

Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults

汇报人：宋 征

成人型纤维肉瘤

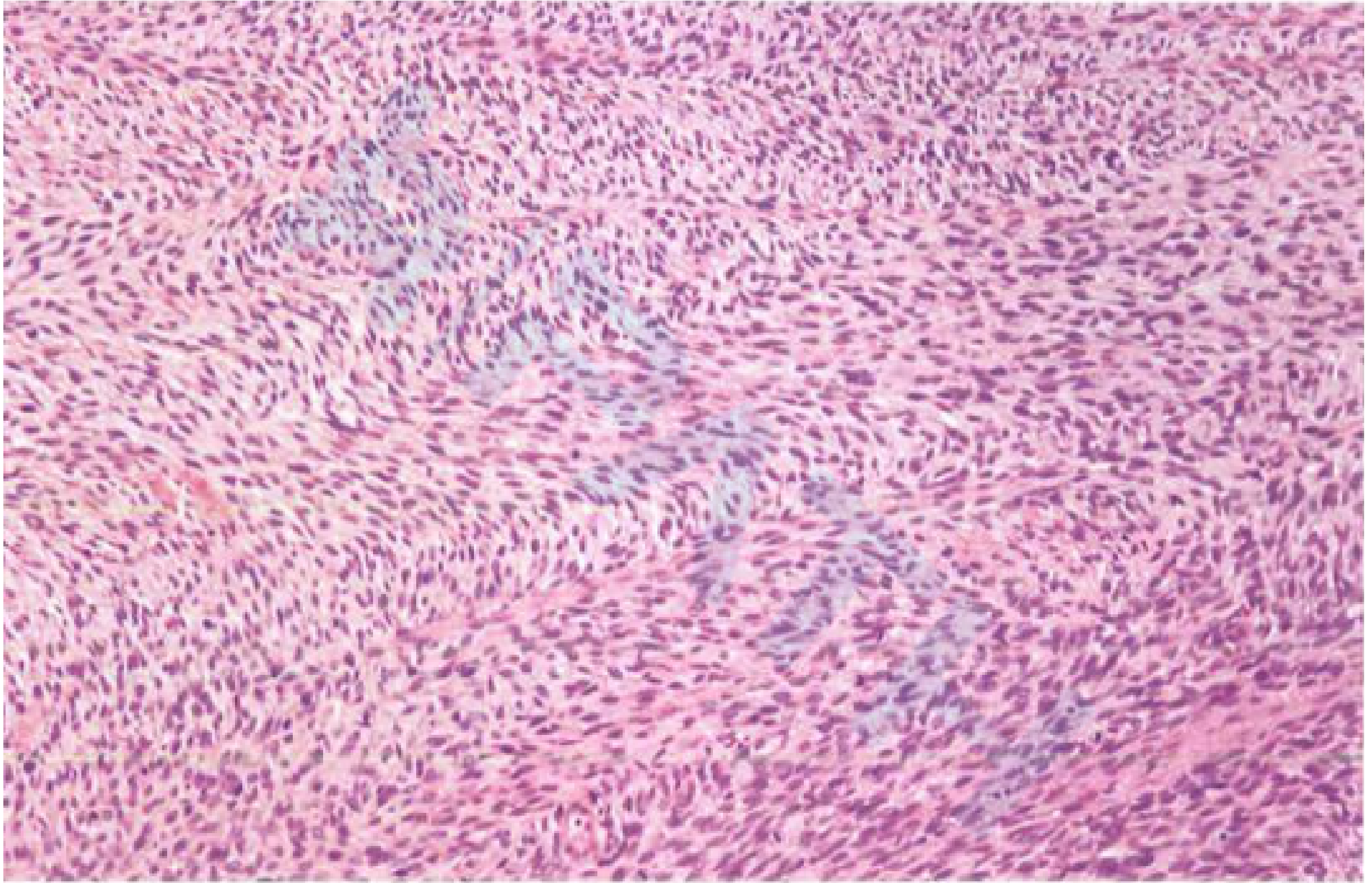
- 由纤维母细胞和不等量胶原纤维组成的恶性肿瘤
- 是一种排除性诊断
- 多见于中老年人，无明显性别差异
- 好发于四肢、躯干和头颈部的深部软组织
- 表现为伴有或不伴疼痛的包块
- 大体：界限清楚的白色或褐色肿物，高级别肿瘤内可见出血和坏死

- **组织学：**

- ✓ 由梭形瘤细胞构成，束状、“**鱼骨样**”、席纹状排列
- ✓ 细胞核两端渐细、深染，核仁明显，胞质稀少
- ✓ 常可见到不同程度的核分裂活性
- ✓ 间质含有不等量的胶原纤维，可形成细胞稀疏的弥漫性或“**瘢痕样**”硬化或玻璃样变区域

- **免疫组化：Vim、CD34、SMA（+）**

- **分子遗传学：多种复杂的染色体异常，无特异性改变**



摘自2013版骨与软组织WHO

NTRK

- 神经营养性酪氨酸激酶受体基因，包括NTRK1， NTRK2和NTRK3
- 编码原肌球蛋白受体激酶蛋白TRKA， TRKB和TRKC
- 神经细胞生长和分化中发挥重要的生理作用
- NTRK基因突变形式最常见的是基因融合
- 与很多良恶性肿瘤的发生相关，包括上皮，间叶，黑色素细胞，神经胶质和血液淋巴系统

NTRK

- 针对NTRK基因的酪氨酸激酶抑制剂（包括恩曲替尼和拉罗替尼）进入临床应用
- NTRK重排相关肉瘤多发生于儿童，亦可见于成年人
- 肿瘤发生部位多变，包括软组织和器官
- ETV6-NTRK3融合与婴儿型纤维肉瘤、富于细胞型中胚层肾瘤及大多数儿科浅表肿瘤明确相关

[Histopathology](#). 2016 Jul;69(1):72-83. doi: 10.1111/his.12910. Epub 2016 Jan 19.

ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours.

[Yamamoto H](#)¹, [Yoshida A](#)², [Tauchi K](#)³, [Kohashi K](#)¹, [Hatanaka Y](#)¹, [Yamashita A](#)⁴, [Mori D](#)⁵, [Oda Y](#)¹.

炎症性肌纤维母细胞瘤 ETV6-NTRK3

[J Pathol](#). 2016 Mar;238(4):543-9. doi: 10.1002/path.4677. Epub 2016 Jan 25.

Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST.

[Brenca M](#)¹, [Rossi S](#)², [Polano M](#)¹, [Gasparotto D](#)¹, [Zanatta L](#)², [Racanelli D](#)¹, [Valori L](#)², [Lamon S](#)³, [Dei Tos AP](#)², [Maestro R](#)¹.

胃肠道间质瘤 ETV6-NTRK3

[J Pathol](#). 2016 Apr;238(5):700-10. doi: 10.1002/path.4701.

Paediatric and adult soft tissue sarcomas with NTRK1 gene fusions: a subset of spindle cell sarcomas unified by a prominent myopericytic/haemangiopericytic pattern.

[Haller F](#)¹, [Knopf J](#)¹, [Ackermann A](#)¹, [Bieg M](#)², [Kleinheinz K](#)², [Schlesner M](#)², [Moskalev EA](#)¹, [Will R](#)³, [Satir AA](#)⁴, [Abdelmaqid IE](#)⁵, [Giedl J](#)¹, [Carbon R](#)⁶, [Rempel O](#)⁷, [Hartmann A](#)¹, [Wiemann S](#)^{3,8}, [Metzler M](#)⁹, [Agaimy A](#)¹.

软组织肉瘤 LMNA-NTRK1

[Mod Pathol](#). 2018 Mar;31(3):463-473. doi: 10.1038/modpathol.2017.127. Epub 2017 Nov 3.

Recurrent EML4-NTRK3 fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy.

[Church AJ](#)¹, [Calicchio ML](#)², [Nardi V](#)³, [Skalova A](#)⁴, [Pinto A](#)⁵, [Dillon DA](#)⁶, [Gomez-Fernandez CR](#)⁵, [Manoj N](#)⁷, [Haimes JD](#)⁷, [Stahl JA](#)⁷, [Dela Cruz FS](#)⁸, [Tannenbaum-Dvir S](#)⁹, [Glade-Bender JL](#)⁹, [Kung AL](#)⁷, [DuBois SG](#)¹⁰, [Kozakewich HP](#)¹, [Janeway KA](#)¹⁰, [Perez-Atayde AR](#)¹, [Harris MH](#)¹.

婴儿型纤维肉瘤 EML4-NTRK3

[Am J Surg Pathol](#). 2016 Oct;40(10):1407-16. doi: 10.1097/PAS.0000000000000675.

Recurrent NTRK1 Gene Fusions Define a Novel Subset of Locally Aggressive Lipofibromatosis-like Neural Tumors.

[Agaram NP](#)¹, [Zhang L](#), [Sung YS](#), [Chen CL](#), [Chung CT](#), [Antonescu CR](#), [Fletcher CD](#).

脂肪纤维瘤病样神经肿瘤 NTRK1融合

[J Natl Cancer Inst](#). 2015 Nov 12;108(1). pii: djv307. doi: 10.1093/jnci/djv307. Print 2016 Jan.

Evaluation of a Congenital Infantile Fibrosarcoma by Comprehensive Genomic Profiling Reveals an LMNA-NTRK1 Gene Fusion Responsive to Crizotinib.

[Wong V](#), [Pavlick D](#), [Brennan T](#), [Yelensky R](#), [Crawford J](#), [Ross JS](#), [Miller VA](#), [Malicki D](#), [Stephens PJ](#), [Ali SM](#)¹, [Ahn H](#).

婴儿型纤维肉瘤 LMNA-NTRK1

[Am J Surg Pathol](#). 2018 Jun;42(6):791-798. doi: 10.1097/PAS.0000000000001055.

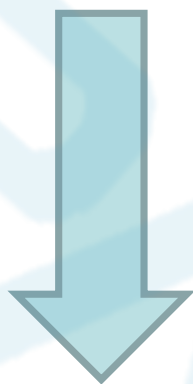
NTRK Fusions Define a Novel Uterine Sarcoma Subtype With Features of Fibrosarcoma.

[Chiang S](#)¹, [Cotzia P](#)¹, [Hyman DM](#)², [Drilon A](#)³, [Tap WD](#)⁴, [Zhang L](#)¹, [Hechtman JF](#)¹, [Frosina D](#)¹, [Jungbluth AA](#)¹, [Murali R](#)¹, [Park KJ](#)¹, [Soslow RA](#)¹, [Oliva E](#)^{5,6}, [Iafrate AJ](#)^{5,6}, [Benayed R](#)¹, [Ladanyi M](#)¹, [Antonescu CR](#)¹.

子宫肉瘤 NTRK1融合、NTRK3融合

目的

2例成人型纤维肉瘤



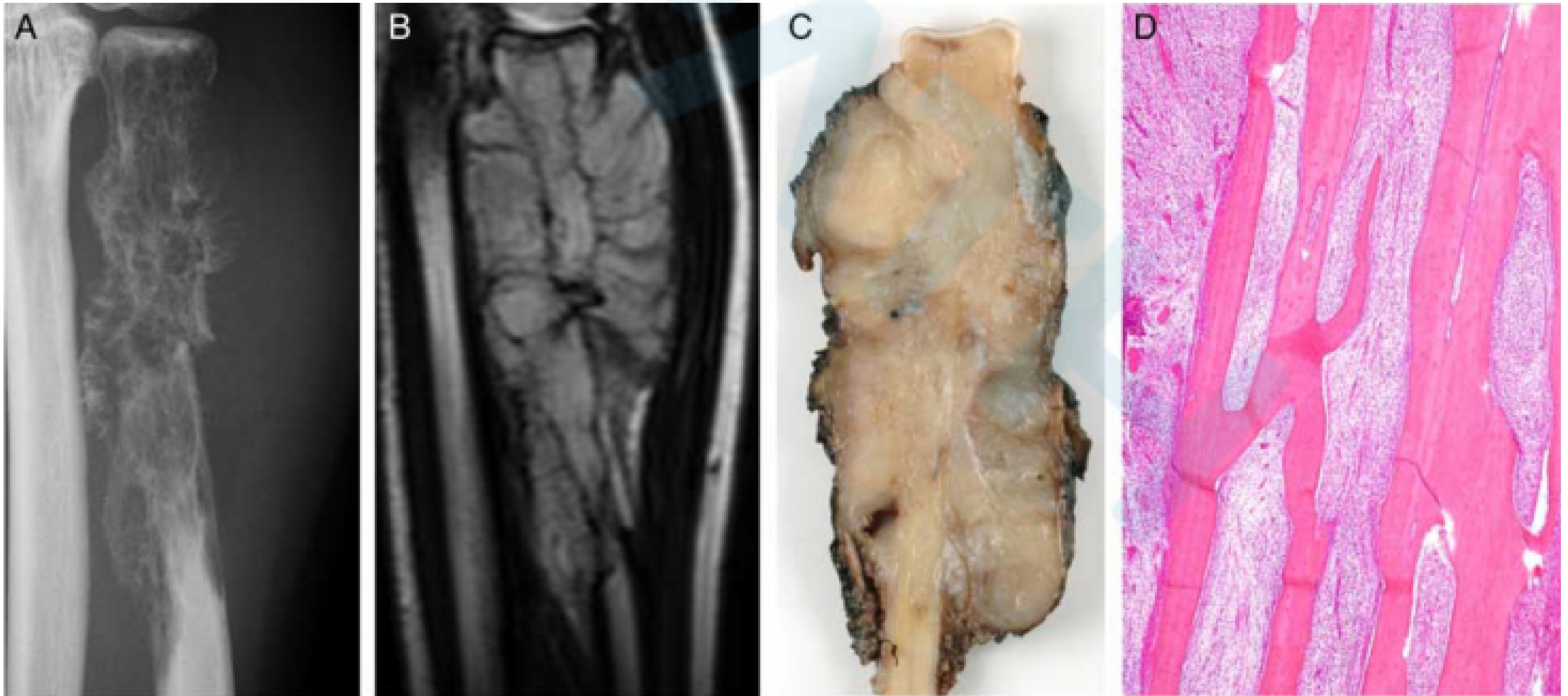
新的NTRK3融合基因

材料与amp;方法

- **RNA测序**
- **反转录PCR**
- **FISH: NTRK3**
- **免疫组化: Pan-TRK**

Case 1

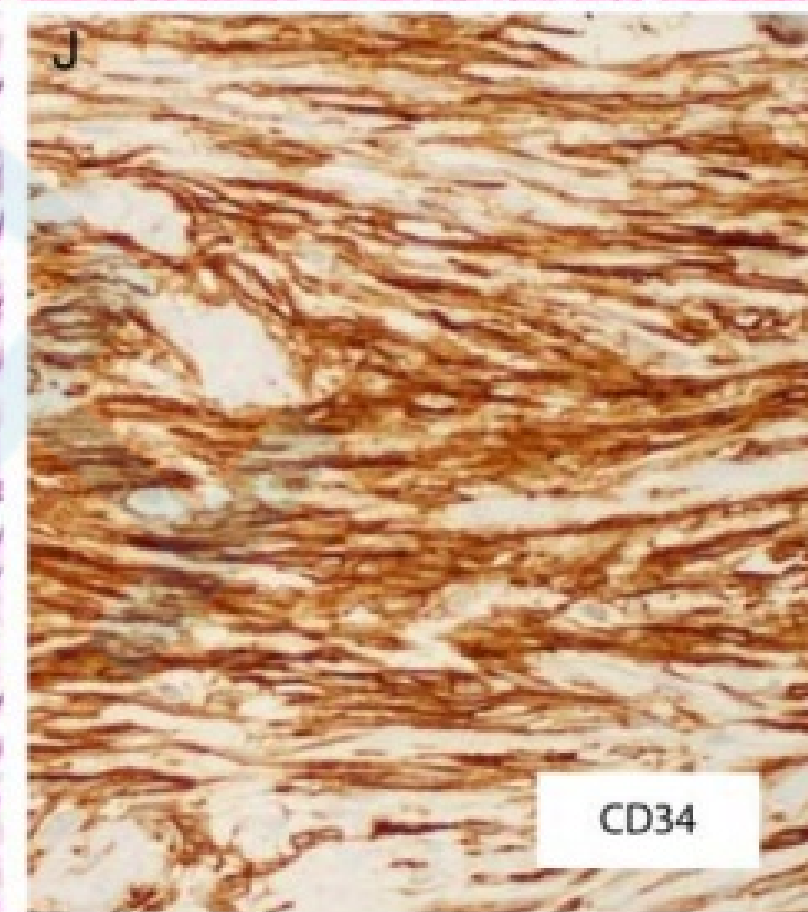
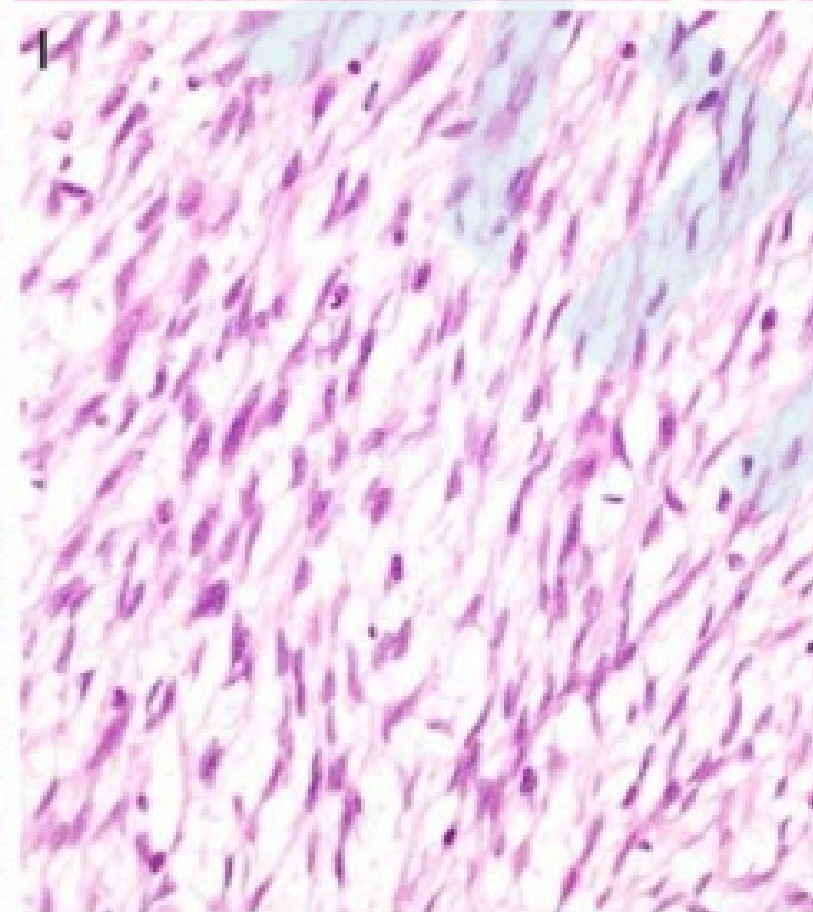
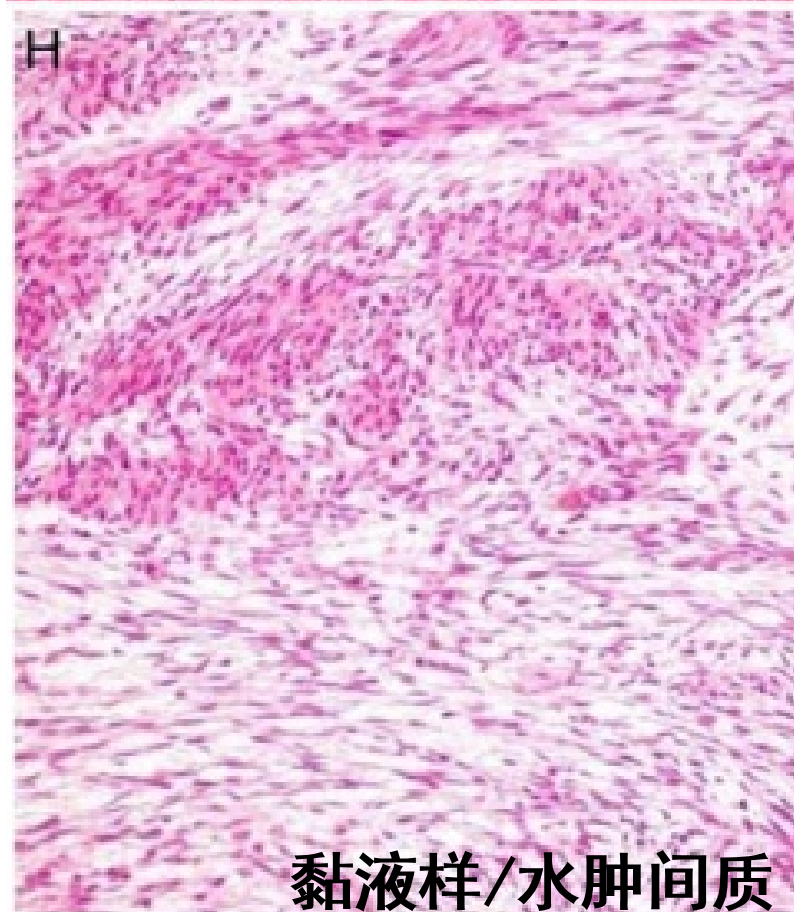
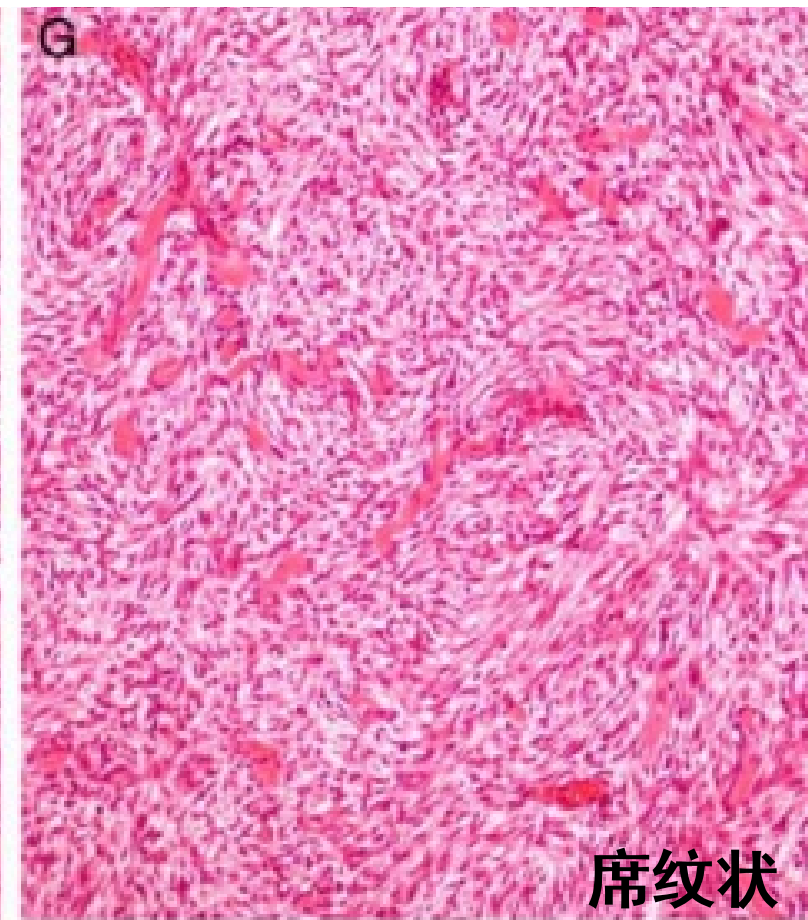
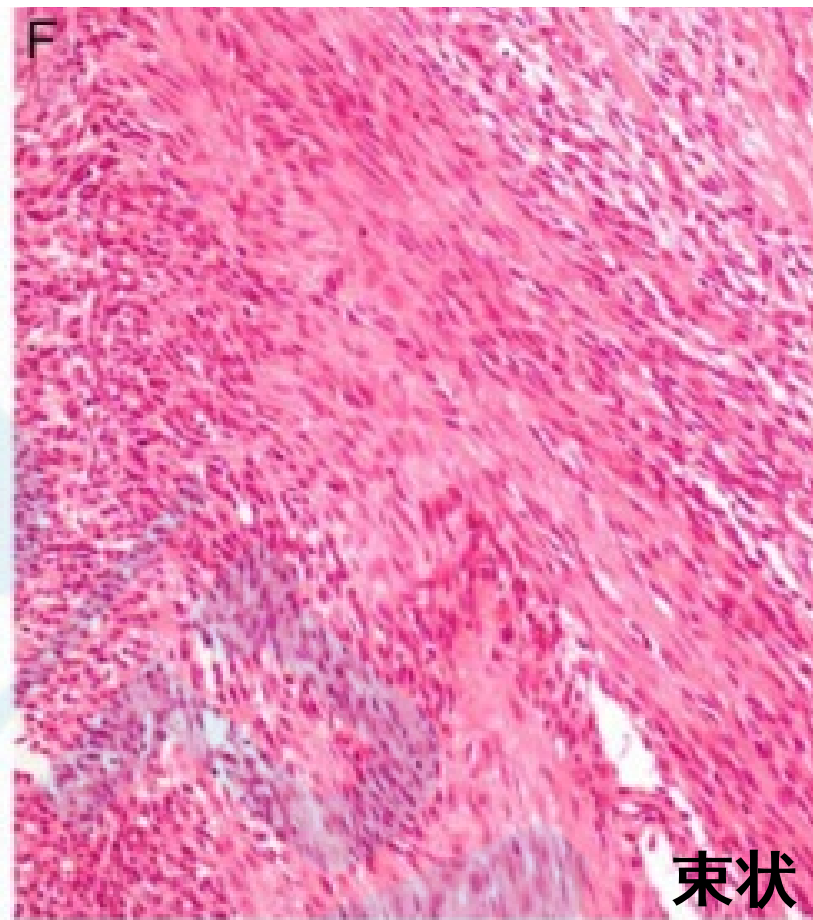
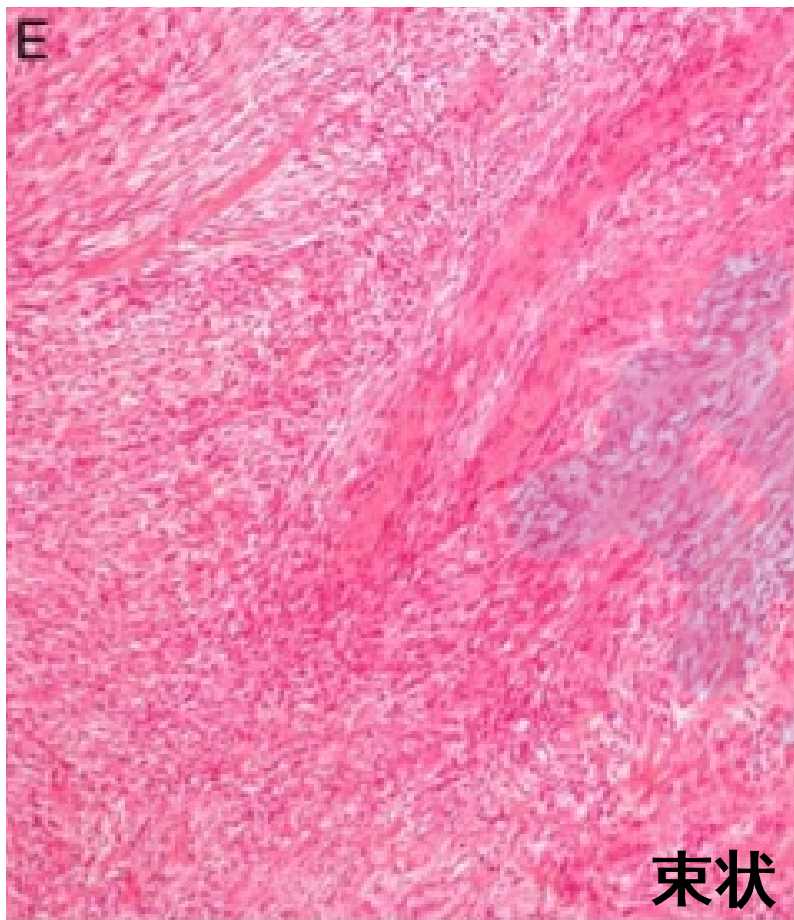
- 38岁，女性
- 左前臂疼痛性肿物
- 影像学：桡骨分叶状溶骨性肿瘤，伴复杂的成骨反应
- 大体：界限清楚，灰白色， $8.7 \times 4.0 \times 3.9\text{cm}$



•组织学：

- ✓ 长梭形瘤细胞轻度异型，束状、席纹状排列
- ✓ 黏液样/水肿间质形成细胞疏密相间区
- ✓ 无血管外皮瘤样血管、骨样或软骨样基质、坏死
- ✓ 核分裂3/10 HPF

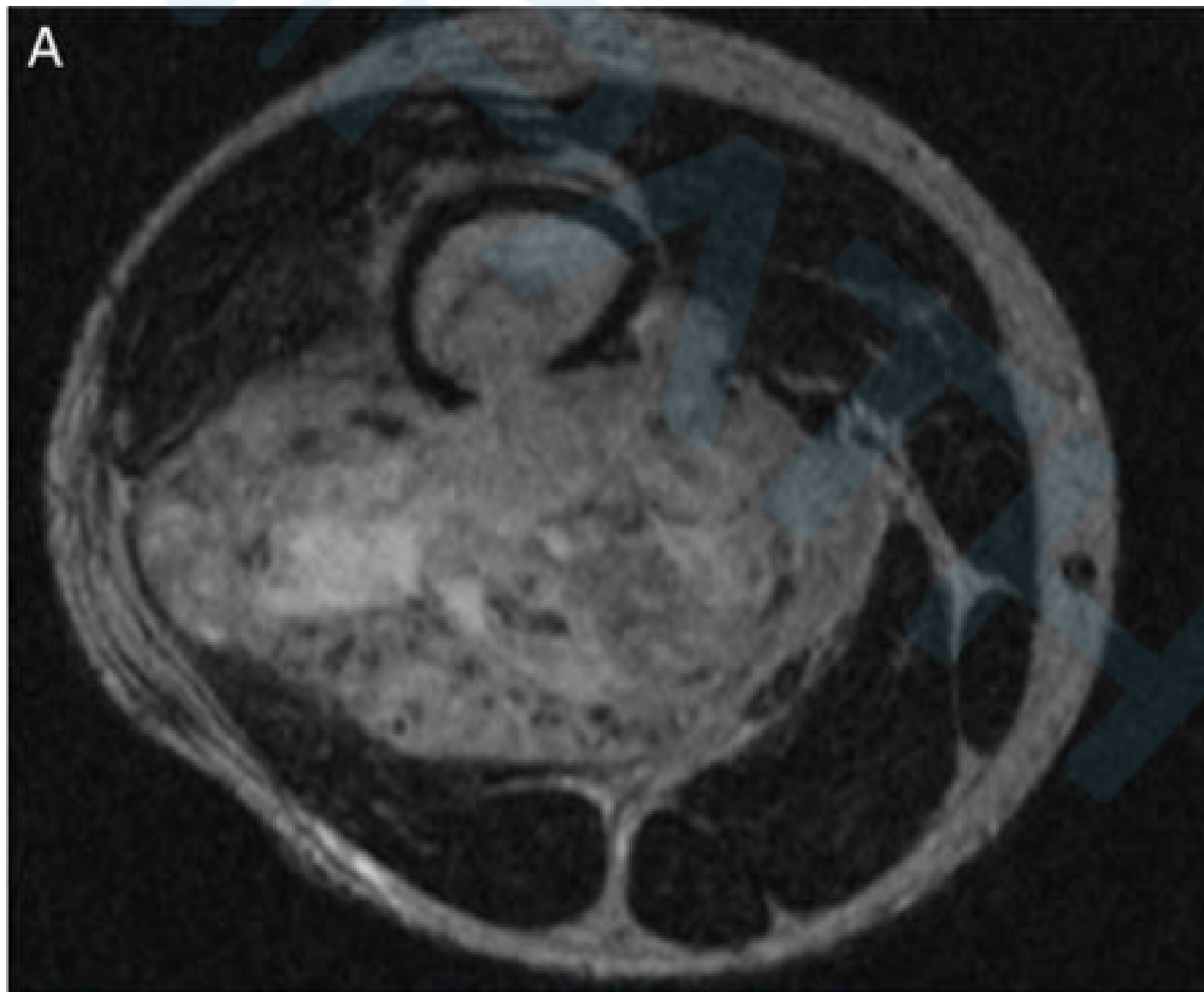
•免疫组化：CD34弥漫（+），少数SMA（+），
AE1/AE3、EMA、S100、desmin、myogenin、h-cald、
STAT6、MDM2（-）



- **诊断：低级别纤维肉瘤**
- **术后69个月多发肺转移**
- **部分转移灶行肺楔形切除术，随后的新发病灶行放疗**
- **首次术后，患者带病生存113个月**

Case 2

- 26岁，男性
- 右大腿疼痛性肿物
- 影像学：巨大的肌肉内肿瘤，并侵犯股骨



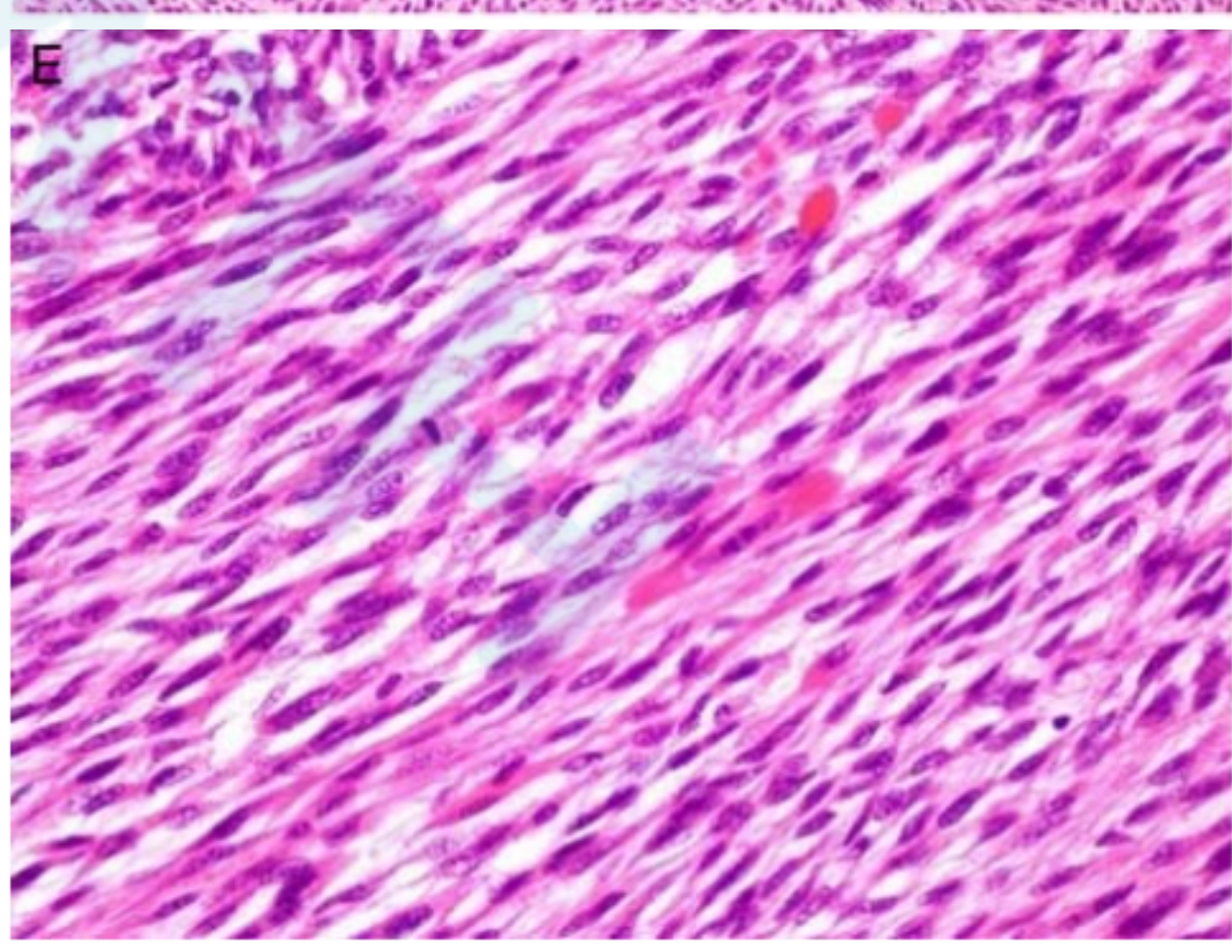
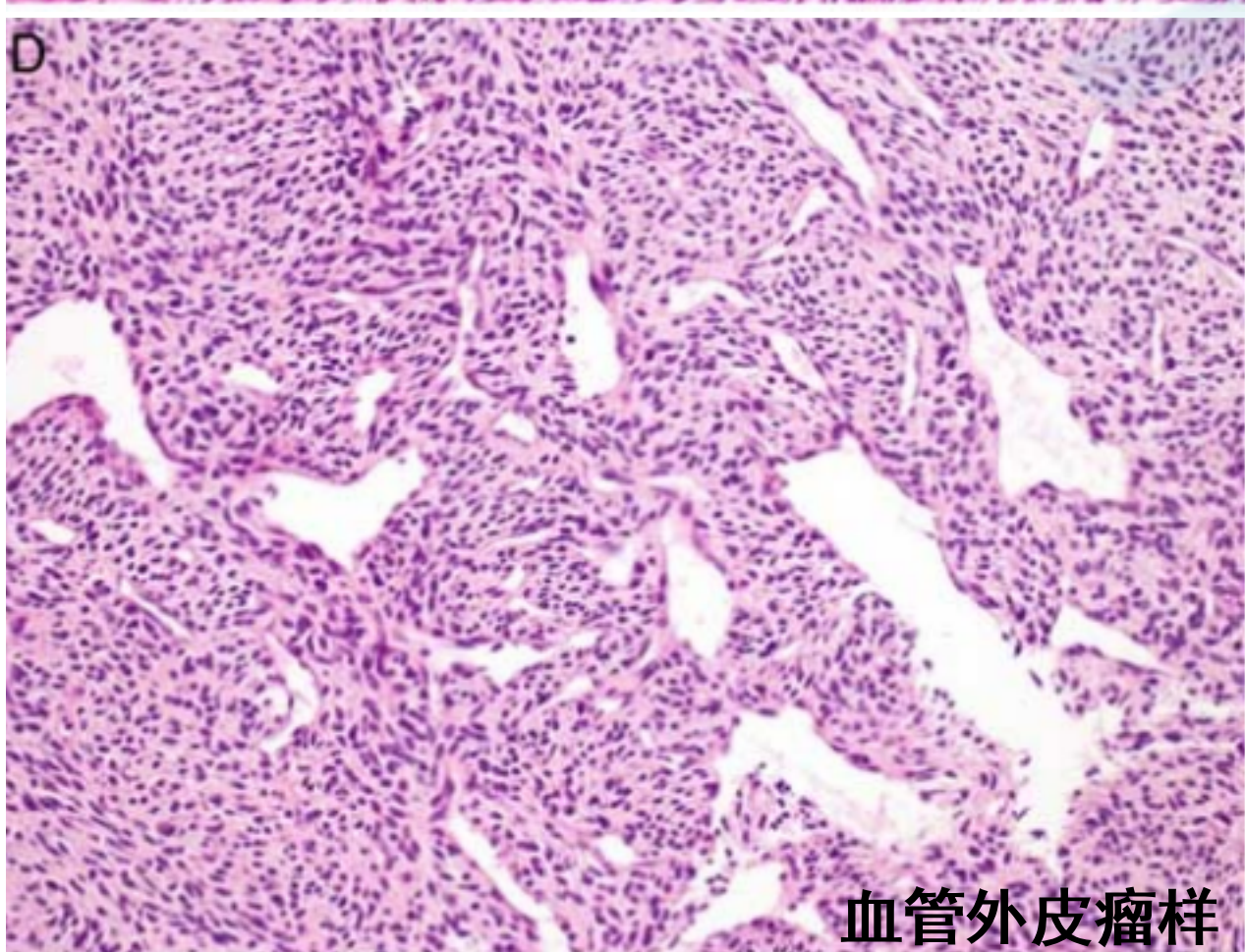
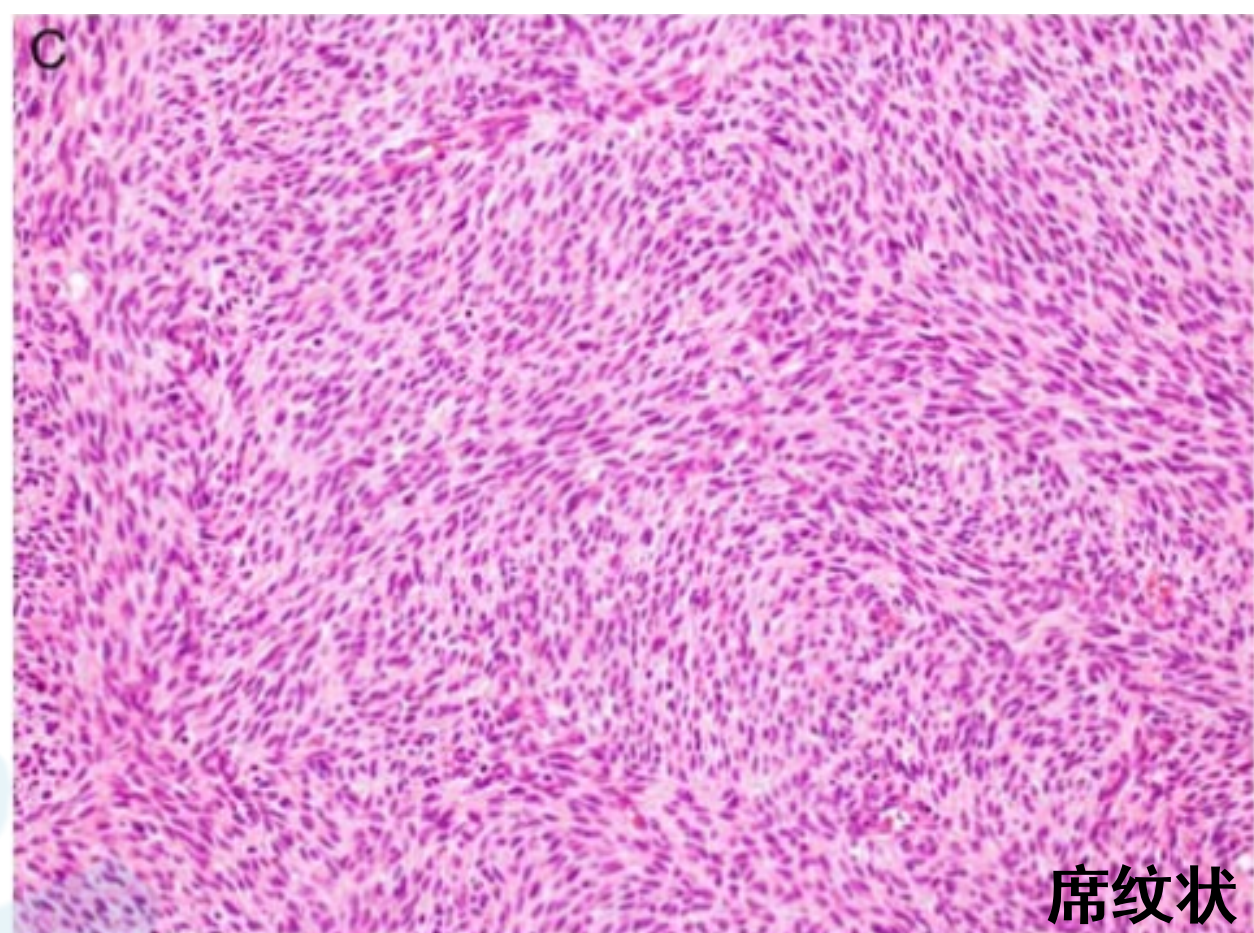
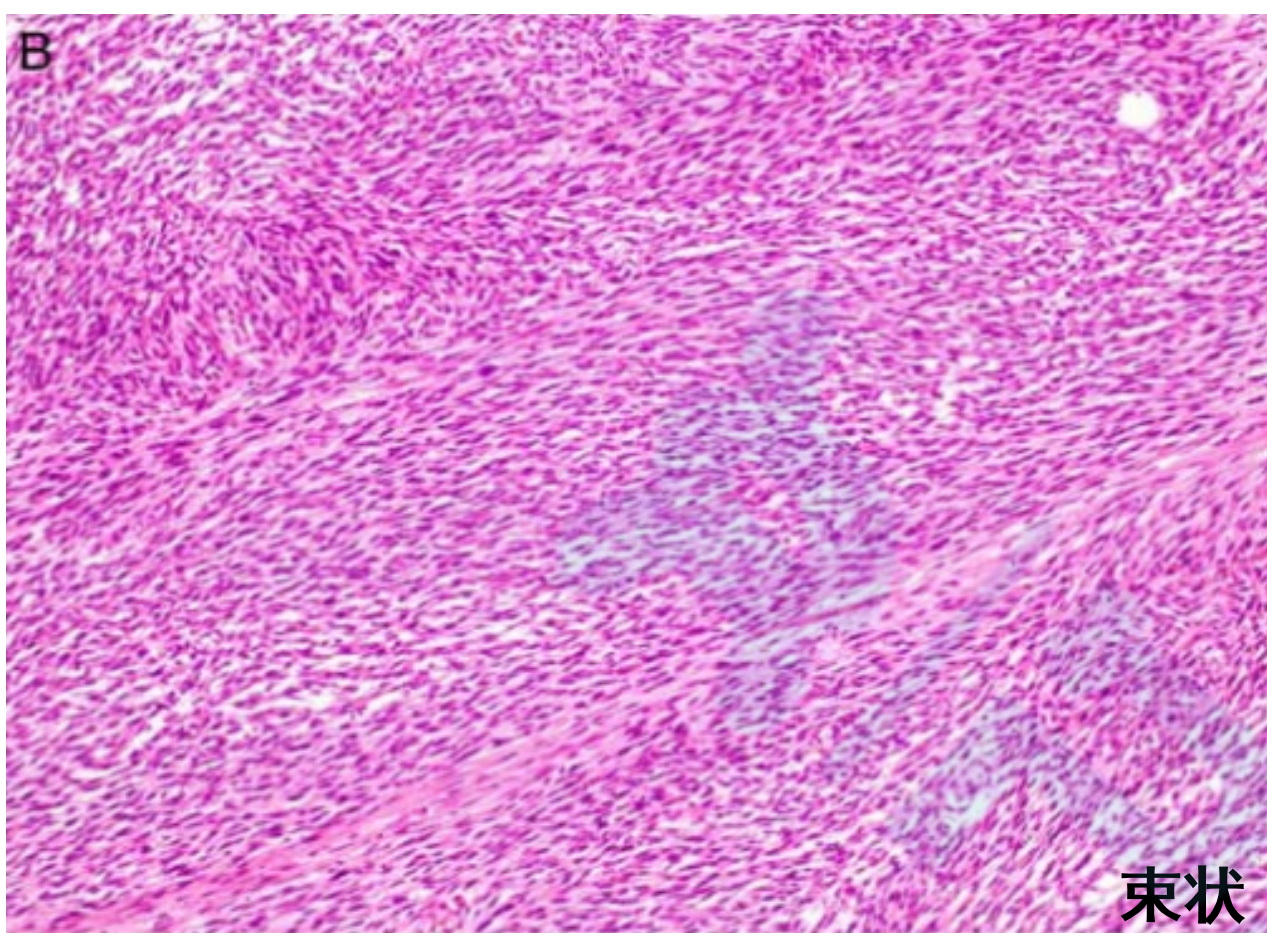
•大体：界限清楚，灰白质软肿物，最大径11.5cm

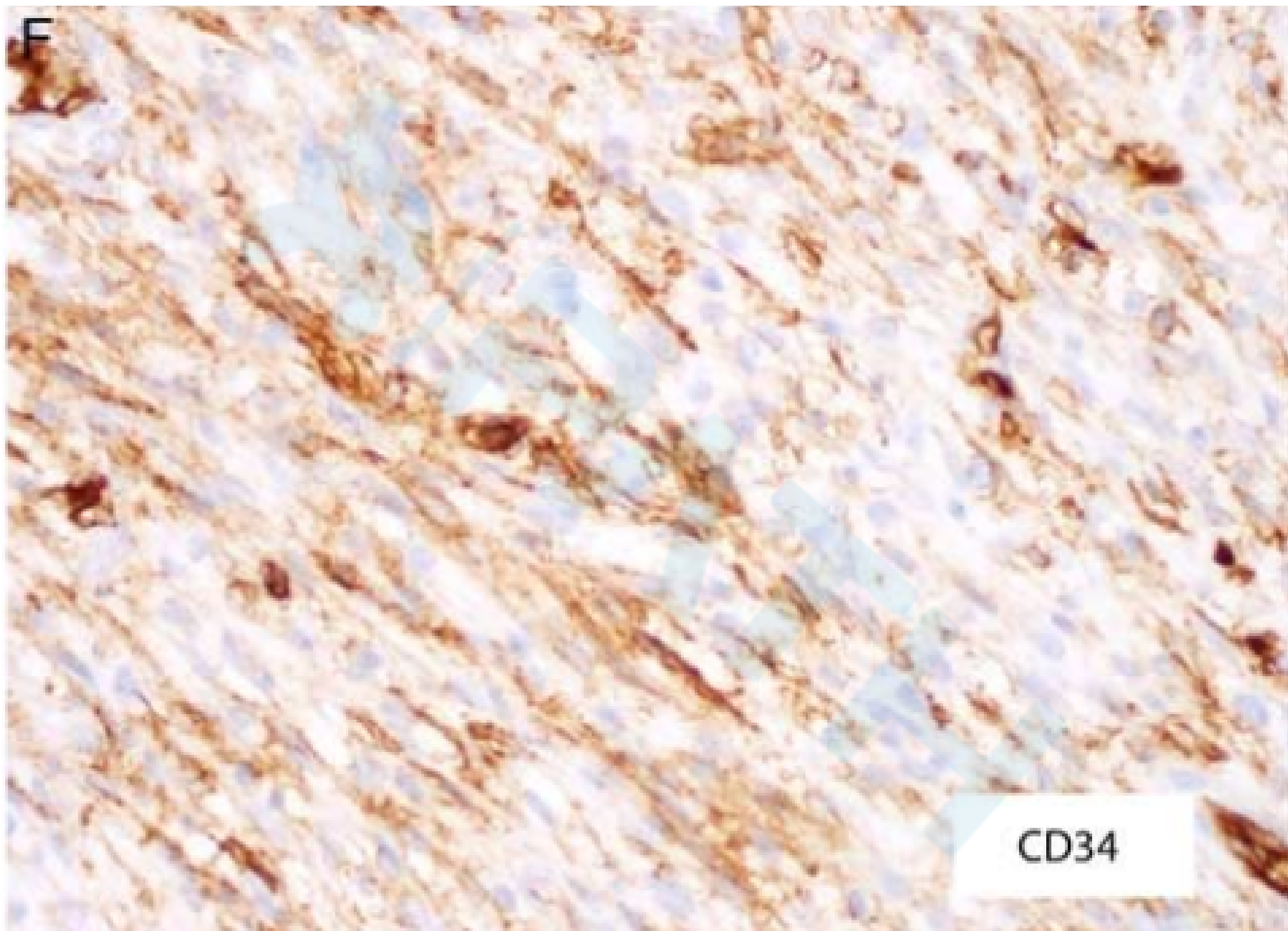
•组织学：

- ✓ 梭形瘤细胞束状排列，局灶“鱼骨样”，偶见席纹状
- ✓ 细胞轻-中度异型
- ✓ 可见血管外皮瘤样血管，局灶坏死
- ✓ 未见骨软骨样分化
- ✓ 核分裂12/10 HPF

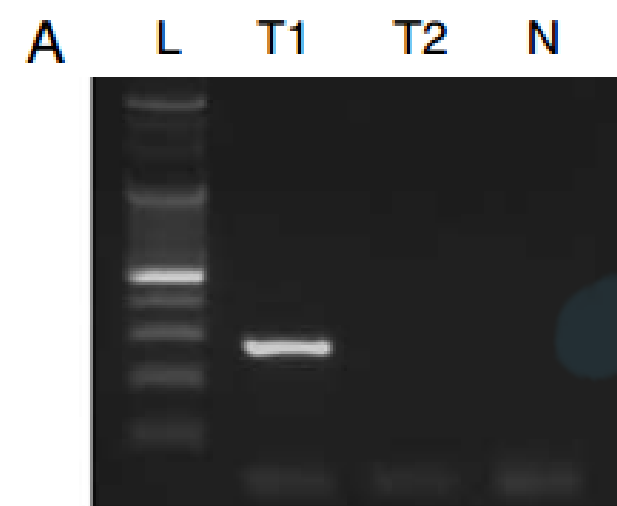
•免疫组化：CD34多灶（+），少数SMA（+），

AE1/AE3、EMA、S100、desmin、h-cald、STAT6（-）

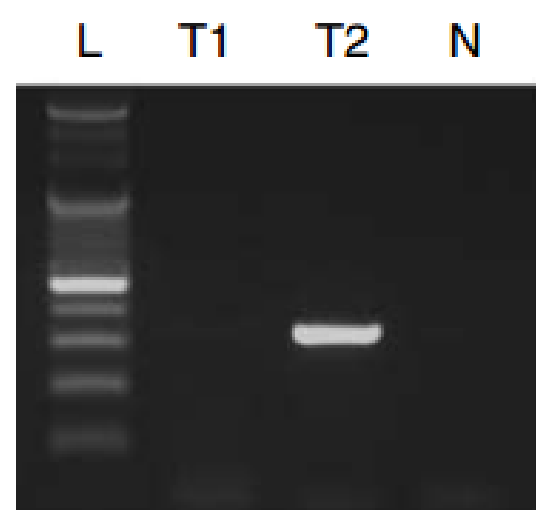




- **诊断：纤维肉瘤，2级**
- **术后18个月多发肺转移**
- **化疗无效，术后29个月患者死亡**

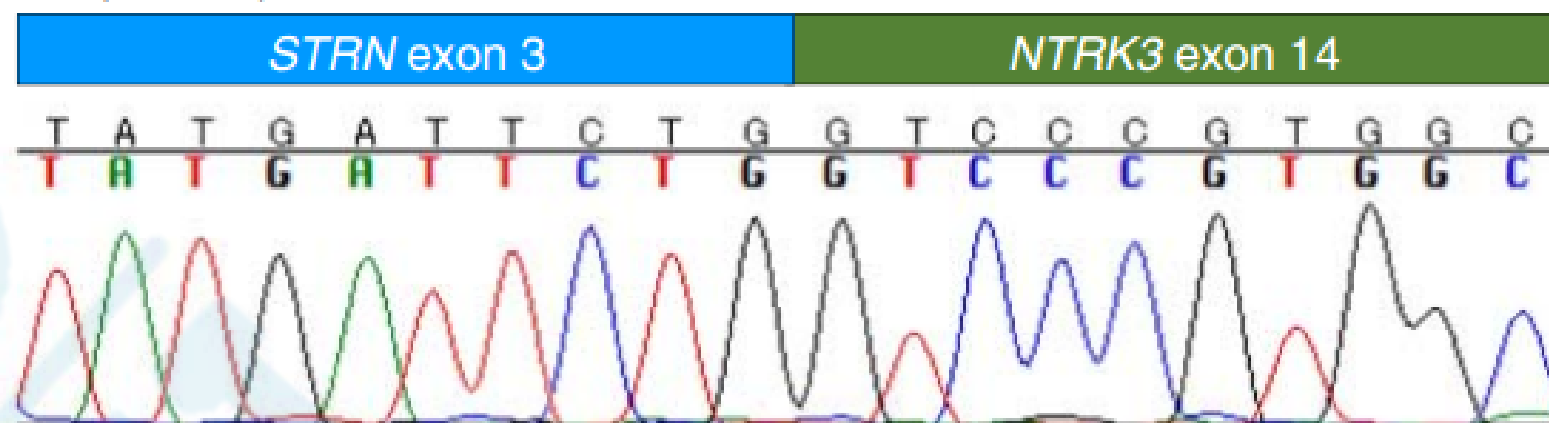


STRN-NTRK3

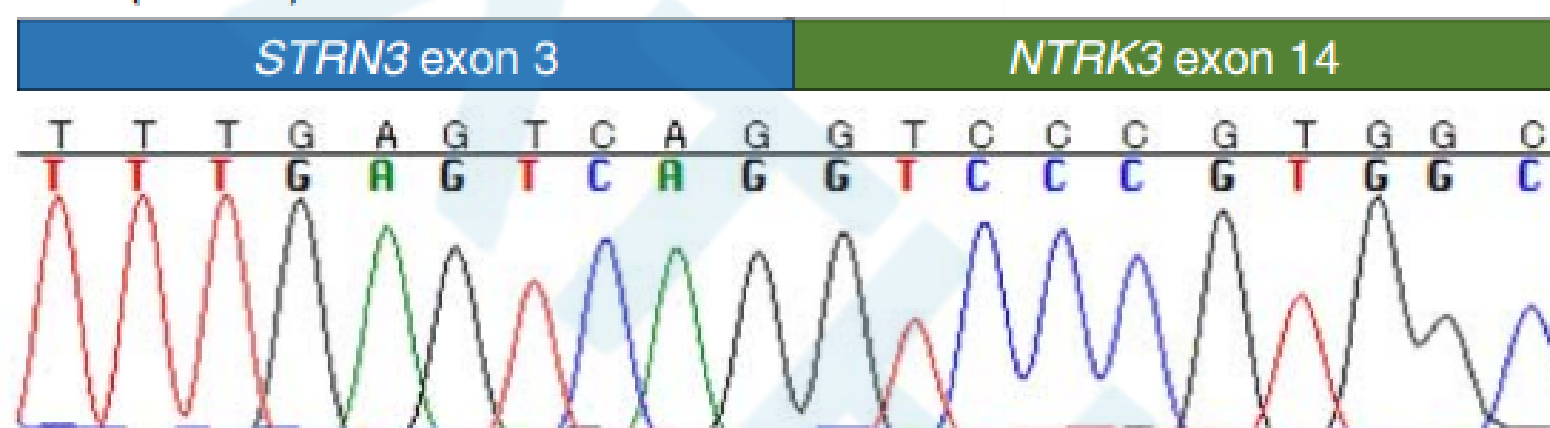


STRN3-NTRK3

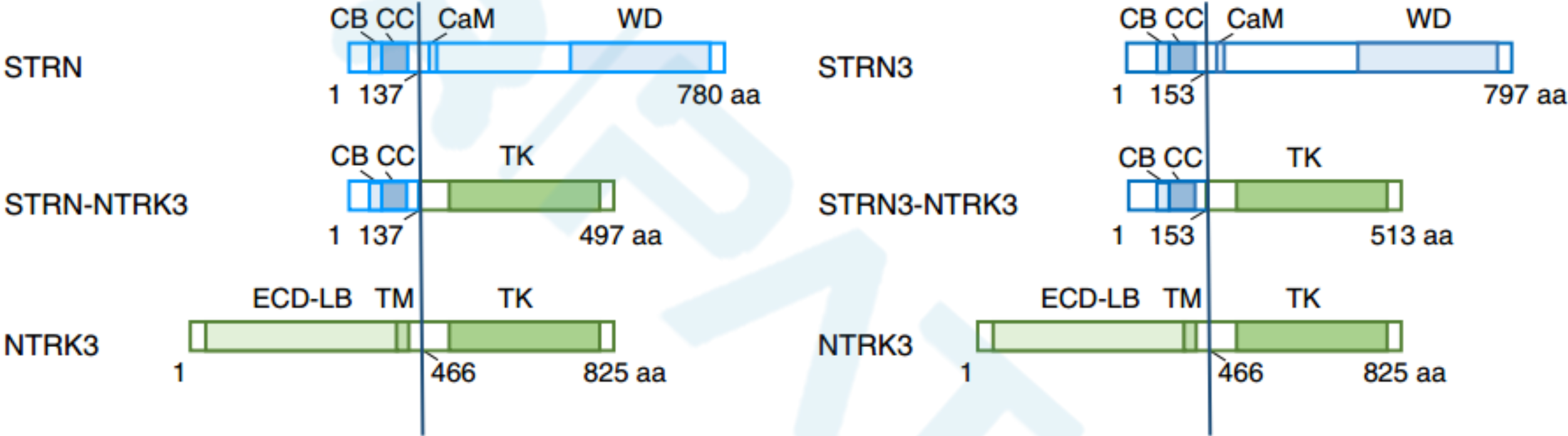
B T1 (Case 1)



T2 (Case 2)



C



CaM: 钙调蛋白结合域; **CB:** 小窝蛋白结合域; **CC,** 卷曲螺旋结构域; **ECD-LB,** 细胞外配体结合域; **TK,** 酪氨酸激酶域; **TM,** 跨膜结构域; **WD,** WD重复蛋白。

• **STRN基因编码纹蛋白**

• **主要分布于神经系统、心脏、肾脏及血管中**

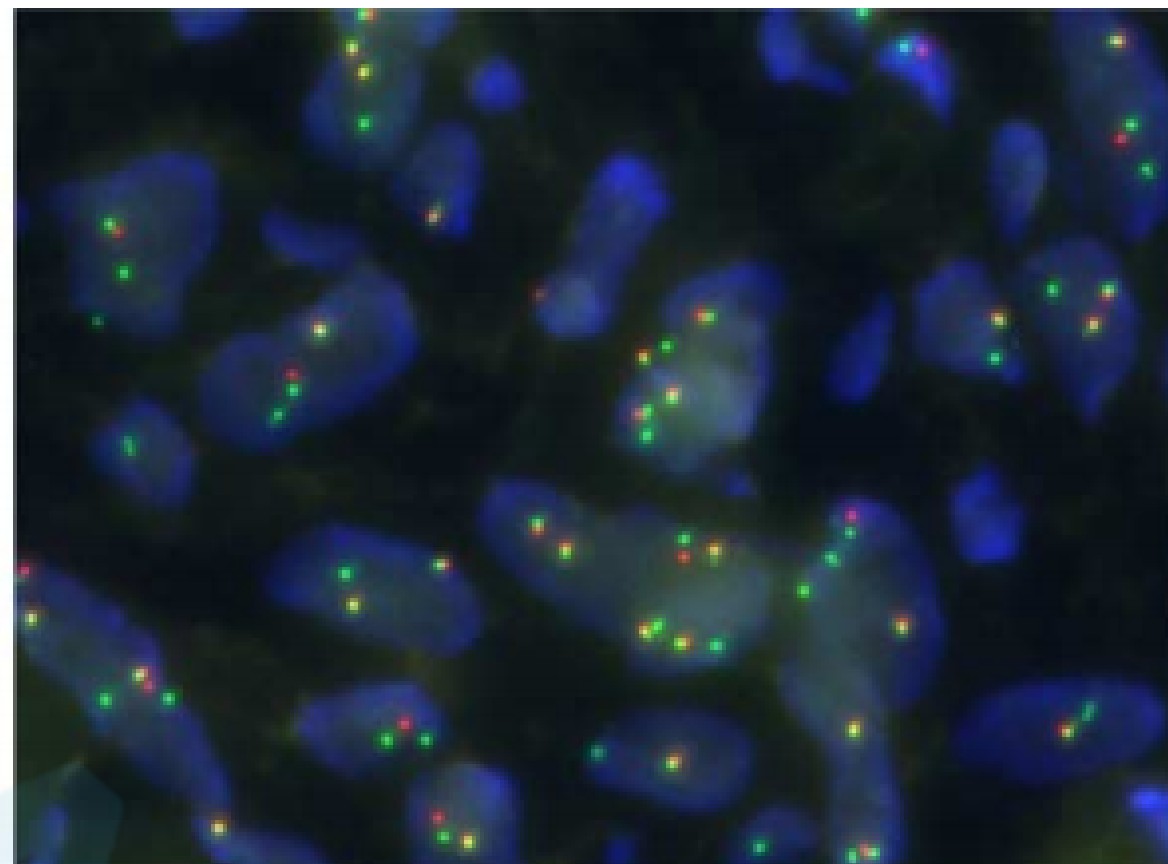
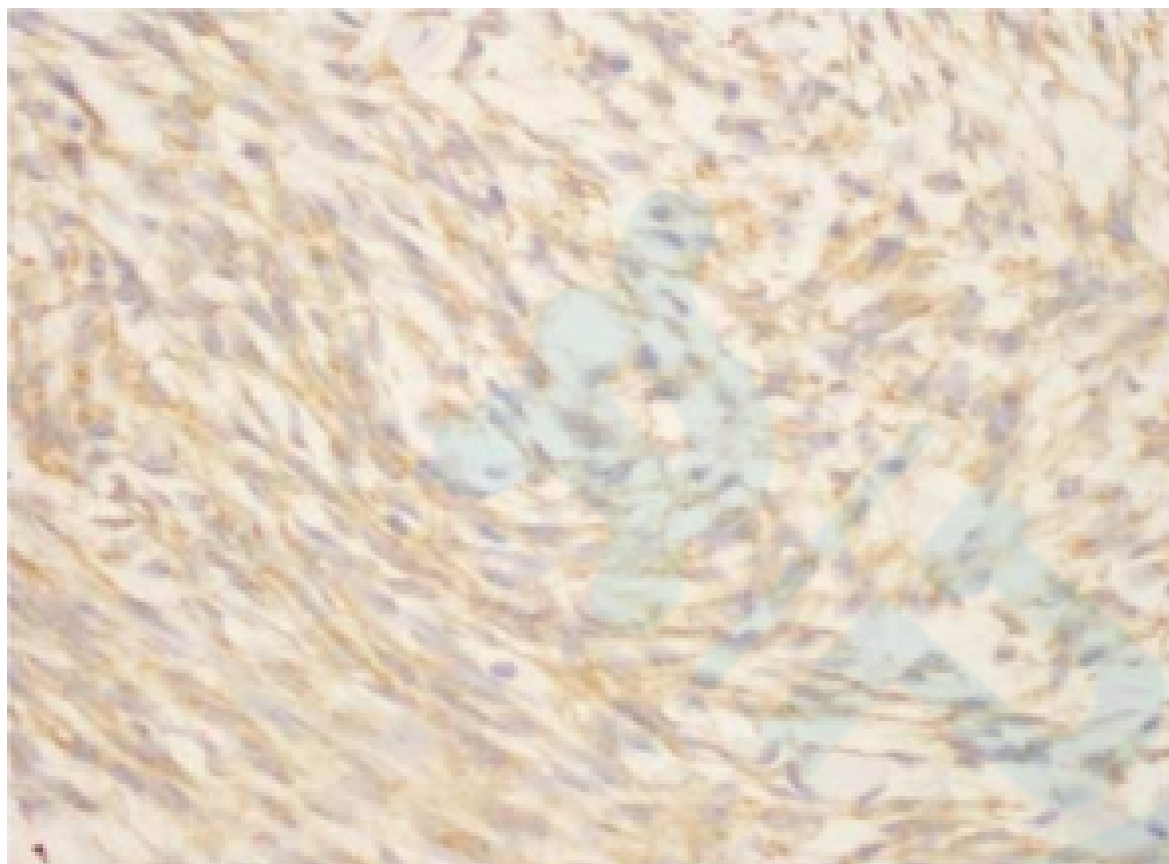
• **参与信号复合物，细胞组装骨架，调控细胞周期和囊泡运输**

• **STRN-ALK融合：甲状腺癌和肺癌**

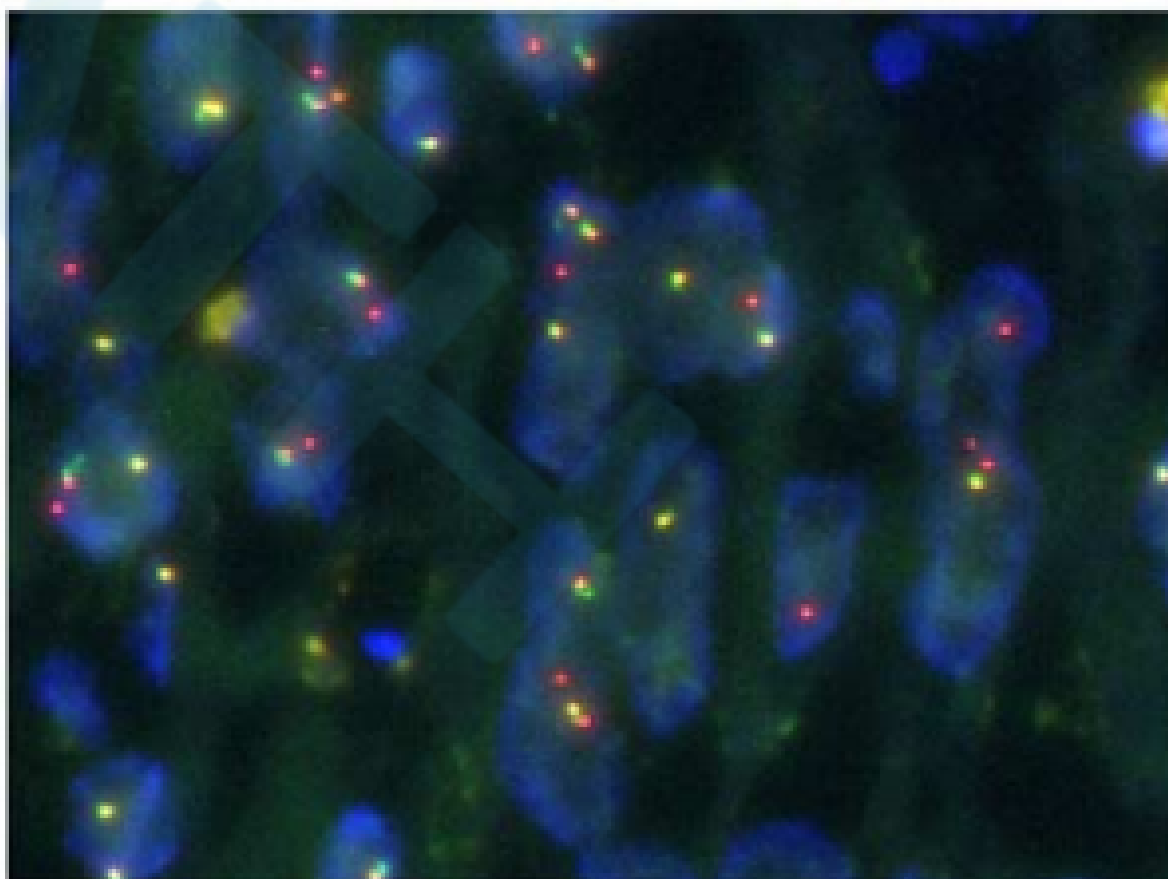
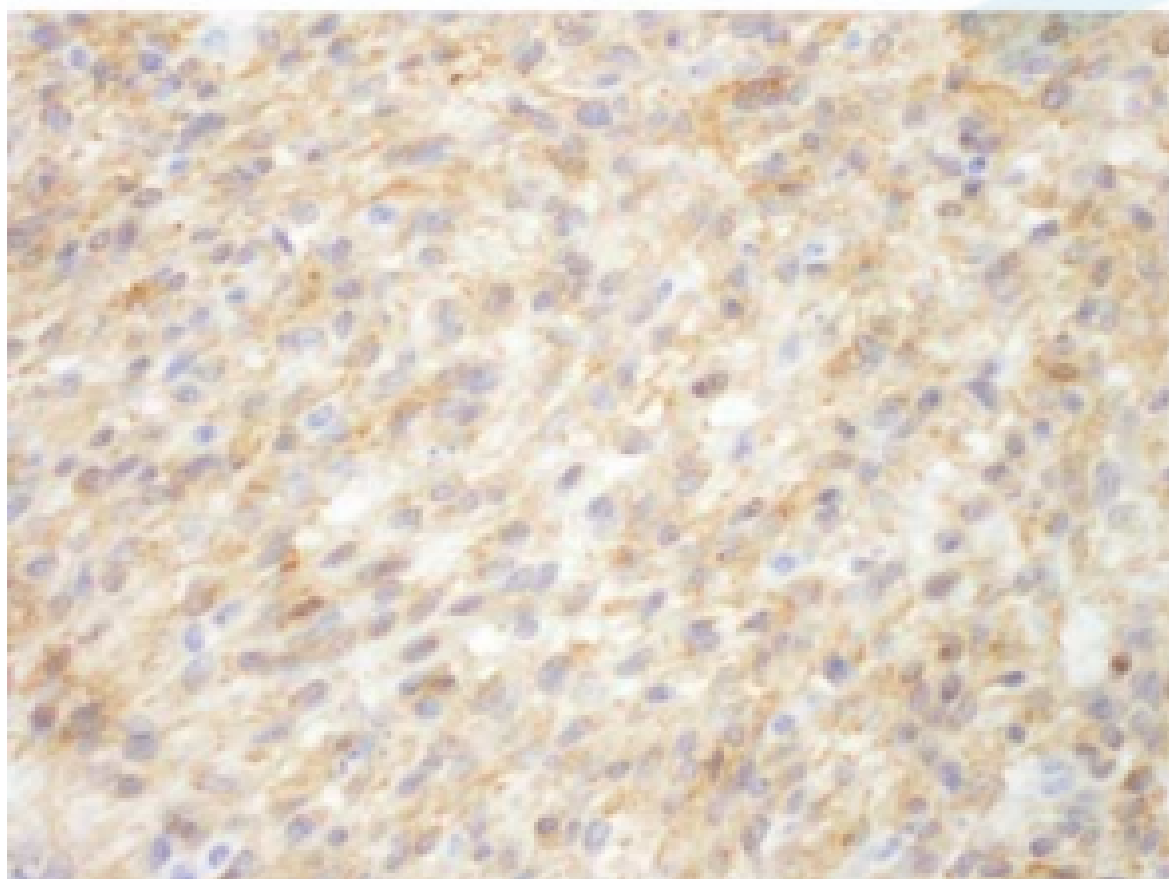
Pan-TRK IHC

***NTRK3* break-apart FISH**

Case 1



Case 2



鉴别诊断

- 隆突性皮肤纤维肉瘤
 - 位置表浅、席纹状排列
 - COL1A1-PDGFB融合基因
- 恶性孤立性纤维性肿瘤
 - STAT6 (+)
 - NAB2-STAT6融合基因
- 韧带样型纤维瘤病
 - 细胞密度低、无细胞异型
 - β -catenin (核+)

结论

- 2例骨与软组织成人型纤维肉瘤中，发现新的
STRN-NTRK3和STRN3-NTRK3融合基因
- 拓宽了**NTRK**融合相关肉瘤的基因学谱
- 可能为靶向治疗提供帮助



Thanks for
your
attention!