



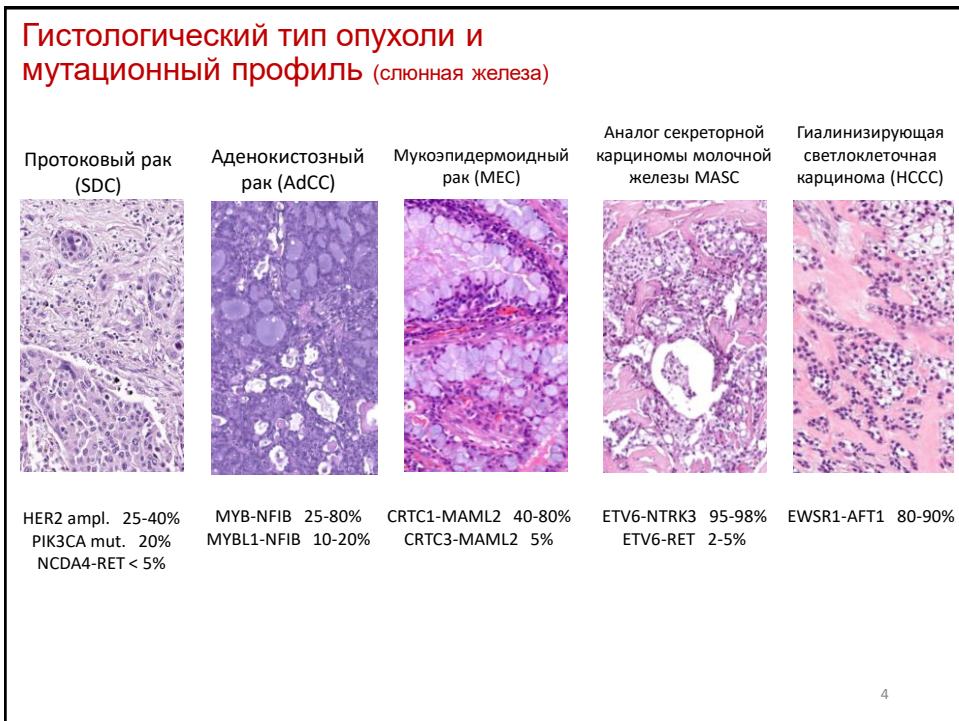
## Патоморфологические особенности опухолей с транслокацией NTRK

К.м.н., врач-патологоанатом Швед Нина Викторовна

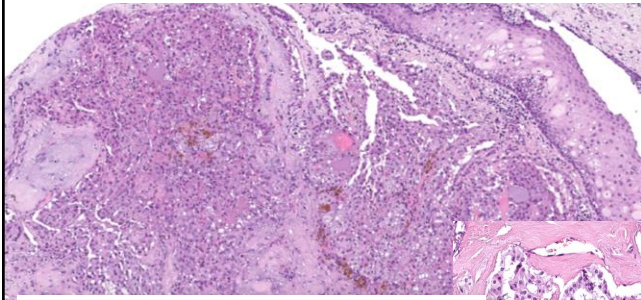
РООП Москва, 24 апреля 2021г.

M-RU-00002981 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.





**Аналог секреторной карциномы молочной железы  
(Mammary Analogue Secretory Carcinoma - MASC)**



Паттерны роста:

- солидный
- папиллярный
- кистозный
- тубулярный

*В помощь практикующему врачу*      *Guidelines for the Practitioner*  
 Russian Journal of Arhive of Pathology =  
 Arhive patologije 2020, vol. 62, no. 4, pp. 47-52  
<https://doi.org/10.17116/1612-0202004147>

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

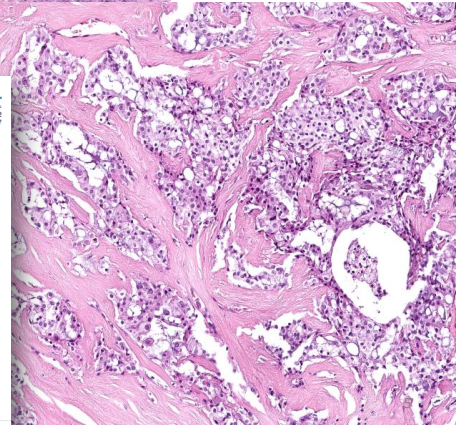
© Н.В. ШВЕД<sup>1</sup>, И.А. ПАЛКАС<sup>1,2</sup>, А.С. БУЧАКА<sup>1,3</sup>, Н.А. САВЕЛОВ<sup>3</sup>, Р.В. ДЕЕВ<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ТЭУЗ «Московская городская онкологическая больница №62», Департамента здравоохранения Москвы, Московская область, Россия; <sup>2</sup>ИТМО «Институт проблем химической физики», Москва, Россия; <sup>3</sup>ТЭУЗ ВФЭ «Российский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Минздрава России, Рязань, Россия; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

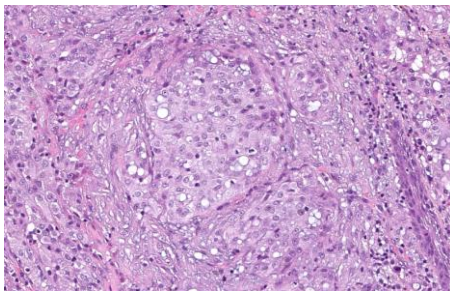
**РЕЗЮМЕ**  
**Цель исследования** — проведение клинико-морфологического анализа пациентов с секреторной карциномой слюнной железы с демонстрацией подходов к дифференциальной диагностике и использованию молекулярно-генетических методов.

**Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ опухолей слюнных желез из архива патолого-анатомического отделения М ОВ №62 (Москва) за период с 2015 по 2019 г. При наличии у опухоли гистологических характеристик, соответствующих секреторной карциноме, согласно классификации ВОЗ (Оган, 2017), выполнялись иммуногистохимическое исследование с антителами к S100, маммар-либину (p6), калцитрину, гадוליолицину, актину, Ki-67, а также флуоресцентная гибридизация in situ для обнаружения редуплицированных генов ETV6 с использованием «хот-спот»-метода.

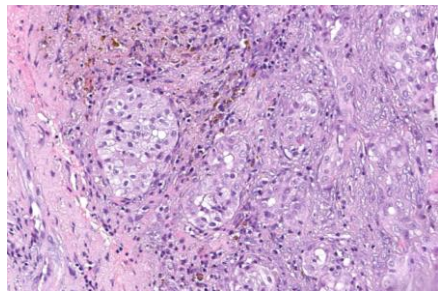
**Результаты.** Из 108 случаев первичных опухолей слюнной железы выявлено 3 случая, которые по своим гистологическим характеристикам соответствовали классификации ВОЗ (Оган, 2017), соответствующим критериям секреторной карциномы. В 2 из 3 случаев опухоли локализовались в нижнем небе и в 1 — в околоушной слюнной железе. Во всех случаях заболевания характеризовались инвазивным течением, медленным увеличением опухоли на протяжении длительного времени. Опухоли представляли хорошо организованным, немататукричным узлом образованиями дольчатого вида с четкими контурами, которые было различно прослеживали из волоконной соединительной ткани. Клетки опухоли содер-



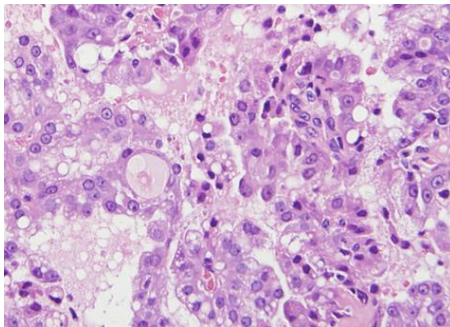
**Аналог секреторной карциномы молочной железы  
(Mammary Analogue Secretory Carcinoma - MASC)**



Участки солидного строения



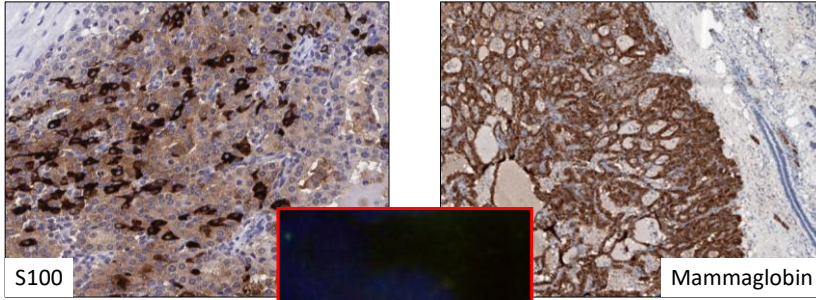
Участки тубулярного строения



**Характеристики клеток:**

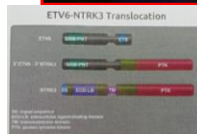
- среднего размера с вакуолизированной эозинофильной/амфифильной цитоплазмой
- полиморфизм ядер умеренный
- хроматин дисперсный, бледный
- иногда хорошо различимы ядрышки

## Аналог секреторной карциномы молочной железы (Mammary Analogue Secretory Carcinoma - MASC)



«+»: Mammaglobin, CK7, S100, STAT5a, GCDFP15, MUC1, MUC4, GATA3, Vimentin

«-»: p63, CK5/6, DOG1, SMA, calponin, CK14



ETV6-NTRK3 95-98%  
No ETV6-RET 2-5%!!!!

Московская Городская Онкологическая Больница № 62  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

Флуоресцентная гибридизация In Situ – архив МГОБ 62

## Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC) HG- трансформация в MASC

ORIGINAL ARTICLE

### Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands With High-grade Transformation

Report of 3 Cases With the ETV6-NTRK3 Gene Fusion and Analysis of TP53,  $\beta$ -Catenin, EGFR, and CCND1 Genes

Alena Skálová, MD, PhD,\*† Tomas Vanecek, PhD,‡ Hanna Majewska, MD, PhD,§ Jan Laco, MD, PhD,|| Petr Grossmann, PhD,‡ Roderick H. W. Simpson, MR, ChB, FRCPath,¶ Lukáš Hauser, MD,§ Pavel Anđrić, MD,§ Labor Hosticka, MD,§ Jindřich Brantovský, MD,\* and Michal Michal, MD\*

**Abstract:** Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin (MASC) is a recently described tumor resembling secretory carcinomas of the breast characterized by strong S-100 protein, mammaglobin, and vimentin immunorepression and which harbors a t(12;15) (p13;q25) translocation resulting in ETV6-NTRK3 fusion product. Histologically, conventional MASC displays bland histomorphology and a lobulated growth pattern and is often composed of microcystic, tubular, and solid structures with abundant eosinophilic homogeneous or bubbly secretions. Cyst-like secretory material stains positively for periodic acid-Schiff with and without diastase as well as for Alcian blue. We present for the first time, 3 patients with MASC of the parotid gland in which high-grade (HG) transformation developed in each case characterized by an accelerated clinical course and poor outcome. The HG component consisted of

ment was detected in both components in all 3 cases. Analysis of TP53 and CCND1 gene mutations in the HG component of MASCs as well as detection of copy number alterations of EGFR and CCND1 gene did not harbor any abnormalities. All 3 patients with HG-transformed MASC died of disseminated disease within 2 to 6 years after diagnosis. Recognizing HG-transformed MASC and testing for ETV6 rearrangement may be of potential value in patient treatment, because the presence of the ETV6-NTRK3 translocation may represent a therapeutic target in MASC.

**Key Words:** mammary analogue secretory carcinoma, MASC, salivary gland, ETV6-NTRK3, fusion, high-grade transformation

(Am J Surg Pathol 2014;38:23-33)

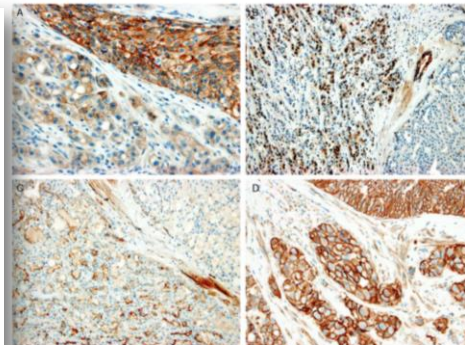
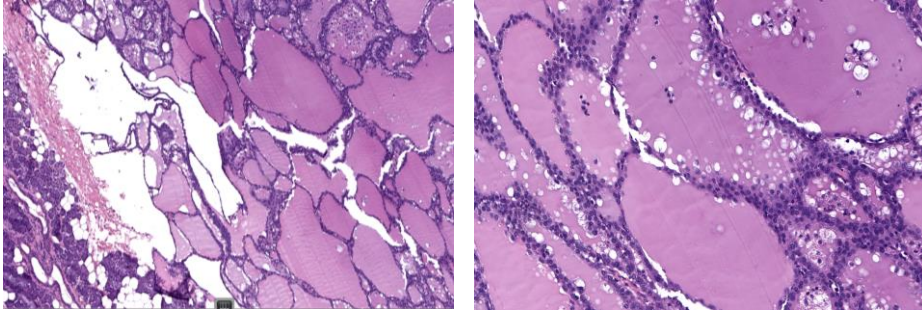


FIGURE 3. A, The MASC cells exhibit strong membranous staining for EGFR in both LG and HG components. B, The cyclin-D1 nuclear staining was higher in the HG component as compared with the LG MASC. C, Staining for DOG1 was not helpful as 2 of 3 cases showed a positive immunoreactivity in the HG component. D, Strong membrane immunostaining for  $\beta$ -catenin is seen in the HG component, whereas the staining in LG areas was mild cytoplasmic or absent (not shown).

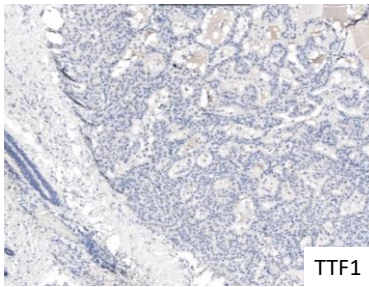
**TABLE 4. Immunohistochemical Biomarker Indices**

| Antibody  | Median Index (Range) (%) |              |
|-----------|--------------------------|--------------|
|           | LG Component             | HG Component |
| Ki-67     | 23 (15-35)               | 53 (45-70)   |
| P53       | 1.7 (0-5)                | 30 (10-40)   |
| Cyclin-D1 | 8.3 (5-15)               | 50 (40-60)   |

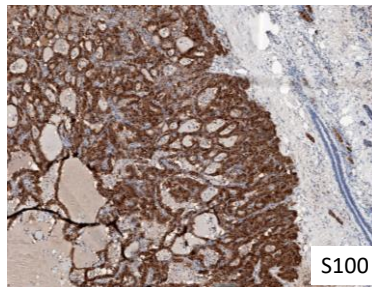
Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)  
секреторные изменения MASC



Обильный вакуолизованный эозинофильный секрет

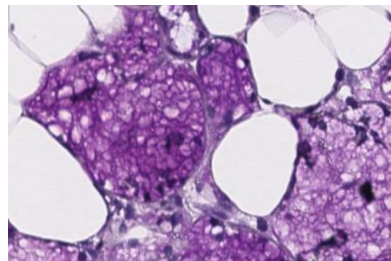
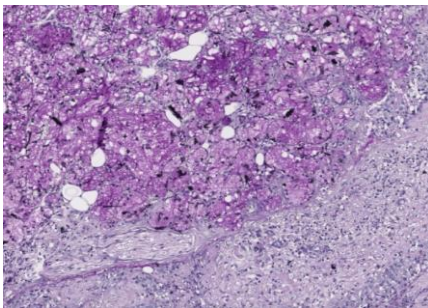


TTF1

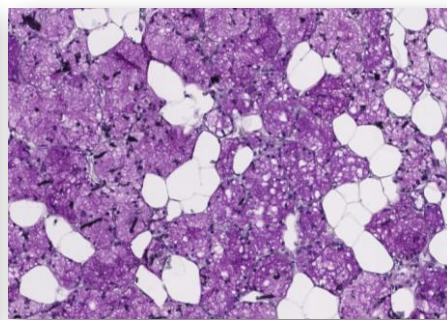
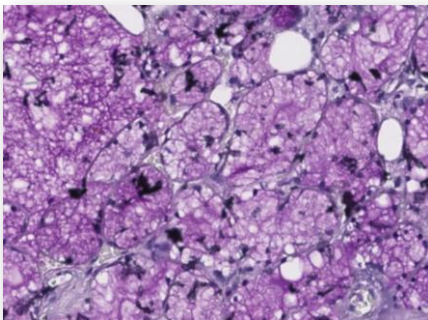


S100

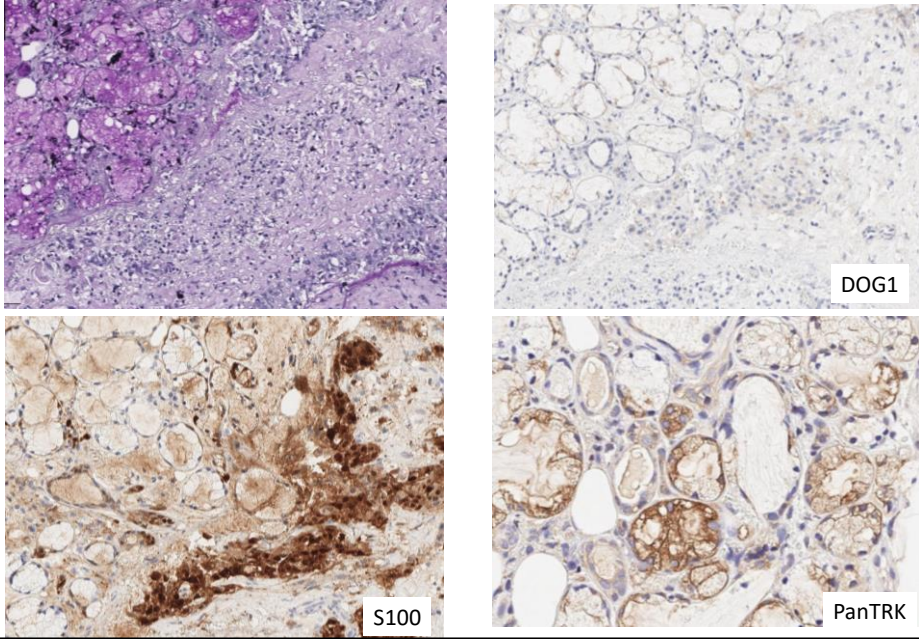
Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)  
секреторные изменения MASC



Вакуолизованный эозинофильный секрет



**Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)  
секреторные изменения MASC**



**Цель: NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы**

| Папиллярный рак (классический, PTC) | Папиллярный рак из высоких клеток (TCVPTC) | Папиллярный рак фолликулярного строения (EVPTC) | Крибриформно-морулярный вариант (CMPTC) | Папиллярный рак NTRK+ (MASC) |
|-------------------------------------|--|---|---|------------------------------|
|                                     |  |   |   |                              |
| BRAF V 600 E<br>RET/PTC             | BRAF V 600 E<br>TERT prom                  | RAS<br>BRAF K601E<br>PAX8/PPAR g                | APC<br>mutation                         | ETV6-NTRK3 fusion            |

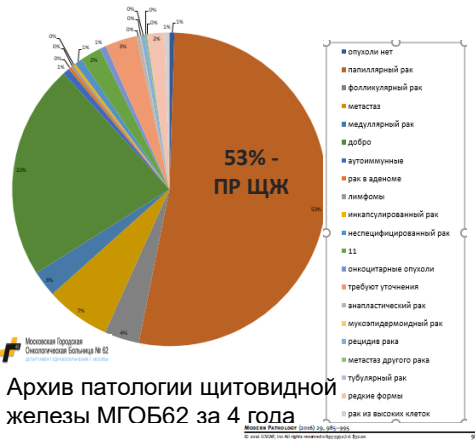
**Мутационный профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток: результаты анализа 5 случаев с использованием широкопанельного таргетного секвенирования**

Troviscoet al, Hum Pathol, 2005 ; Castro etal, J ClinEndocrinolMetab, 2006 ;

Doganet al, Mod Pathol, 2016; Giordano TD, AnnRevPathMechDis, 2018

И.Л. Плавса<sup>1,2</sup>, М.Р. Савчук<sup>2,3</sup>, Н.В. Швец<sup>4</sup>, Н.А. Савелов<sup>4</sup>, Д.Н. Хмельков<sup>2</sup>, А.А. Исеев<sup>2</sup>, Р.В. Деев<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Россия, 191014 Санкт-Петербург, Ленинградский проспект, 37;  
<sup>2</sup>ООО Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;  
<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

## Цель: NTRK-положительная опухоль щитовидной железы



### Mammary analog secretory carcinoma of the thyroid gland: A primary thyroid adenocarcinoma harboring *ETV6-NTRK3* fusion

Snjezana Dogan<sup>1</sup>, Lu Wang<sup>1</sup>, Ryan N Pashkin<sup>1</sup>, Robert R Dawson<sup>2</sup>, Jatin P Shah<sup>3</sup>, Eric J Sherman<sup>4</sup>, R Michael Tuttle<sup>4</sup>, James A Pagnin<sup>4</sup>, David S Klimstra<sup>1</sup>, Nom Katabi<sup>1</sup> and Ronald A Ghossein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Pathology, Good Samaritan Hospital, West Islip, NY, USA; <sup>3</sup>Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA and <sup>4</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

#### Критерии включения

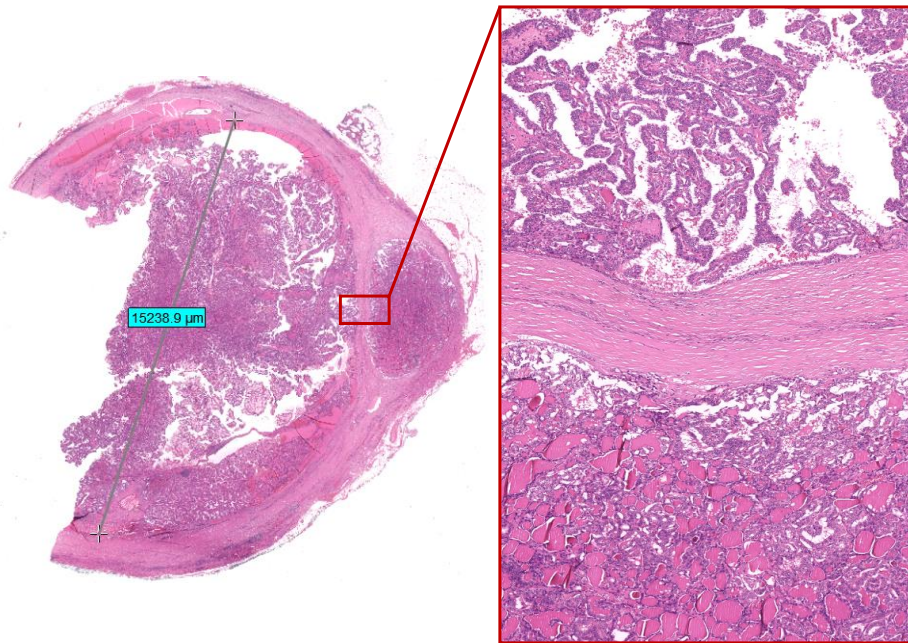
- Наличие метастатического поражения
- Строение опухоли: - классический вариант папиллярного рака; фолликулярный + папиллярный тип с преобладающим папиллярным компонентом. 3/12 случаев <1% папиллярного
- Морфология клеток: **вакуоли** в цитоплазме клеток, другие признаки «секреторного» строения

#### Критерии исключения:

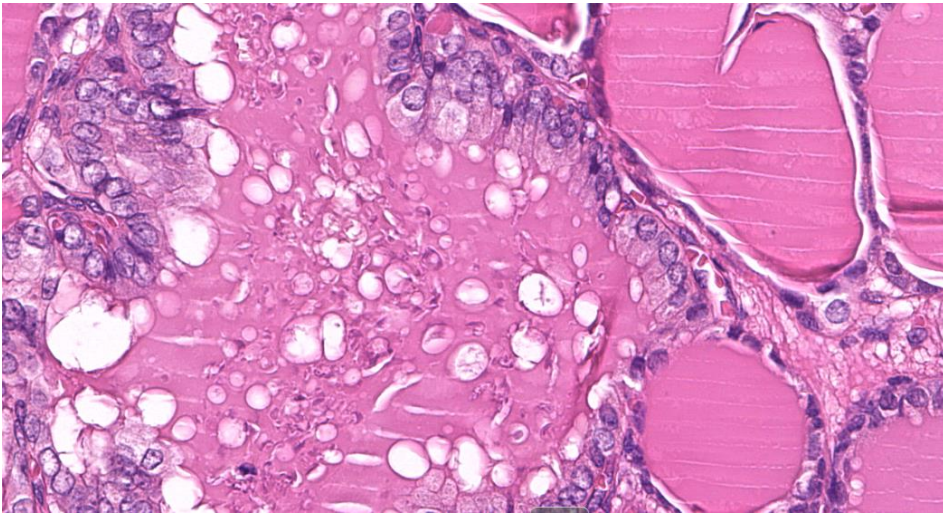
- Низкодифференцированные опухоли
- Онкоцитарные изменения
- Хронический аутоиммунный тиреоидит

13

## NTRK-положительная опухоль щитовидной железы

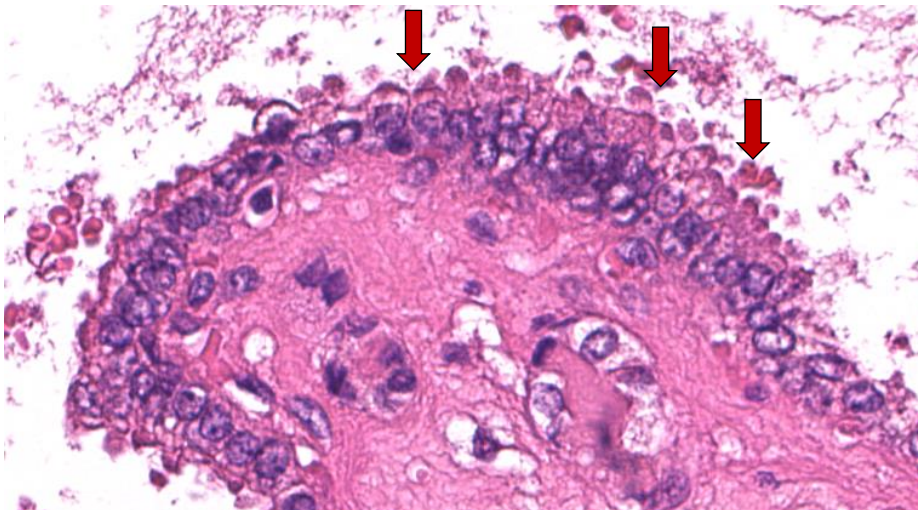


NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы



15

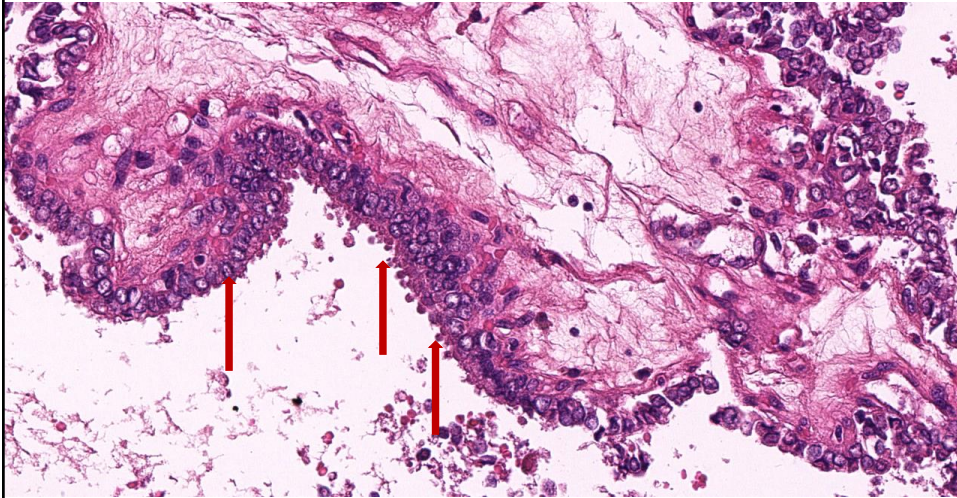
NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы



16



NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы



17

NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы

**PanTRK**

**FOUNDATIONONE® CDx**

| GENOMIC SIGNATURES                                     |  | ACTIONABILITY  |  |
|--|--|--|--|
| <b>Microsatellite status</b> - Cannot Be Determined    |  | <b>No therapies or clinical trials.</b> see Genomic Signatures section         |  |
| <b>Tumor Mutational Burden</b> - Cannot Be Determined  |  | <b>No therapies or clinical trials.</b> see Genomic Signatures section         |  |
| GENE ALTERATIONS                                       |  | THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)                         | THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN OTHER TUMOR TYPE) |
| <b>NTRK1</b> - TPM3-NTRK1 fusion<br>5 Trials see p. 10 |  | Entrectinib <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">2A</span>   | Crizotinib   |
| <b>CHEK2</b> - I157T<br>10 Trials see p. 8             |  | Larotrectinib <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">2A</span> |  |
|  |  | none   | none   |

NCCN category

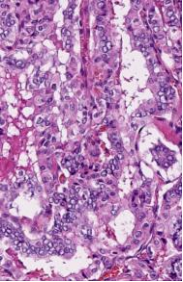
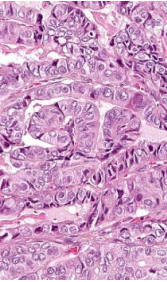
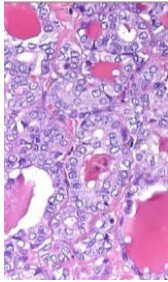
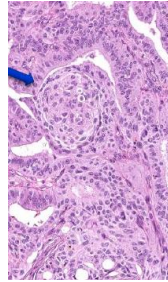
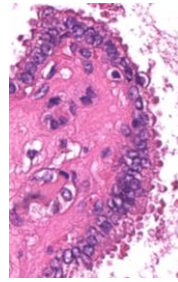
Take home message.. .

- врач-патологоанатом – часто первичное звено диагностики NTRK-позитивных опухолей
- NTRK-позитивные опухоли имеют характерные морфологические признаки, что позволяет их диагностировать при гистохимическом исследовании
- подозрение о наличии в опухоли транслокации NTRK требует своего отражения в патологоанатомическом заключении и является рекомендацией к проведению ИГХ-исследования и подтверждения доступным молекулярно-генетическим методом

*trust your*  
**intuition**  
*(it never lies)*

19

Цель: NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы

| Папиллярный рак (классический, PTC)   | Папиллярный рак из высоких клеток (TCVPTC)  | Папиллярный рак фолликулярного строения (EVPTC)                                     | Крибриформно-морулярный вариант (CMPTC)   | Папиллярный рак NTRK+  |
|---|---|---|---|--|
|  |  |  |  |  |
| <b>BRAF V 600 E<br/>RET/PTC</b>   | <b>BRAF V 600 E<br/>TERT prom</b>   | <b>RAS<br/>BRAF K601E<br/>PAX8/PPAR g</b>   | <b>APC<br/>mutation</b>   | <b>ETV6-NTRK3 fusion</b>   |

Мутационный профиль папиллярного рака щитовидной железы из высоких клеток: результаты анализа 5 случаев с использованием широкопанельного таргетного секвенирования

Troviscoet al, Hum Pathol, 2005 ; Castro etal, J ClinEndocrinolMetab, 2006 ;

Doganet al, Mod Pathol, 2016; Giordano TD, AnnRevPathMechDis, 2018

И.Л. Плавса<sup>1,2</sup>, М.Р. Савух<sup>2,3</sup>, Н.В. Швец<sup>4</sup>, И.А. Савелов<sup>4</sup>, Д.Н. Хмелькова<sup>4</sup>, А.А. Исаяв<sup>2</sup>, Р.В. Деян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Россия, 191014 Санкт-Петербург, Ломоносов проспект, 37;

<sup>2</sup>ООО Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико», Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, кorp. 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

20