

Pan-TRK Immunohistochemistry

A Useful Diagnostic Adjunct For Secretory Carcinoma of the Breast

汇报人：杨巧

(Am J Surg Pathol 2019;43:1693–1700)

乳腺分泌型癌

- ✓ 定义：一种罕见的、低级别、染色体易位相关性浸润性癌，具有实性、微囊性和管状结构，可产生细胞内和细胞外分泌物
- ✓ 发病年龄：占有所有乳腺癌比率 $<0.15\%$ ，男女均可发生，平均年龄25岁（范围3-87岁）
- ✓ 临床：境界清楚的可活动性肿块，位于乳晕周围
- ✓ 大体：平均直径3cm，切面灰白-黄褐色

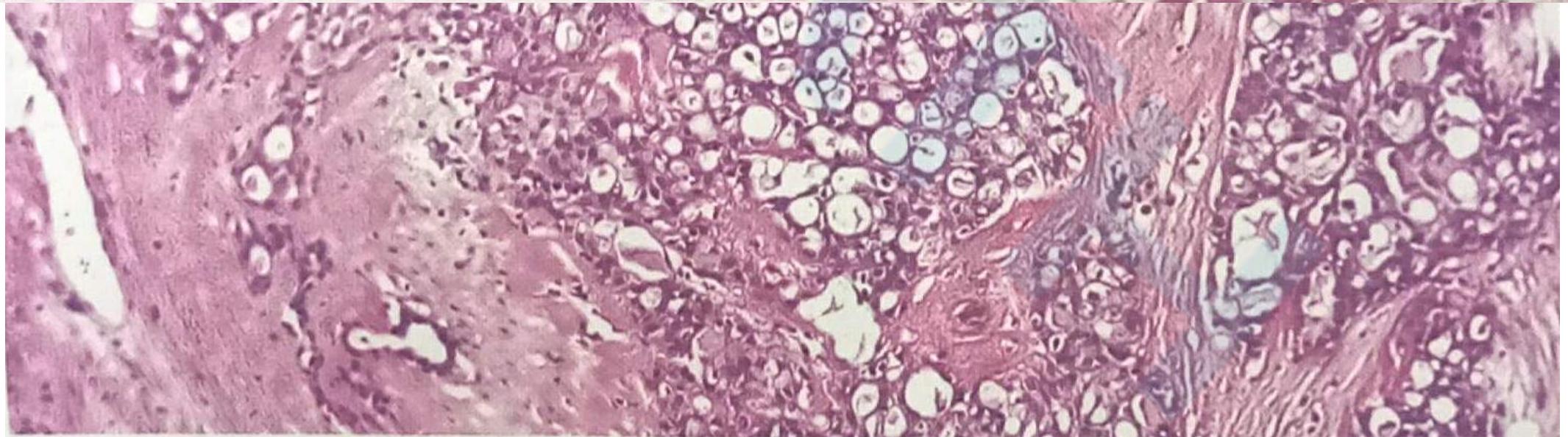
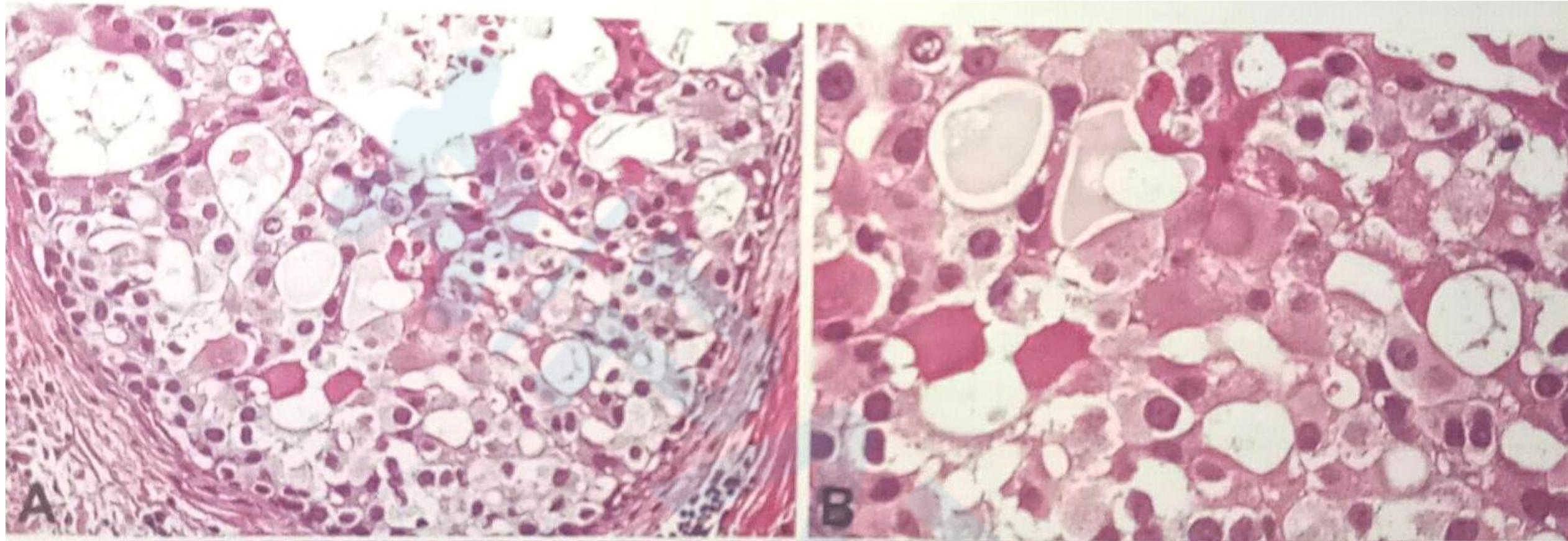
✓镜下：边界呈推挤性，也经常看到浸润。三种形态混合存在：**微囊性**、**实性**（微囊类似于甲状腺滤泡的小囊，可融合成实性岛状结构）、**管状**（含有分泌物的小管）

病变中心可见硬化组织

细胞呈多角形，胞浆嗜酸性、颗粒状或空泡状。

核形状规则，核仁不明显，核分裂极少见

A、大量粉红色嗜酸性胞浆； B、大量细胞内、细胞外分泌物



蜂窝状结构，微囊型腺体组成

图片来源于最新版WHO

研究背景

- ✓ 乳腺分泌型癌1966年首次在儿童和青少年中提出，又称为“青少年癌”
- ✓ 形态特征：瘤细胞实性、微囊或管状生长，有丰富的淡染到嗜酸性颗粒状或空泡状胞浆，细胞核均匀一致，嗜酸性细胞内、外分泌物PAS阳性
- ✓ IHC：S-100、GATA3, mammaglobin、EGFR、CK5/6、CK14、SOX10阳性，ER、PR、Her-2阴性或弱阳性
- ✓ 预后：惰性肿瘤，预后良好，5年和10年生存率为90%，远处转移罕见
- ✓ 鉴别乳腺分泌型癌和非特殊类型的三阴性乳腺癌具有重要的意义

遗传学：t (12; 15) (p13;q25) 易位，ETV6-NTRK3融合

1. 乳腺分泌型癌
2. 婴儿纤维肉瘤
3. 先天性中胚层肾瘤
4. 急性髓系白血病
5. 涎腺分泌型癌

- ✓ NTRK基因融合在大多数肿瘤中只占据了0.5%-1%，在结直肠癌、肺癌及恶性黑色素瘤中<5%，但在以上肿瘤中比较高，可达90%以上
- ✓ NTRK融合在肿瘤发生早期就会出现，并在肿瘤生长和扩散过程中持续存在

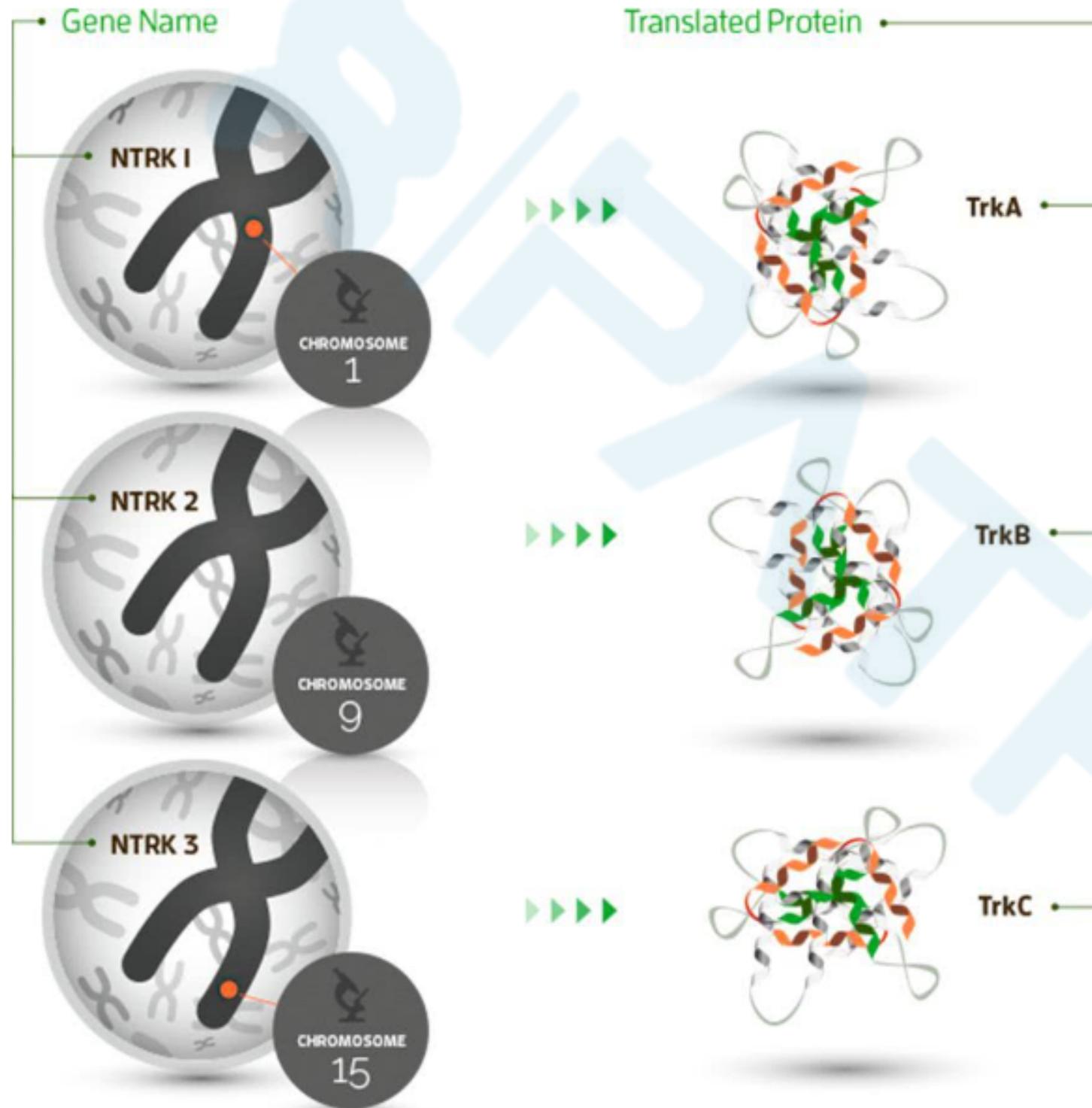
NTRK

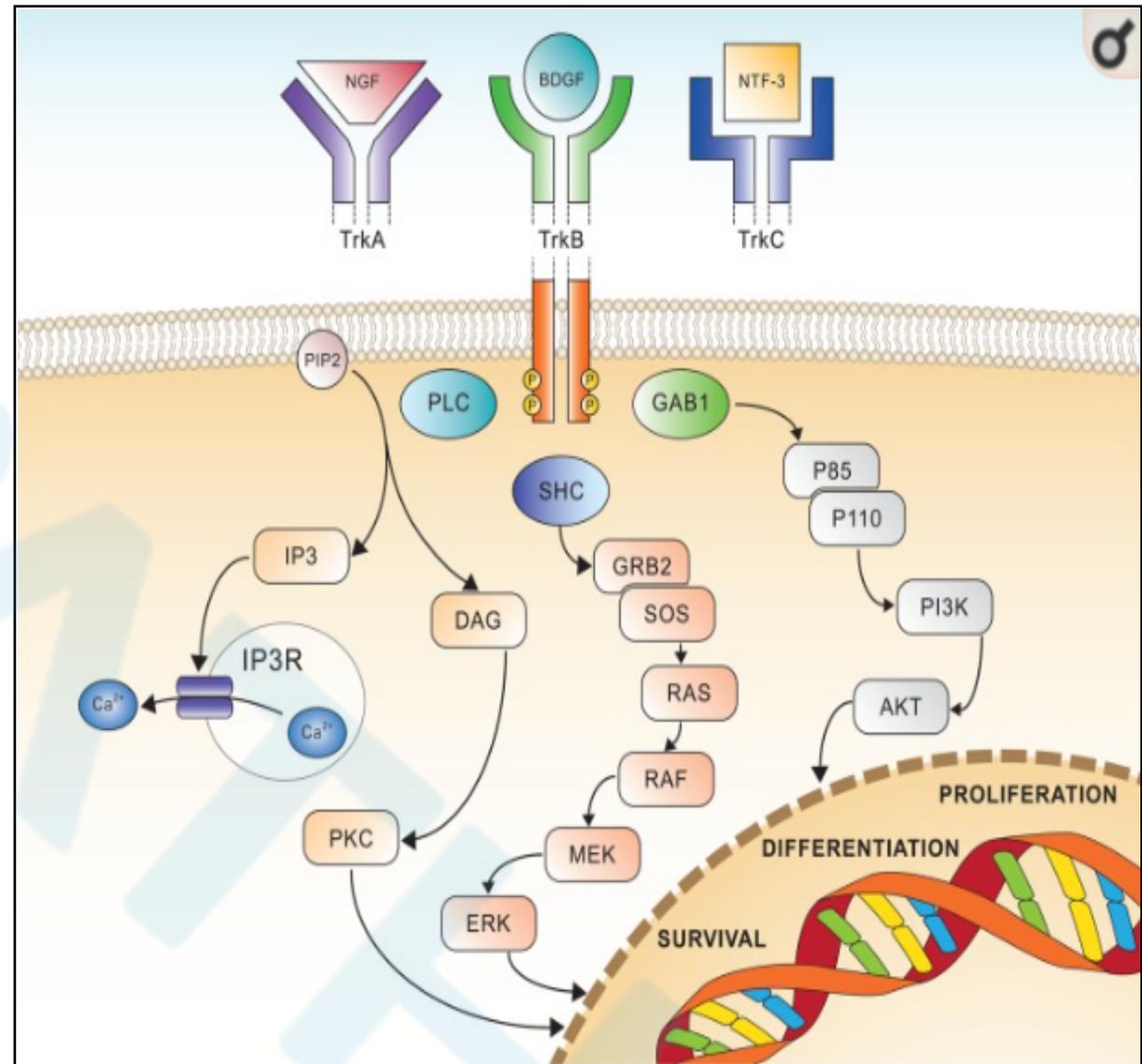
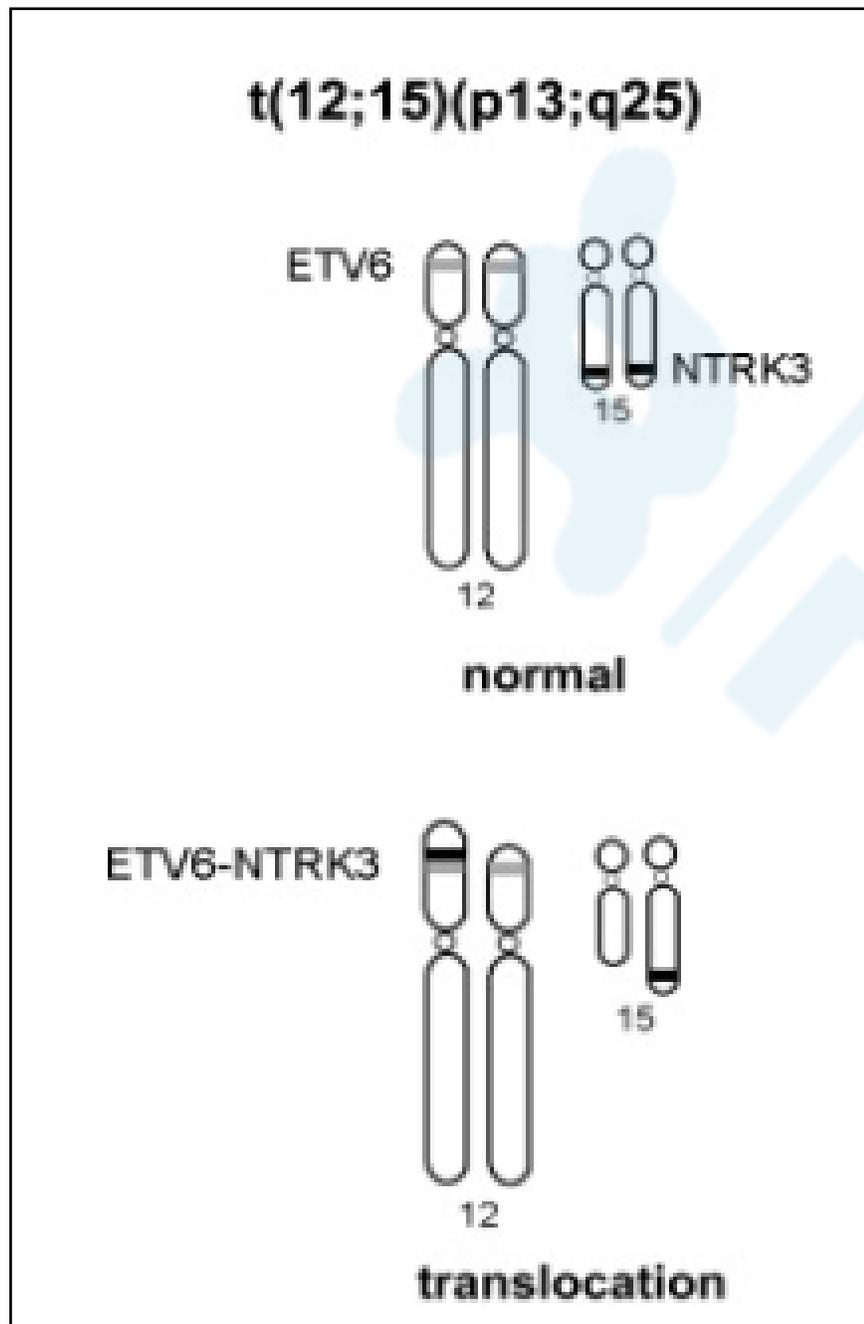
TRK

(neurotrophic tyrosine receptor kinase) (Tropomyosin Receptor Kinase)

神经营养性酪氨酸受体激酶

原肌球蛋白受体激酶





NTRK基因与某些配体基因意外融合时，TRK可能被重新激活

诊断乳腺分泌型癌：ETV6 FISH检测、NTRK NGS检测，但分子检测费用高、周期长、许多实验室未开展，且FISH的成本是免疫组化成本的3到6倍

pan-TRK IHC抗体可识别TRK C'端蛋白，目前已证实在其他NTRK重排的肿瘤的中pan-TRK IHC染色几乎均为阳性

乳腺分泌型癌pan-TRK IHC的敏感性和特异性尚未系统评估

目的：评估pan-TRK IHC对乳腺分泌型癌的诊断价值，将其染色结果与其他类型乳腺癌进行比较

材料和方法

✓选取24例乳腺分泌型癌

对照组：203例非分泌型乳腺癌（组织芯片，其中15例形态与分泌型癌类似）

✓临床病理特征：患者年龄、肿瘤大小、治疗情况、淋巴结转移情况和ETV6 FISH结果

✓免疫组化：Pan-TRK

染色强度：弱[1+]、中[2+]、强[3+]

阳性：高于背景的任何强度阳性肿瘤细胞 $\geq 1\%$

弥漫阳性：阳性肿瘤细胞 $>50\%$

结果

TABLE 1. Pan-TRK IHC in Secretory Carcinoma

No.	Age (y)	Tumor Size (cm)	Nodal Status	ER (%)	PR (%)	HER2	Specimen Type	ETV6 FISH	Nuclear Staining		Cytoplasmic Staining	
									Intensity	%	Intensity	%
1	22	6.5	N0	1-10	1-10	0	Ex	+	3+*	60	0	0
2	69	1.1	NA	30	NA	NA	Bx	+	0	0	0	0
3	57	1.1	N1a	0	0	0	Ex	+	3+*	70	0	0
4	71	1.2	N1a	0	0	0	Ex	+	2+	80	0	0
5	23	2.5	N0	0	0	0	Ex	+	3+*	90	0	0
6	31	2.2	NA	1-5	<1	0	Ex	+	3+*	70	0	0
7	45	1	N0	1-5	0	0	Ex	+	3+	>90	0	0
8	44	1	NA	1-5	0	0	Ex	+	3+*	80	0	0
9	37	0.9	N0	20	0	0	Ex	+	3+	5	2+	>90
10	67	0.4	N0	10	0	0	Ex	+	3+*	>90	0	0
11	58	1.4	N0	90	0	0	Ex	NA	1+	5	0	0
12	32	0.8	N0	1-5	1-5	0	Ex	+	3+*	90	1+	>90
13	57	0.6	N0	1-5	0	0	Ex	+	3+*	90	0	0
14	52	4	N0	1-5	0	0	Ex	+	2+	80	0	0
15	78	1	N0	0	0	0	Ex	NA	2+	10	0	0
16	22	2.8	N0	<1	0	1+	Ex	NA	3+*	>90	0	0
17	15	1	N1a	40	1-5	0	Ex	+	3+*	>90	0	0
18	34	1.5	N0	10	15	0	Ex	+	1+	70	0	0
19	84	0.4	NA	<1	0	0	Bx	+	3+*	>90	0	0
20	27	1.3	N0	15	15	0	Ex	+	3+*	30	1+	>90
21	14	NA	NA	NA	NA	NA	Ex	+	3+*	40	0	0
22	49	0.8	NA	1-5	5-10	0	Ex	NA	3+	70	1+	>90
23	44	0.8	N0	15	15	0	Ex	+	3+	>90	0	0
24	40	1	NA	10	<1	0	Ex	+	1+	20	0	0

Intensity is scored as weak (1+), moderate (2+) or strong (3+).
 *Variable intensity of nuclear staining, but focally strong (3+).
 Bx indicates biopsy; Ex, excision; NA, not available.

✓ 24例乳腺分泌型癌：

手术切除标本22例，粗针活检2例

女性：23例，男性1例

平均年龄：44岁（14至84岁）

平均肿瘤大小1.0厘米（0.8-6.5cm）

3例转移到同侧腋窝淋巴结

✓ 肿瘤细胞ER\PR阴性（6/23例，26.1%）或弱阳性（16/23例，

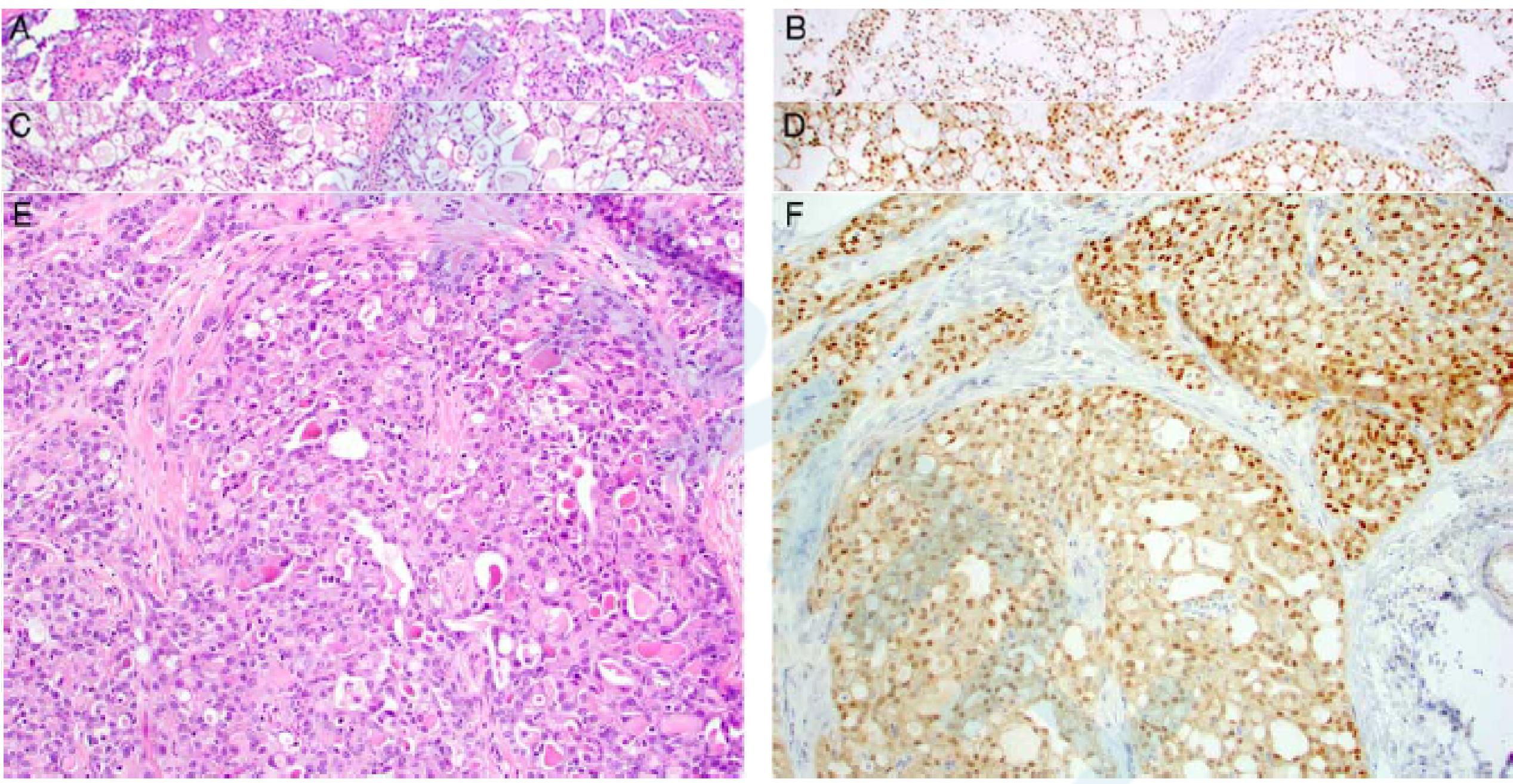
69.6%），1例ER染色90%细胞核阳性

HER2阴性（0或1+）（22/22例，100%）

✓ 20例患者有ETV6重排，其余4例未检测

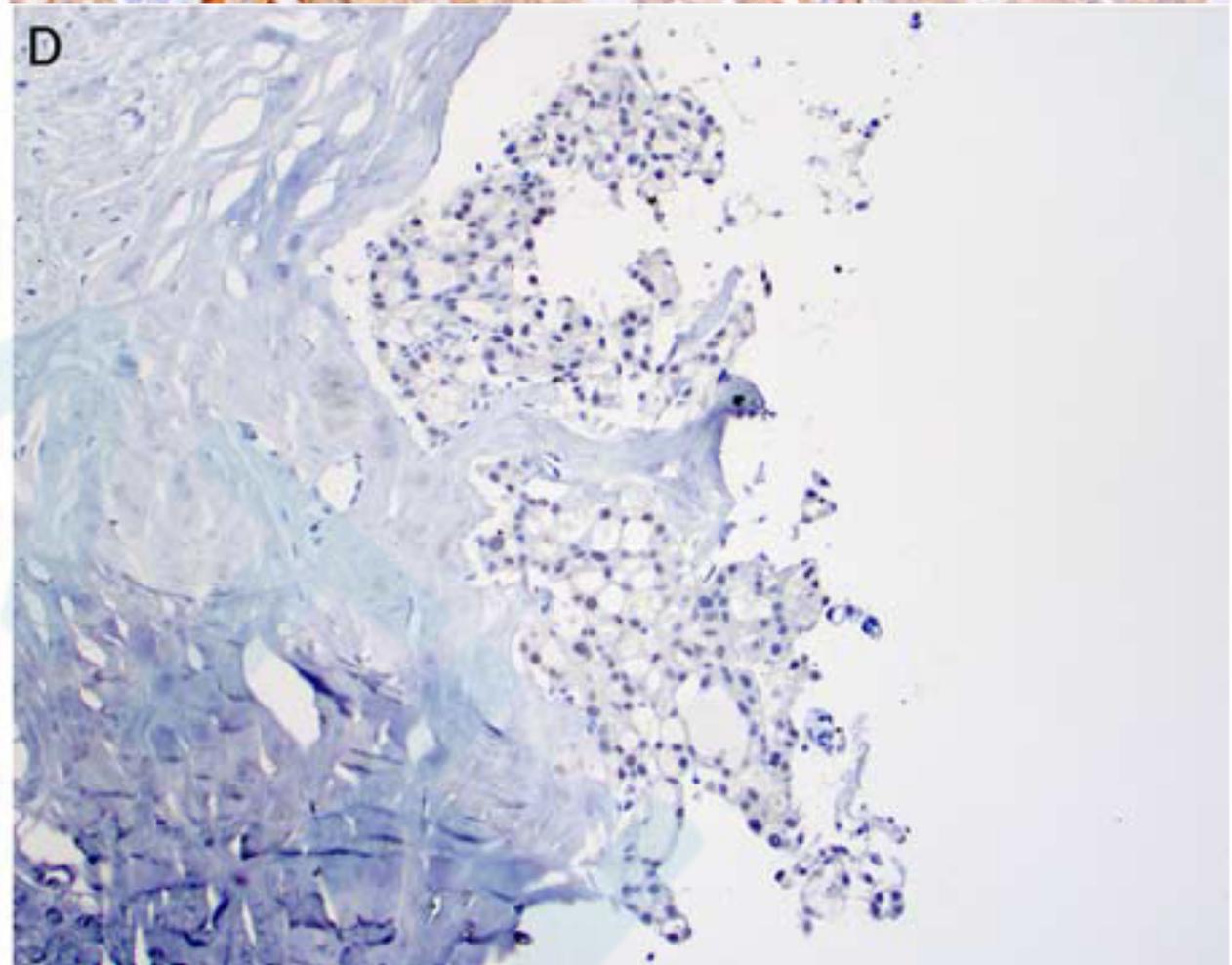
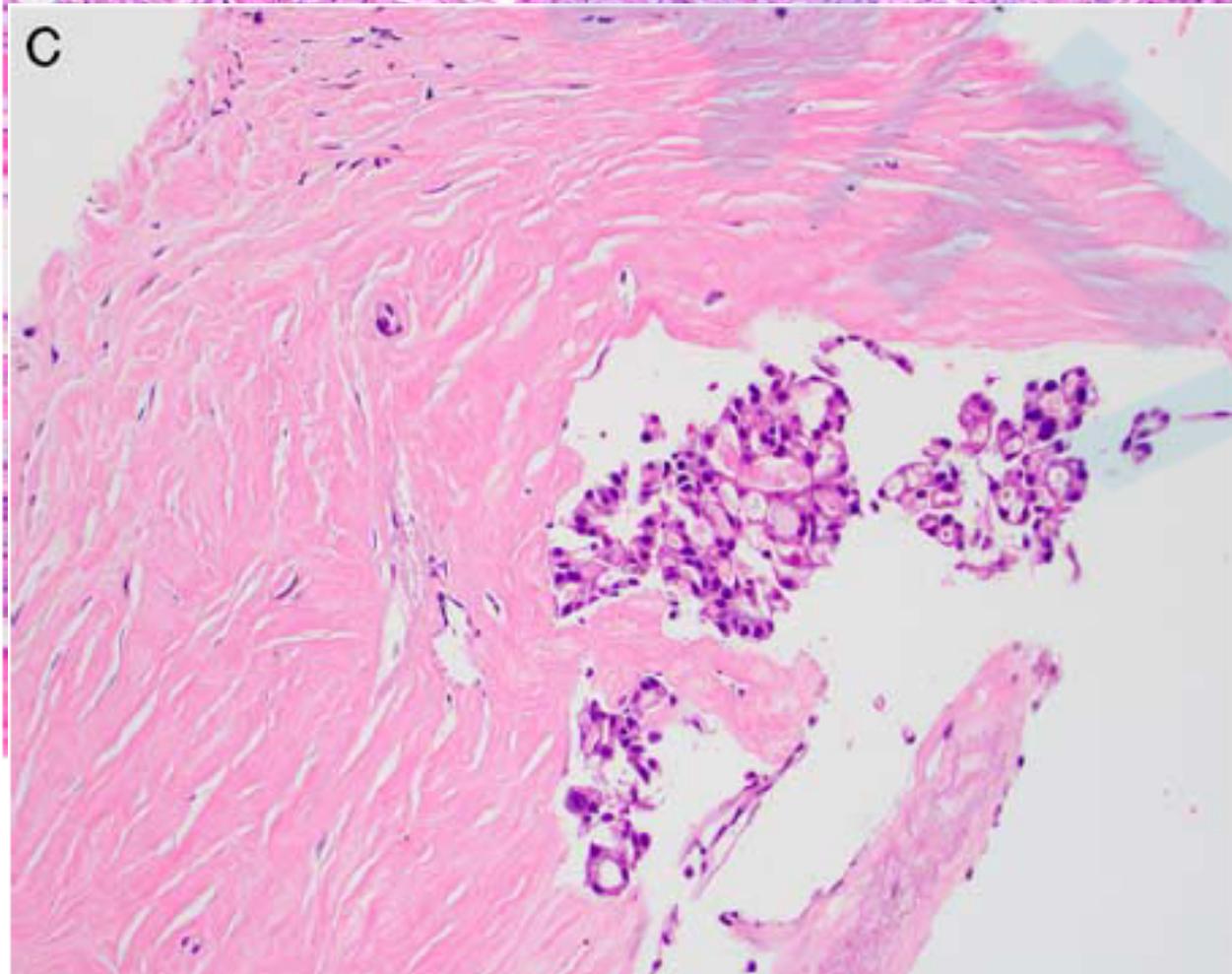
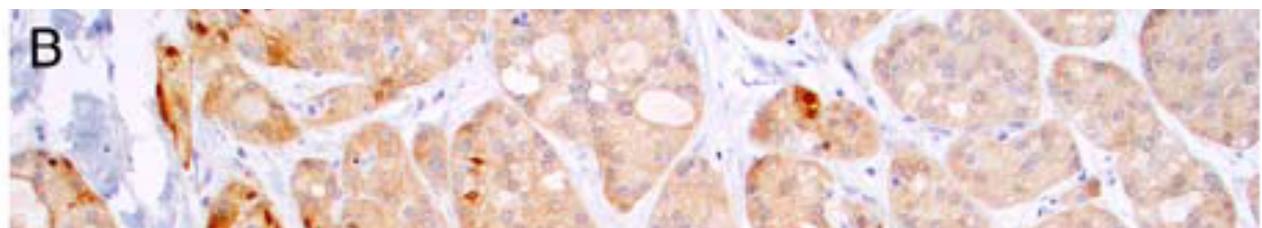
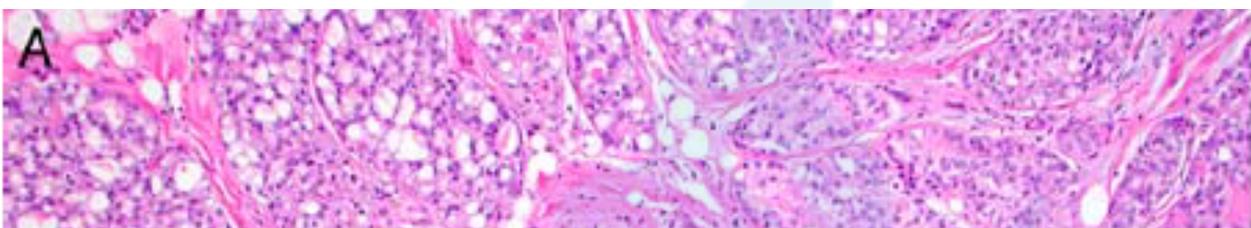
✓ 23/24例pan-TRK免疫组化阳性

图1： 24例乳腺分泌型癌的pan-TRK IHC染色



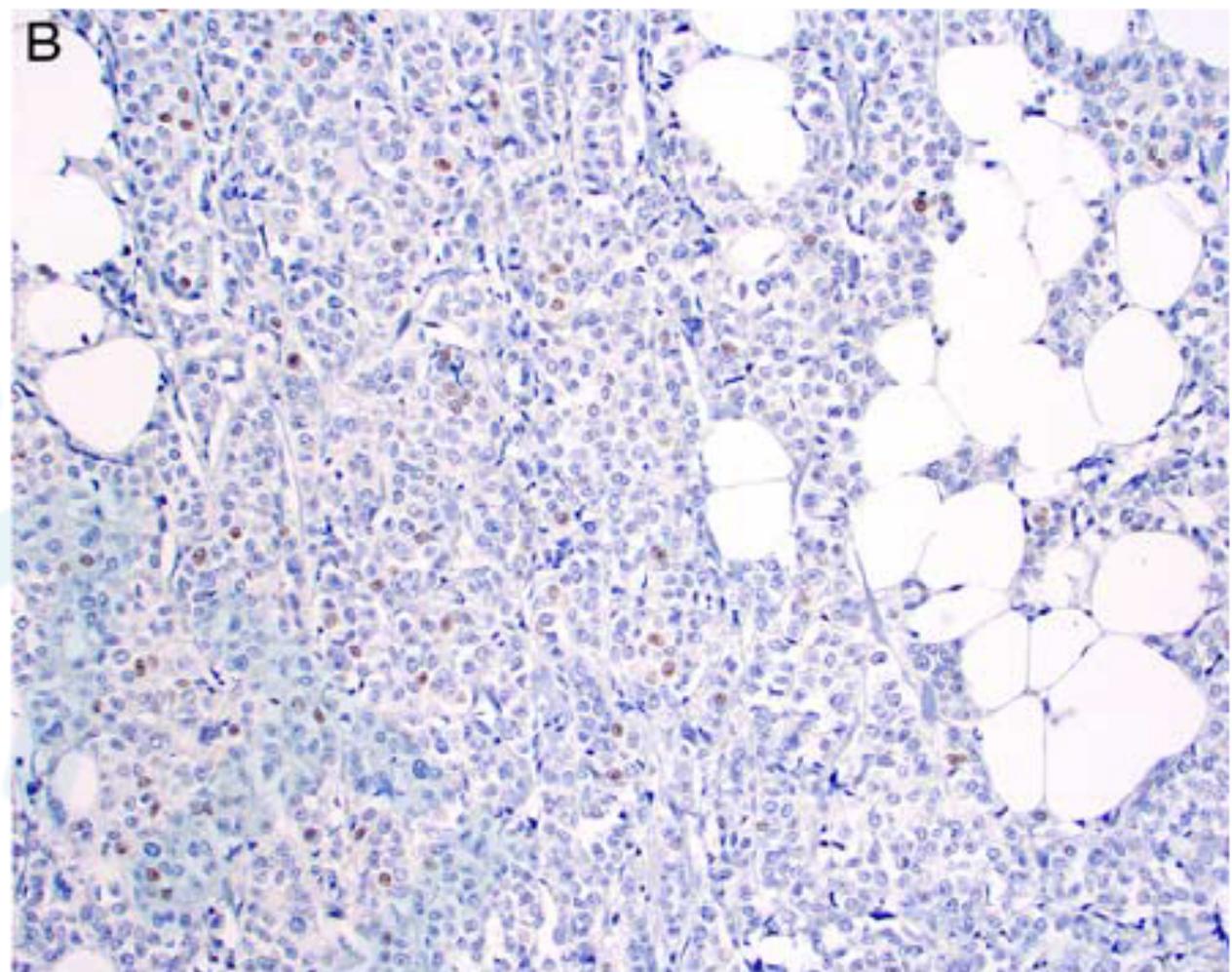
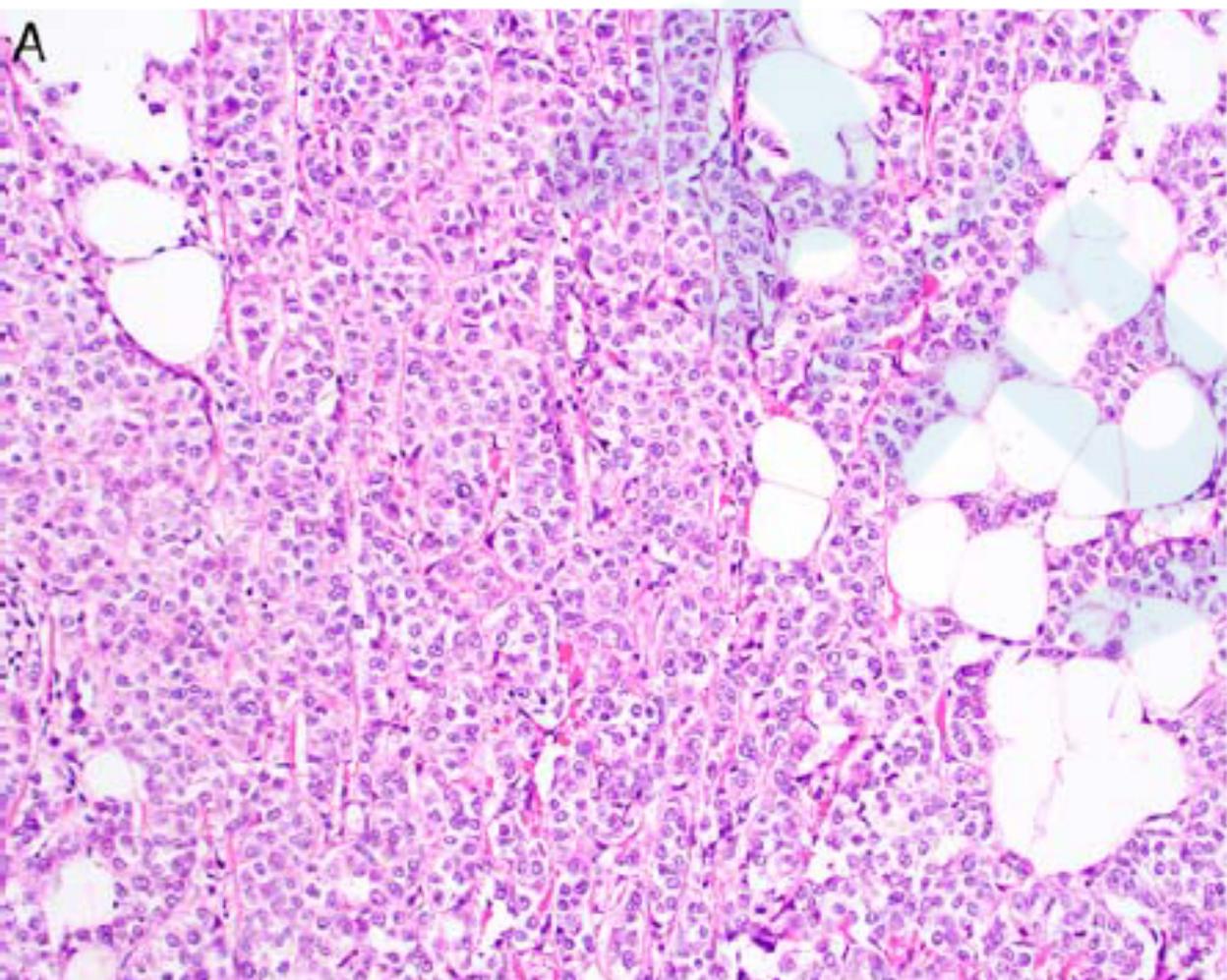
3例以核染色为主，胞浆弱阳性

图2：2例pan-TRK染色异常



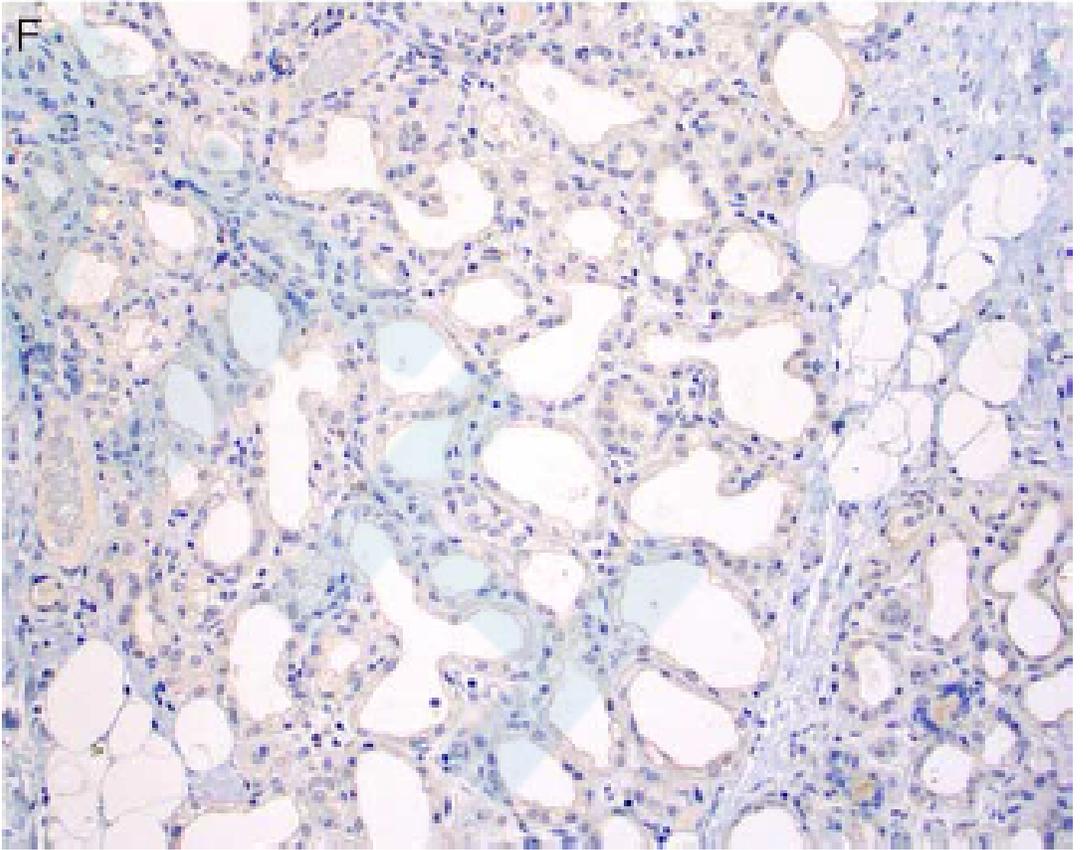
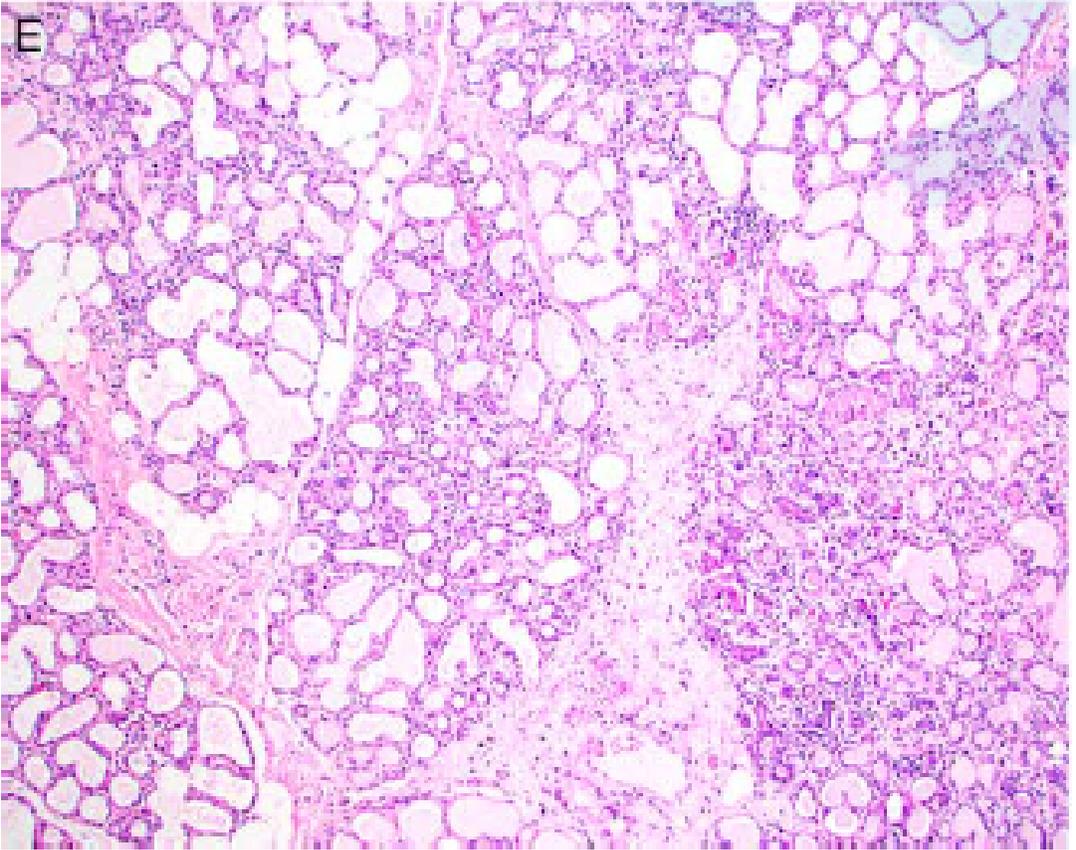
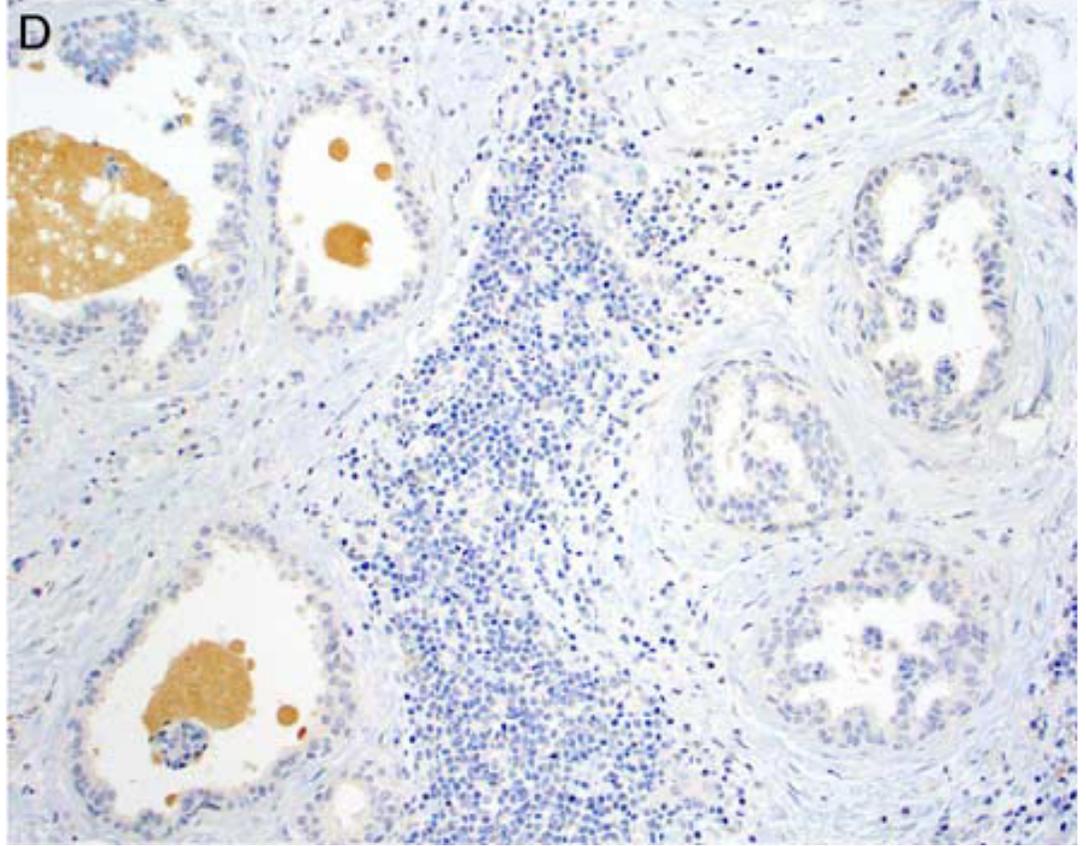
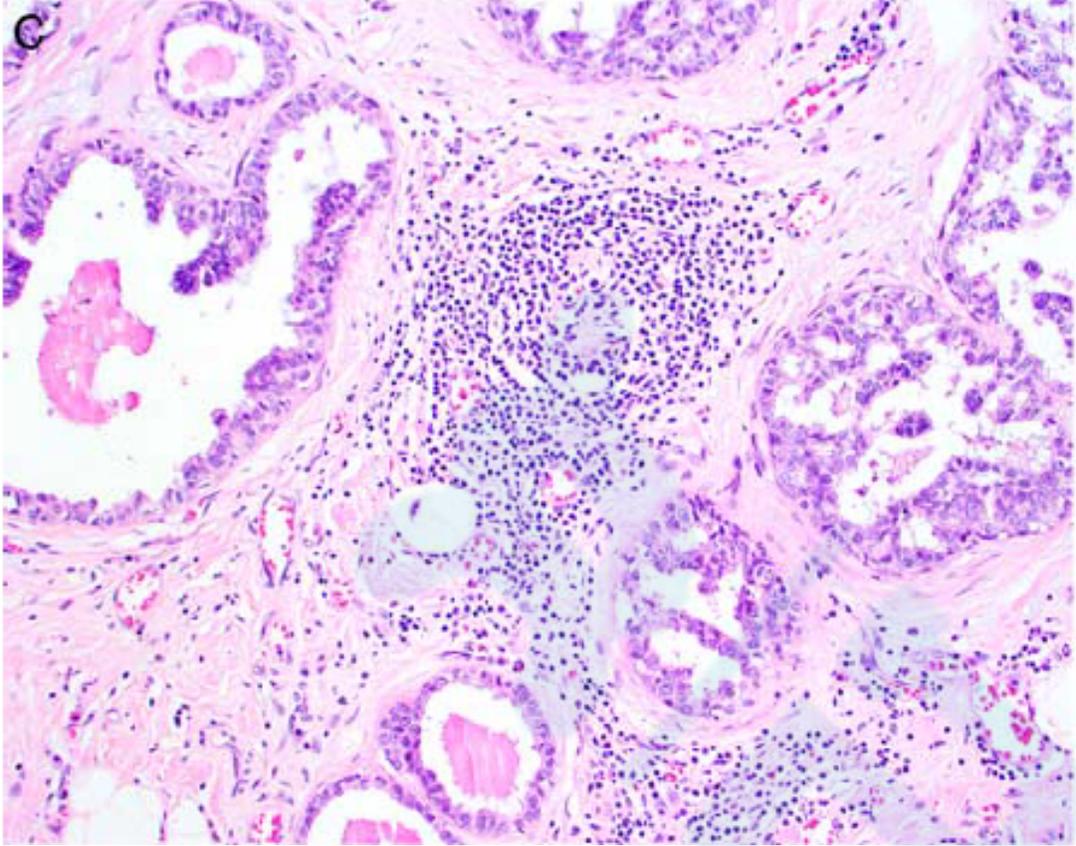
ETV6-FISH阳性的穿刺活检标本，pan-TRK阴性

图3



在203例浸润性乳腺癌中，仅21病例pan-TRK局灶性弱阳性，阳性细胞 $<5\%$

图3



15例与分泌型癌形态类似的乳腺癌，包括DCIS伴高分泌变化和泌乳变化的病例，pan-TRK均阴性

讨论

越来越多的研究表明，pan-TRK IHC可以用新发现的单克隆抗体（EPR17341）检测不同类型肿瘤的NTRK融合

复习文献1：

结直肠癌、膀胱癌、胶质瘤、肺癌、肉瘤、黑色素瘤、乳腺分泌型癌、腮腺分泌型癌共21例，均检测到NTRK基因融合，**20/21Pan-TRK IHC染色阳性**

阴性对照组共20例：Pan-TRK IHC 染色阴性

Pan-TRK IHC敏感度为95.2%，特异度为100%

复习文献2:

胶质瘤、软组织肉瘤、几种类型的癌（包括1例乳腺分泌型癌）共31例NTRK阳性的肿瘤行pan-TRK IHC检测：7例NTRK1融合的病例、8例NTRK2融合的病例，6例NTRK3融合的病例呈**强阳性表达**

Pan-TRK IHC敏感度为75%，特异度为95%

复习文献3:

30例经NGS证实存在NTRK重排的儿童间叶源性肿瘤，其中29例pan-TRK IHC 阳性

复习文献4:

15例经FISH证实存在的ETV6重排的婴儿纤维肉瘤，其中14例(93%) pan-TRK IHC 弥漫强阳性

结论: pan-TRK IHC是筛选有NTRK重排的恶性肿瘤相对可靠的方法，对靶向治疗有指导意义

总结

- ✓ 本文首次报道pan-TRK IHC在乳腺分泌型癌中的诊断价值，**敏感度83.3%，特异度100%**
- ✓ pan-TRK IHC：**弥漫性或至少局灶性强阳性核着色，特异度敏感度高，与ETV6 FISH、NGS相比更快速、经济、有效**
- ✓ 根据肿瘤的独特形态和IHC染色，大多数病例都能作出明确的诊断，对于形态学不明确或pan-TRK IHC阴性的病例，仍推荐使用ETV6-FISH检测

谢谢大家！

