



Московская Городская
Онкологическая Больница № 62
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

Рак слюнной железы аналог секреторной карциномы молочной железы – гистологические и молекулярно-генетические характеристики

Швед Н.В., Плакса И.Л.

Москва, 2019г.

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

- опухоль слюнной железы, схожая по гистологическому строению на секреторную карциному молочной железы
- характерна транслокация гена ETV6-NTRK3 (12p13)
- MASC впервые описана в 2010 году Skalova et al - в ходе ретроспективного исследования среди нескольких сотен опухолей молочных желёз было выявлено 16 случаев

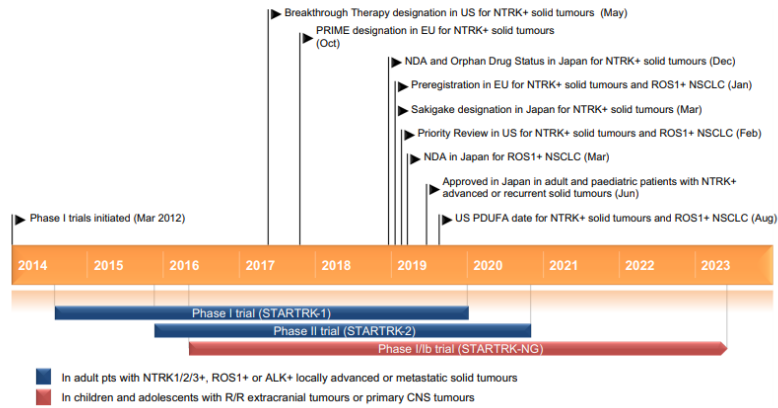
ORIGINAL ARTICLE

Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands, Containing the *ETV6-NTRK3* Fusion Gene: A Hitherto Undescribed Salivary Gland Tumor Entity

Alena Skalová, MD, PhD,† Tomas Vanecek, PhD,‡ Radek Sima, MSc,‡ Jan Laco, MD,§
Ilan Weinreb, MD,|| Bayardo Perez-Ordóñez, MD, FRCPC,|| Ivo Starek, MD, PhD,*
Marie Geierova, MD,¶ Roderrick H.W. Simpson, MD,** Fabricio Passador-Santos, MD,††
Ales Ryska, MD, PhD,§ Ilmo Leivo, MD, †† Zdenek Kinkor, MD, PhD,‡ and Michal Michal, MD**

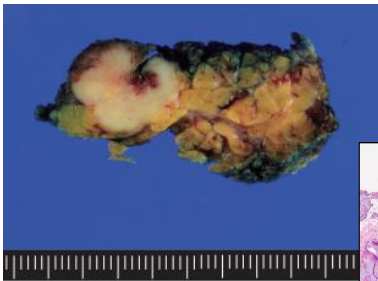
Клиническое значение

Z. T. Al-Salama, S. J. Kearn



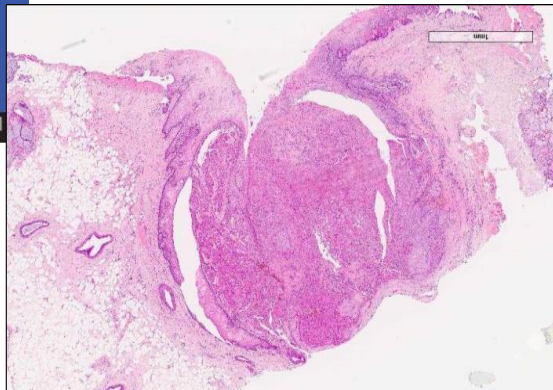
Обнаружение слияние гена ETV6-NTRK3 в опухолях предполагает таргетную терапию посредством использования ингибитора тирозинкиназы – энтректиниб

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



The Korean Journal of Pathology 2013; 47: 36-43

- болезненный узел
- медленный темп роста
- метастазы в лимфатических узлах шеи представлены в 20 % случаев

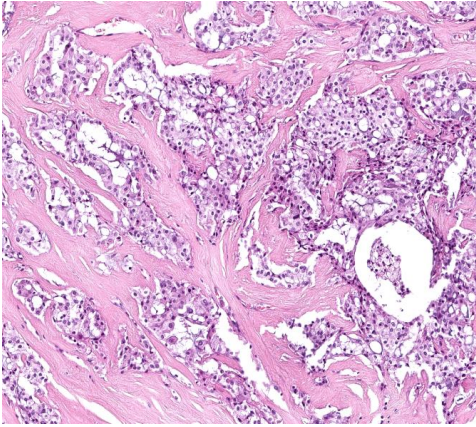


Архив МГОБ 62

Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)
гистологическое исследование

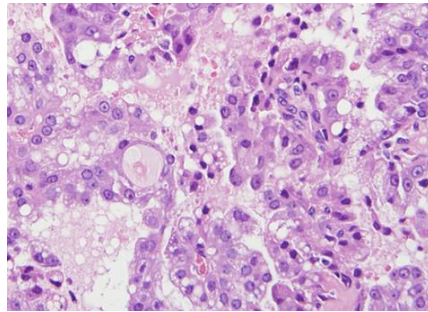
Паттерны роста

- солидный
- папиллярный
- кистозный
- тубулярный

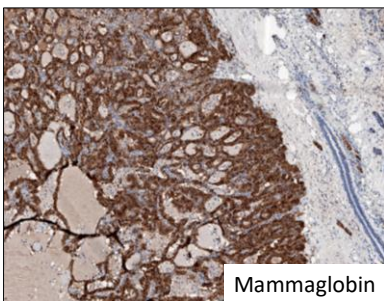
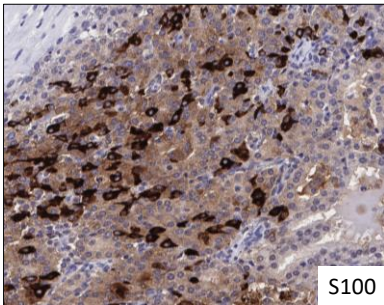


Клетки

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



Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)



Иммунофенотип

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

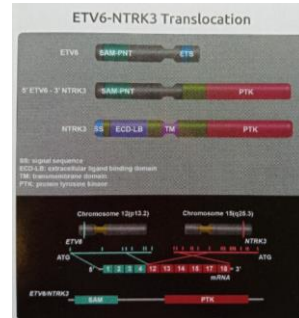
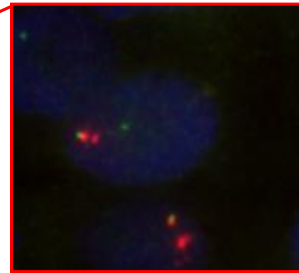
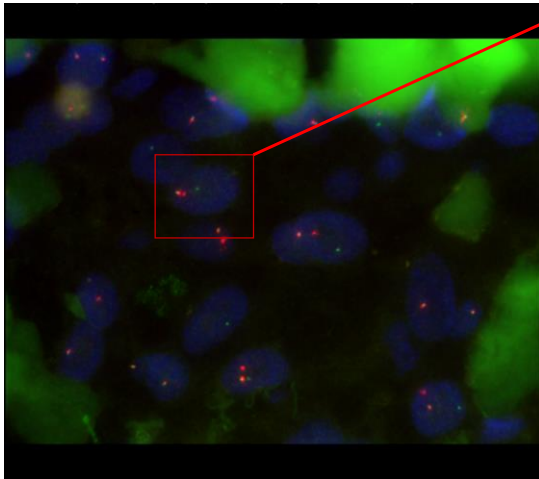
«-»: p63, CK5/6, DOG1, SMA, calponin, CK14

Дифференциальная диагностика

	MASC	AciCC	MEC
Гистология	- кистозная, папиллярная или солидная структуры; - ядро с мелкодисперсным хроматином и центральным расположением ядрышек; - вакуолированная эозинофильная цитоплазма; - <u>внутриклеточный или внутрипротоковый муцин</u> ;	- солидная, микрокистозная, папиллярная или фолликулярная структуры - часто лимфоидная инфильтрация - <u>отрицательная реакция при окраске на муцин</u>	- кистозные или солидные структуры; - слизистые, промежуточные и эпидермоидные клетки; - присутствие воспаления и фиброза в строме
ИГХ «+»	S-100, Mammaglobin, Vimentin, GATA3	Amylase, S-100, DOG-1	P63, Cytokeratins
ИГХ «-»	P63	P63	S100
Генетика	ETV6-NTRK3	-	CRTC1-MAML2, CRT3-MAML2

MASC – mammary analogue secretory carcinoma; AciCC – acinic cell carcinoma; MEC – mucocystic carcinoma

Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC) молекулярно-генетическое исследование (FISH)



Флуоресцентная гибридизация In Situ – архив
МГОБ 62

Молекулярно-генетическая гетерогенность MASC

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Profiling of Mammary Analog Secretory Carcinoma Revealed a Subset of Tumors Harboring a Novel *ETV6-RET* Translocation

Report of 10 Cases

Alena Skalova, MD, PhD,*†, Tomas Vanecek, PhD,‡, Petr A. Todd M. Stevens, PhD,§, Roderick H.W. Simpson, PhD,¶, Martin Hryca, MD, PhD,¶, Niels J. Rupp, MD,**, Michael Michal, Jr, MD,*††, David Slouka, MD, MBA, PJ Alena Metelkova, MD, PhD,||, Arghavan Eto, MD, PhD,|||, Jaroslav Pavelka, PhD,‡##, Steven J. Potts, PhD,**, Petr Steiner, MSc,*† and Michal J.

Abstract: *ETV6* gene abnormalities are well described in tumor pathology. Many fusion partners of *ETV6* have been reported in a variety of epithelial, mesenchymal, and hematological malignancies. In salivary gland tumor pathology, however, the *ETV6-NTRK3* translocation is specific for (mammary analog) secretory carcinoma, and has not been documented in any other salivary tumor type. The present study comprised a clinical, histologic, and molecular analysis of 10 cases of secretory carcinoma, with typical morphology and immunoprofile harboring a novel *ETV6-RET* translocation.

Key Words: MASC, *ETV6*, *RET*, fusion, carcinoma, gene, translocation, (Am J Surg)

negative. In this case, low quality of RNA rather than low or focal expression is responsible for this result.

The alternative *ETV6-RET* transcription will be important for treatment of those SCs with uncontrolled regional growth or SCs with metastatic foci, as treatment with entrectinib and similar drugs with the same target specificity will probably be ineffective in these SCs with alternative fusion transcripts different from *ETV6-NTRK3*. The alternative fusion partner different from *ETV6-NTRK3* in SC should not be of great surprise, because infantile fibrosarcoma with *ETV6-NTRK3* translocation may have alternative *EML4-NTRK3* translocation,³⁶ and there are descriptions of acute myeloid leukemias in which the *ETV6* gene fuses with many alternative fusion partners, including *ETV6-ABL1*,³⁷ *ETV6-LPXN*,³⁸ *ETV6-RUNX1*,³⁹ *ETV6-NCOA2*,⁴⁰ and many others.

To our knowledge, *ETV6-RET* fusions have not been reported in salivary gland tumors so far. Notably,

Неэффективность энтректиниба при других фьюженах!

Степени градации опухолей слюнных желез (WHO 2017)

- Всего 22 злокачественных эпителиальных повреждения
- 7 из них определены как low-grade (low-risk)
- 7 из них определены как high-grade (high-risk)
- 8 – должны быть иметь степень градации, но еще не имеют ее

Степени градации опухолей слюнных желез (WHO 2017)

low-grade (LG)

- Ацинозноклеточная карцинома
- Секреторная карцинома (MASC)
- Базальноклеточная карцинома
- Светлоклеточная карцинома
- Полиморфноклеточная карцинома
- Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
- Сиалобластома

!!!! в некоторых из них описаны случаи с high-grade трансформацией (низкодифференцированный компонент)

Степени градации опухолей слюнных желез (WHO 2017)

high-grade (HG)

- Протоковая карцинома слюнной железы
- Лимфоэпителиальная карцинома
- Недифференцированная карцинома
- Нейроэндокринная карцинома (large cell, small cell)
- Онкоцитарная карцинома
- Карциносаркома

В представленных нозологиях не выявлены участки с low-grade дифференцировкой

Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)

HG- трансформация в MASC

- «Изрезанные» границы опухоли
- Клеточный полиморфизм (крупные клетки с обильной цитоплазмой, крупные полиморфные ядра, хорошо различимые ядрышки)
- Увеличение митотической активности
- Очаги некроза по типу комедо-некроза
- Апокринная морфология
- Гиалинизированная строма
- Интраваскулярная инвазия
- LG и HG компоненты обычно хорошо различимы между собой, но могут присутствовать участки «переходной» зоны

13

Аналог секреторной карциномы молочной железы (MASC)

HG- трансформация в MASC

Степени градации опухолей слюнных желез (WHO 2017)

low-grade (LG)

- Аденоидноклеточная карцинома
- Секреторная карцинома (MASC)
- Базальноклеточная карцинома
- Светлоклеточная карцинома
- Полиморфноклеточная карцинома
- Эпителиально-миоэпителиальная карцинома
- Сialобластома

- все 3 пациента умерли в срок от 2 до 6 лет с момента выявления первичной опухоли

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*, β -Catenin, *EGFR*, and *CCND1* Genes

Alena Skállová, MD, PhD,*† Tomas Vanecek, PhD,‡ Hanna Majewska, MD, PhD,§ Jan Laco, MD, PhD,|| Petr Grossmann, PhD,‡ Roderick H. W. Simpson, MB, ChB, FRCPath,*‡ Lukas Hauer, MD,|| Pavel Andrlé, MD,|| Lubor Hosticka, MD,|| Jindrich Branzovský, MD,* and Michal Michal, MD*

Abstract: Mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland origin (MASC) is a recently described tumor resembling secretory carcinoma of the breast characterized by strong S-100 protein, mammaglobin, and vimentin immunopositivity 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 homogenous or bubbly secretions. Colloid-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 revealed strong membrane staining for EGFR and β -catenin, cytoplasmic/nuclear staining for S-100 protein, and nuclear staining for cyclin-D1, whereas HER-2/*neu* was absent. Analysis for the presence of the *ETV6-NTRK3* fusion transcript revealed positivity in both HG and low-grade component of MASC in 2 of the 3

patients. Analysis of *TP53* and *CTNNB1* gene mutations in the HG component of MASCs as well as detection of copy number aberration 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)

Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) is a recently described distinctive salivary gland tumor with the *ETV6* gene rearrangement.¹ As the name implies, MASC is characterized by histologic and immuno-

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, β -Catenin, EGFR, and CCND1 Genes

Alena Skálková, MD, PhD,*†; Tomas Vanovek, PhD,‡; Hanna Majewska, MD, PhD,§
Jan Laco, MD, PhD,‡; Petr Grossmann, PhD,‡; Radeckí H. W., Simpson, MR, CMB, FRCPath,§
Lukas Hauer, MD,‡; Pavel Andrlík, MD,‡; Lubor Horvicko, MD,‡; Jindrich Brancovsky, MD,*
and Michal Michal, MD*†

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)

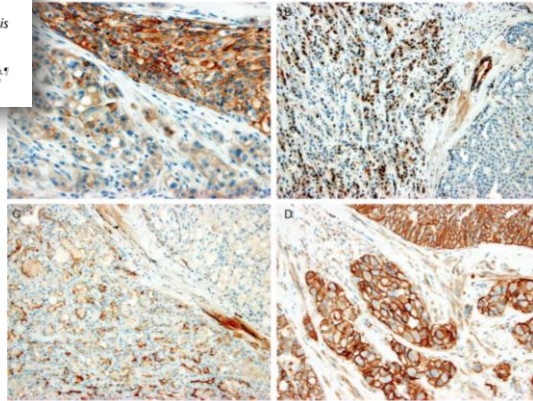
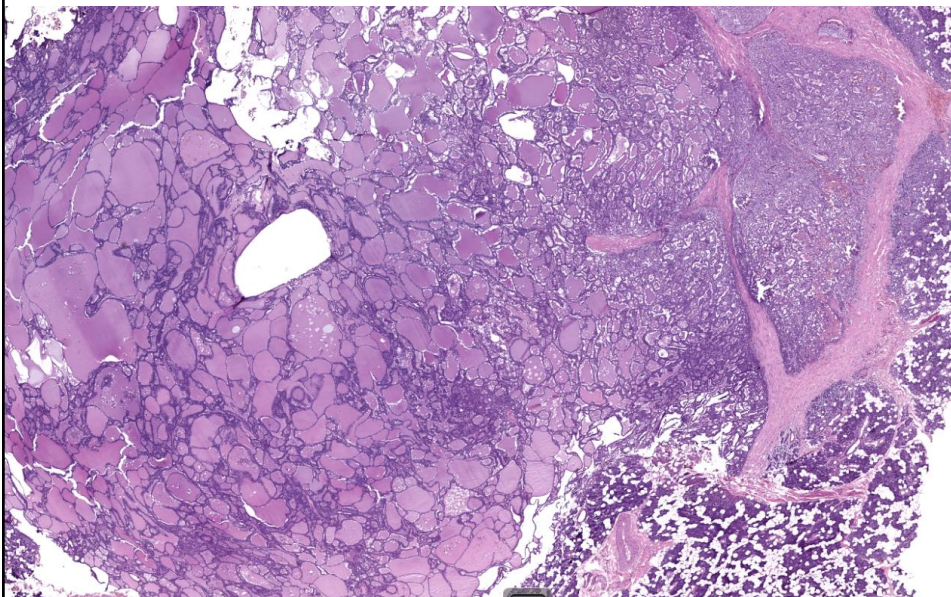


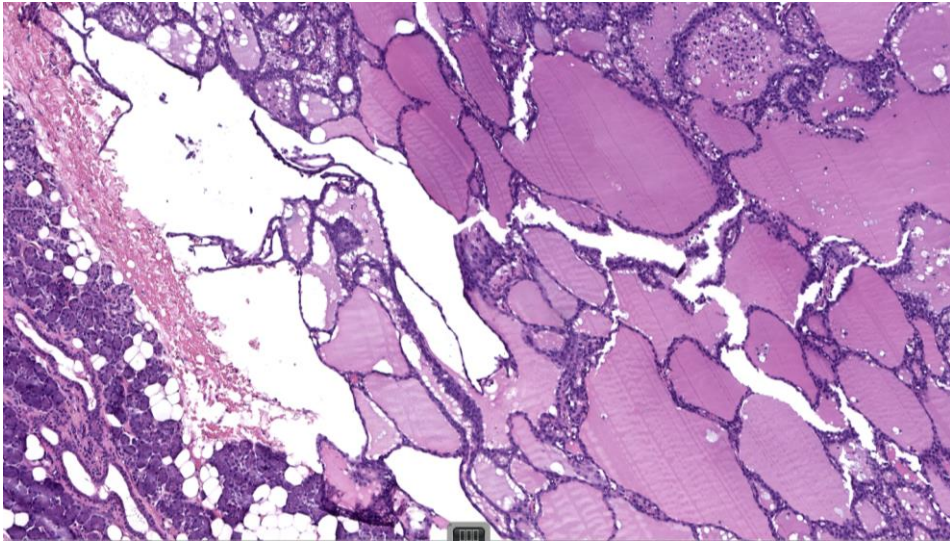
FIGURE 5. A, The MASC cells exhibit strong membranous staining for EGFR in both LG and HG components. B, The cyclin-D1 nuclear staining was higher in the HG component as compared with the LG MASC. C, Staining for DOG1 was not helpful as 2 of 3 cases showed a positive immunoreactivity in the HG component. D, Strong membrane immunostaining for β -catenin is seen in the HG component, whereas the staining in LG areas was mild cytoplasmic or absent (not shown).

15

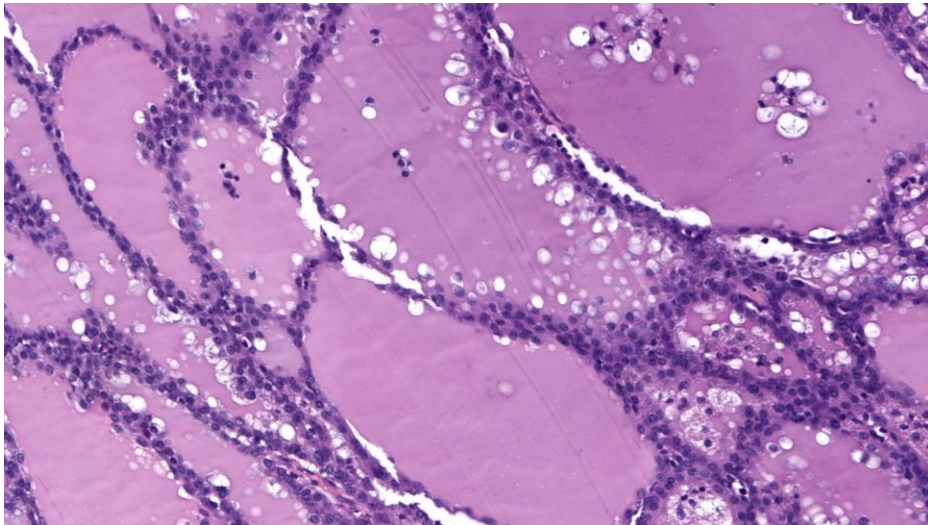
Клинический случай



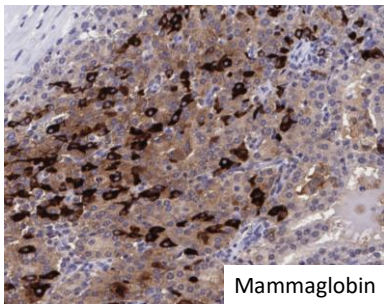
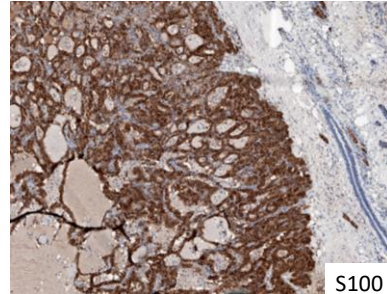
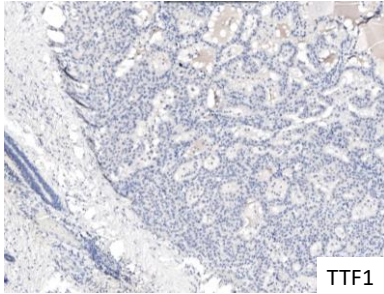
Клинический случай



Клинический случай



Клинический случай



- Detekce zlomu genu ETV6

Detekce zlomu genu ETV6 akreditovanou metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH) za použití sondy LSI ETV6 (TEL) (12p13) Dual Color, Break Apart Probe Kit (Abbott Molecular) dle SOP-07*.

Analýza zlomu genu ETV6 metodou FISH - pozitivní. (cut-off 10 % [39/50]). PROKAZUJEME zlom genu ETV6.

- Izolace neprovedena.

RNDr. Petr Grossmann, Ph.D.

Take home message.. .

- в настоящий момент лечение опухолей слюнных желез не ограничивается стандартами хирургического лечения и химиолучевой терапии
- верификация опухолей MASC имеет значение для прогноза пациентов
- обнаружение слияние гена ETV6-NTRK3 в опухолях MASC позволяет улучшить прогноз пациентов посредством использования таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы ларотрэктинибом
- наличие участков HG-трансформации в опухолях слюнных желез требует отражения в заключении

Спасибо за внимание!



Prof. Alena Skálová, MD, CSc

laboratory section