по архивному материалу ретроспективно

3 случая с формальными морфологическими характеристиками MASC

2 – мягкое нёбо, 1 – околоушная слюнная железа

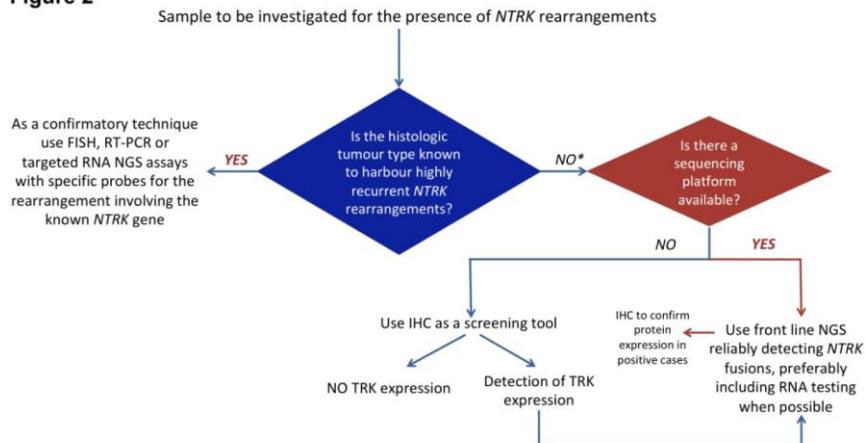
Индолентное течение от 5 мес до 6 лет, размер не превышал 2см

Первоначальный диагноз: мукоэпидермоидный рак, миоэпителиома, метастаз папиллярного рака цитовидной железы

Транслокация t(12;15)p(13;q25) и слияние генов ETV6-NTRK3 подтверждены методом FISH

Алгоритм рекомендованный ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group

Figure 2



▪ Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1417-1427. doi:10.1093/annonc/mdz204

- Необходимо помнить о редких типах опухолей с частыми транслокациями *NTRK*, т.к. их своевременная диагностика позволит провести таргетную терапию и, зачастую, спасти жизнь
- Антитела к TRK доступны для исследований, и разработка пан-TRK ИГХ тестов продолжается
- ИГХ должен использоваться только в качестве скрининга, с последующим подтверждением NGS [1–3]
- В России есть уникальная возможность направлять опухолевый материал TRK-позитивных случаев для проведения NGS

▪ 1. Murphy DA et al. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25:513-23; 2. Jang JS et al. *J Thorac Oncol* 2016;11:1891-900; 3. Gremel G et al. *Front Oncol* 2013;3:1-12; 4. Shukla N et al. *JCO Precis Oncol* 2017;1:8; 5. Gounder MM et al. *J Clin Oncol* 2017;35(suppl):11001-11001; 6. Gagan J, Van Allen EM. *Genome Med* 2015;7:80

Текущий объем тестирования в РФ

- На сегодняшний день протестировано с помощью ИГХ метода 799 пациентов из них 70 положительных по экспрессии пан-ТРК (8,76%)

Наименование центра	Количество проведенных тестов	Количество положительных случаев ИГХ	Количество выполненных NGS/FISH тестов (подтвержденные случаи)	Наиболее распространенные нозологии
РМАНПО	144	6	10 (0)	Рак слюнной железы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак-
НИИ урологии и интервенционной радиологии	110	10	2 (0)	Рак слюнной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи
Первый МГМУ им. Сеченова	60	2	0 (0)	Рак толстой кишки, рак легкого, рак молочной железы
НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	93	15	0 (0)	Инфантильная фибросаркома, секреторная карцинома, мезобластическая нефрома, секреторные карциномы
ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина"	54	23	13 (1)	Аденокистозный рак слюнной железы, рак молочной железы, аденокарцинома толстой кишки, аденокистозный рак
ГБ № 62	338	14	14 (5)	Секреторные карциномы молочной и слюнной желез, щитовидная железа



Спасибо!