

Secretory Carcinoma of the Skin

Report of 6 Cases, Including a Case With a Novel NFIX-PKN1 Translocation

汇报人：克祯彧

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。
- ICD-O code 8502/3
- 流行病学：

占有所有乳腺癌的比率<0.15%，男女均有报道，中位年龄25岁（范围：3-87岁）。
- 临床特征：

界限清楚的可活动性肿块，位于乳晕周围，尤其是在男性和儿童。
- 大体检查：

肿瘤直径平均 3cm（范围：0.5-12cm），切面灰白到黄褐色。

乳腺分泌型癌

- 形态学：常混合存在：**微囊性**、**实性**、**管状**。边界呈推挤性，但也可经常看到明确浸润。
微囊是由类似于甲状腺滤泡的小囊构成，并可以融合成实性岛状结构。
管状形态显示含有分泌物的小管。
病变中心可见硬化组织，具有细胞内和细胞外分泌物。
细胞呈多角形，胞浆嗜酸性、颗粒状或泡沫状。
细胞核形状规则，核仁不明显，核分裂象极少见。

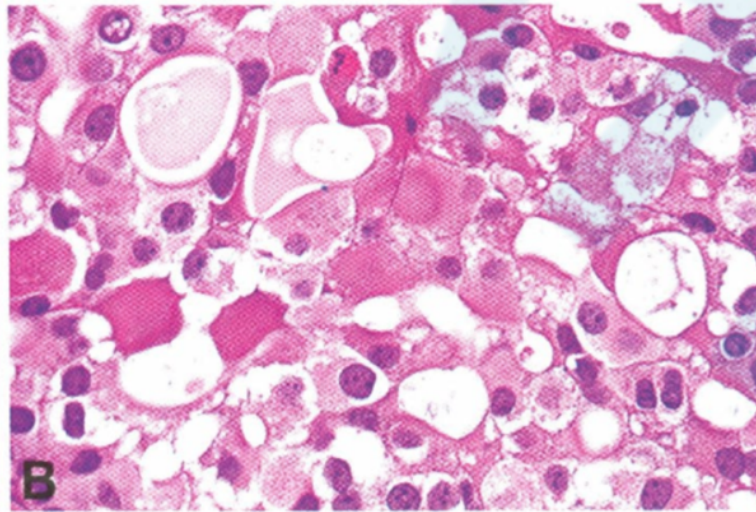
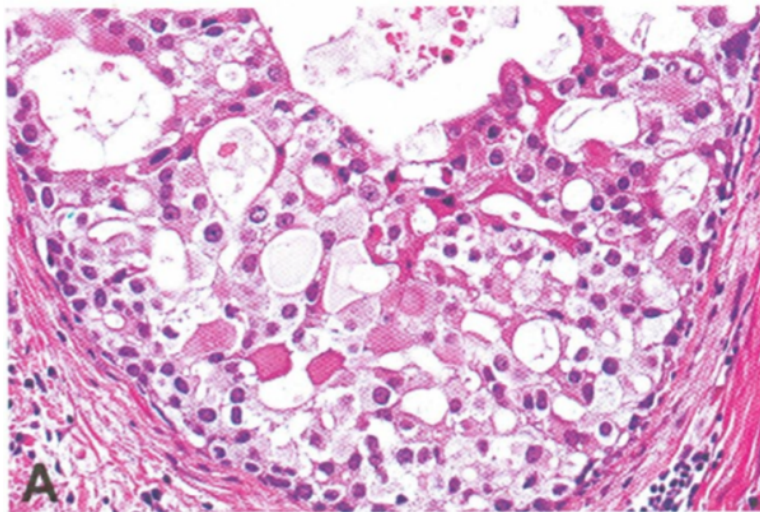


Fig. 3.41 Secretory carcinoma. **A** The tumour cells have abundant pink eosinophilic cytoplasm. **B** Abundant intracellular and extracellular secretory material is evident.

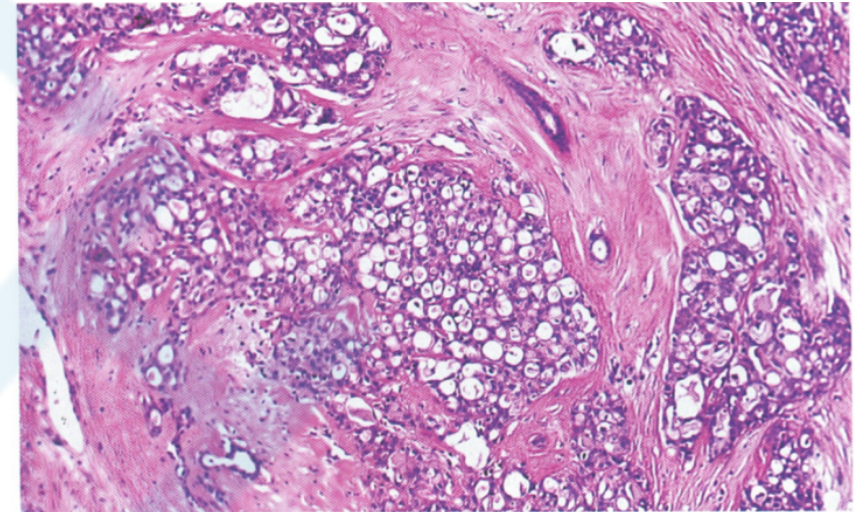


Fig. 3.42 Secretory carcinoma. The tumour cells show a honeycombed growth pattern composed of microcystic glands.

乳腺分泌型癌

- 免疫组化：
 - EMA、S-100、mammaglobin 通常阳性
 - ER、PR、Her2 和 P63 通常阴性
 - 可表达 E-cadherin、CK8/18、CD117、SMA
- 遗传学：具有特征性的 t(12; 15) 易位，产生了 *ETV6-NTRK3* 基因融合
- 预后：预后好，尤其是在儿童和 <20 岁的年轻人。老年患者常显示侵袭性病程，远期复发可长达 20 年。

涎腺分泌型癌

- 定义：一种常见的低级别涎腺癌，其特征是形态与乳腺分泌型癌相似，具有 *ETV6-NTRK3* 基因融合。

- ICD-O code 8502/3

- 流行病学：

好发于成年人，平均年龄46.5岁（范围：10-86岁），无性别差异。

- 部位：最常见的是腮腺，其次是口腔和颌下腺。

- 临床特征：通常是无痛缓慢生长的肿块。

- 大体检查：

通常肿瘤界限不清，有弹性，切面浅褐色，偶尔可呈囊性，内含黄白色液体。

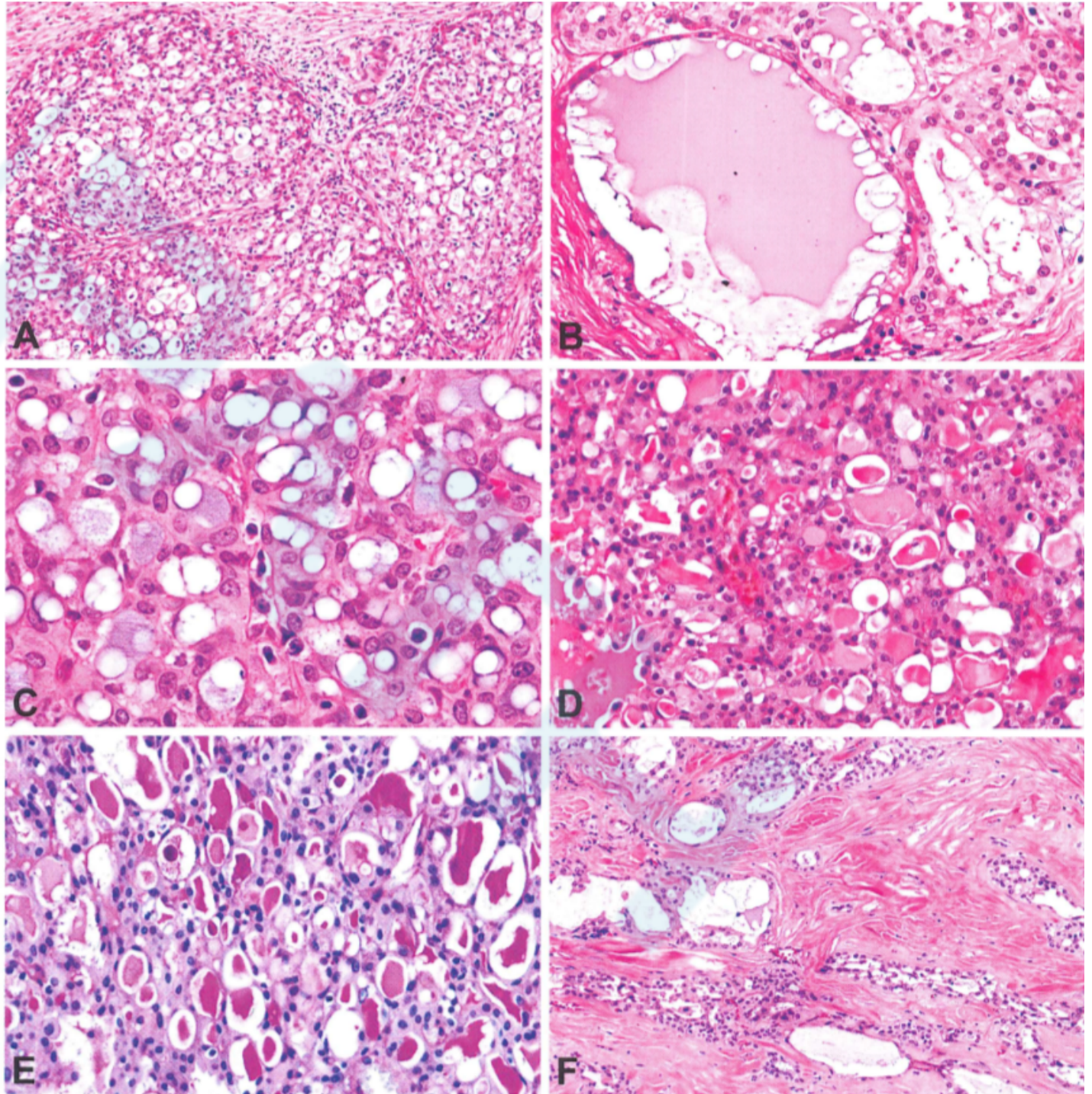
涎腺分泌型癌

- 形态学：

可以是局限性，但经常浸润，
常见神经侵犯。

肿瘤由纤维组织分隔成分
叶状，由微囊/实性、管状、
滤泡或乳头状囊性结构组
成，腔内含有大量分泌物。

肿瘤细胞具有嗜酸性颗粒
状或空泡状胞浆，具有小
而均匀的细胞核。



涎腺分泌型癌

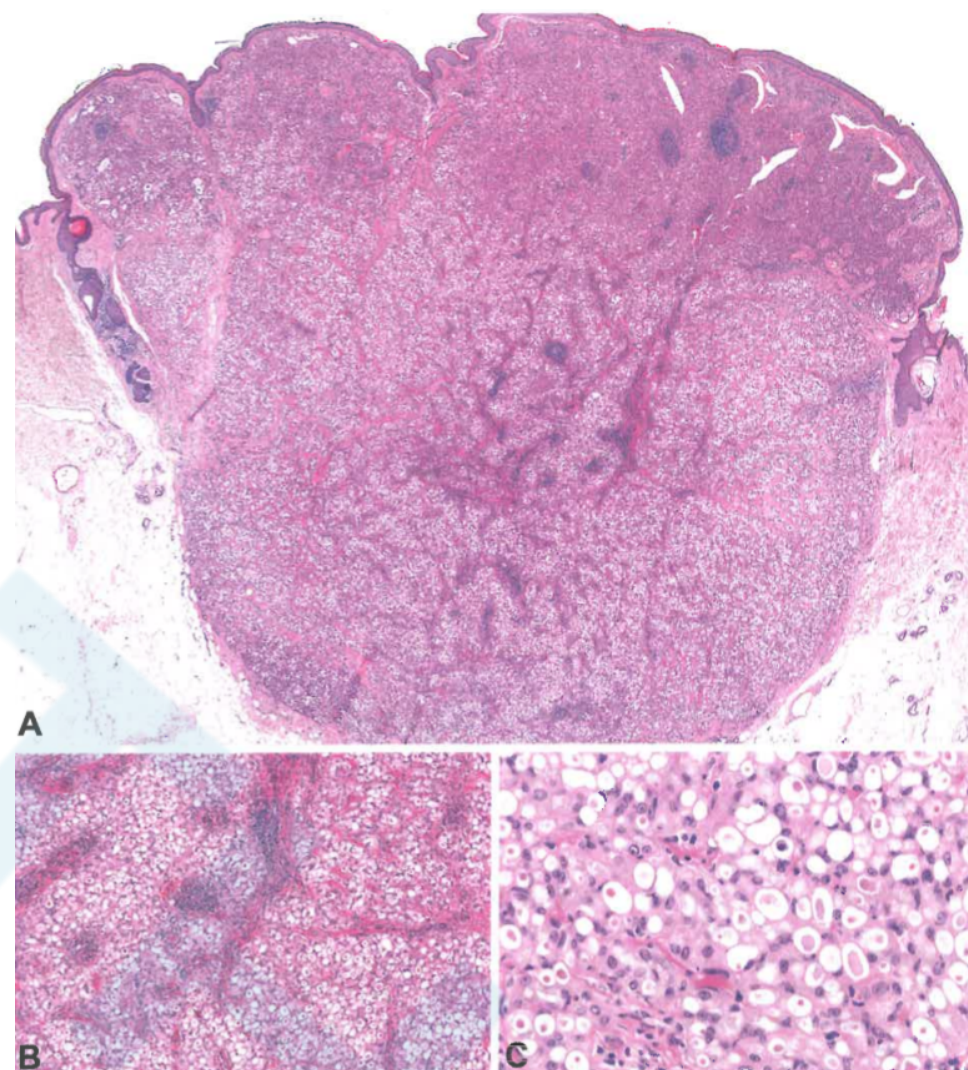
- 免疫组化：
S-100、mammaglobin 阳性
大多数病例 DOG-1 阴性
- 遗传学：具有特征性的 t(12; 15) 易位，产生了 *ETV6-NTRK3* 基因融合
- 预后：
惰性的涎腺恶性肿瘤，预后好，25% 有淋巴结转移，但远处转移很少见。高临床分期和高度转移是主要的不良预后因素。

皮肤分泌型癌

- 定义：一种**罕见的**皮肤附属器癌，其特征是形态与乳腺及腮腺相同。
- ICD-O code 8502/3
- 流行病学：
是一种罕见，可能未被充分认识的肿瘤。
报道病例<20例，无性别差异，年龄范围宽：22-71岁。
- 部位：
约一半位于**腋窝**，罕见部位是面部（包括嘴唇）、躯干和四肢。
- 临床特征：
呈单发结节，约1cm。

皮肤分泌型癌

- 形态学：
通常表现为皮内的、局限的、未包裹的结节。
肿瘤由微囊、管状和实性结构组成，微囊和管腔内含有大量分泌物。管状结构细胞可呈柱状。
未见坏死、神经侵犯和脉管侵犯。核分裂少见。
- 免疫组化：
S-100 、 mammaglobin 、 STAT5A、 NTRK3 阳性
- 遗传学：具有特征性的 t(12; 15)易位，产生了 *ETV6-NTRK3* 基因融合。
- 预后：惰性进程，但缺乏长期随访资料。



材料与amp;方法

- 6例皮肤分泌型癌（2009-2018）
- 随访
- 免疫组化：

S-100 (polyclonal)	STAT5(E289)
mammaglobin (304-1A5)	NTRK (A7H6R)
GATA3 (L50823)	CK7 (OV-TL 12/30)
TTF-1 (8G7G3/1)	p63 (4A4)
CD117 (polyclonal)	
- RT-PCR 、 NGS 检测 *ETV6-NTRK3* 和 *NFIX-PKN1* 基因融合
- FISH 检测 *ETV6* 和 *NTRK3* 断裂

结果

TABLE 1. Summary of the Mai

Case	Sex/ Age (y)	Location/ Clinical Diagnosis
1	F/75	Axilla/tumor
2	F/98	Axilla/tumor
3	F/67	Neck/tumor
4	M/73	Right lower eyelid/tumor
5	F/57	Left thigh/tumor
6	F/75	Nipple base /rash

5 女, 1 男

年龄 57-98 岁 (平均74.2岁, 中位 74岁)

腋窝 2 例, 颈部 1例, 右下眼睑 1例, 左大腿 1例,
乳头基底 1例

所有肿瘤均为孤立的结节



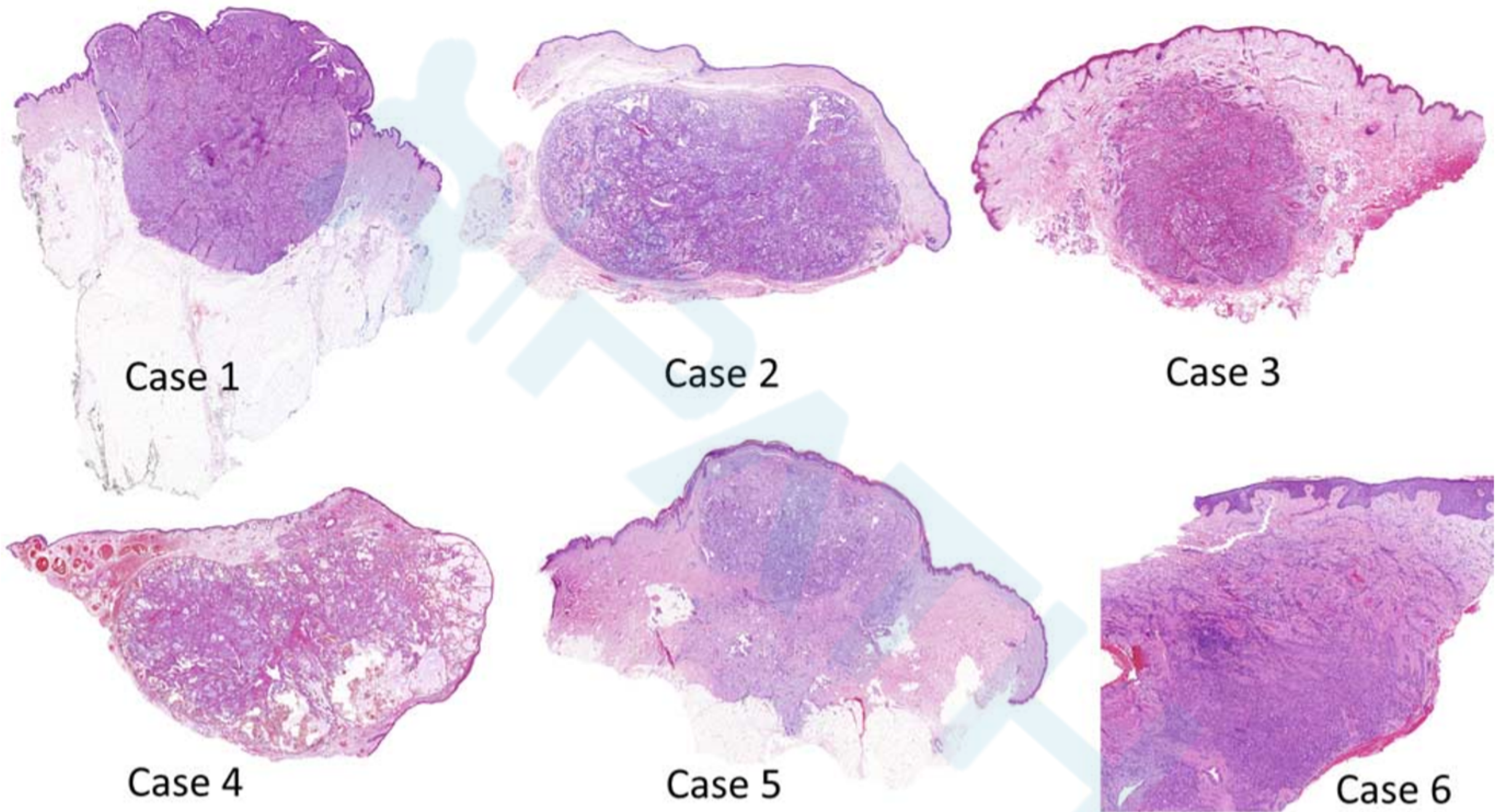


FIGURE 2. Whole-mount sections of 6 cases, 4 of which are well circumscribed. Case 4 shows a focal invasion into the subcutis, and the tumor on the nipple (case 6) has irregular outlines.

结果

- 所有肿瘤均无表皮溃疡、神经侵犯和脉管侵犯。均经手术切除，其中病例1 经二次切除。两例腋窝肿瘤及乳头肿瘤均无乳腺病变。
- 随访时间为2-32个月，所有患者均无复发。
- 核分裂象 0-4 /mm²。免疫组化 S-100, mammaglobin, STAT5, GATA3, NTRK 阳性
- 5例检测到 *ETV6-NTRK3* 基因融合，1例检测到 *NFIX-PKN1* 基因融合，其断点位于 NFIX 基因第 8 外显子和 PKN1 基因第 13 外显子。

TABLE 1. Summary of the Main Features

Case	Sex/ Age (y)	Location/ Clinical Diagnosis	Treatment/Follow-up	Histology Mitosis (mm ²)	Size (mm)*	Immunohistochemistry	Molecular-genetic Study			
							Fusion	FISH ba	RT-PCR	NGS
1	F/75	Axilla/tumor	Excision. Reexcision within a month, then NED at 12 mo	Typical 4/mm ²	7	S-100+, STAT5+, MGA+, NTRK+, GATA3+	<i>ETV6-NTRK3</i>	+	+	+
2	F/98	Axilla/tumor	Excision. NED at 2 mo, later lost to follow-up	Typical 1/mm ²	6	S-100+, STAT5+, MGA+, NTRK+	<i>ETV6-NTRK3</i>	+	-	+
3	F/67	Neck/tumor	Excision/NED 32 mo	Typical 0/mm ²	4	S-100+/-, STAT5+, MGA+, NTRK+, GATA3+	<i>ETV6-NTRK3</i>	ND	+	ND
4	M/73	Right lower eyelid/tumor	Excision/NED 6 mo	More solid, with true papillae and blastoid cells 2/mm ²	14	S100+, MGA++, GATA3+, CD117+, TTF1-STAT5+/-, NTRK+	<i>ETV6-NTRK3</i>	+	ND	+
5	F/57	Left thigh/tumor	Excision/NED 14 mo	Mucinous component 4/mm ²	7	S-100+, STAT5+, MGA+, CK7+, GATA3+/- p63+/-, CD117-	<i>NFIX-PKN1</i>	ND	+	+
6	F/75	Nipple base /rash	Right central partial mastectomy /mts to 1 of 15 axillary LN	Typical 0/mm ²	6	S100+, STAT5+, MGA+, NTRK+	<i>ETV6-NTRK3</i>	+	ND	+

*Size is measured on the microscopic slides.

ba indicates break apart; FISH, fluorescence in situ hybridization; LN, lymph nodes; MGA, mammoglobin; ND, not done; NED, not evidence of disease.

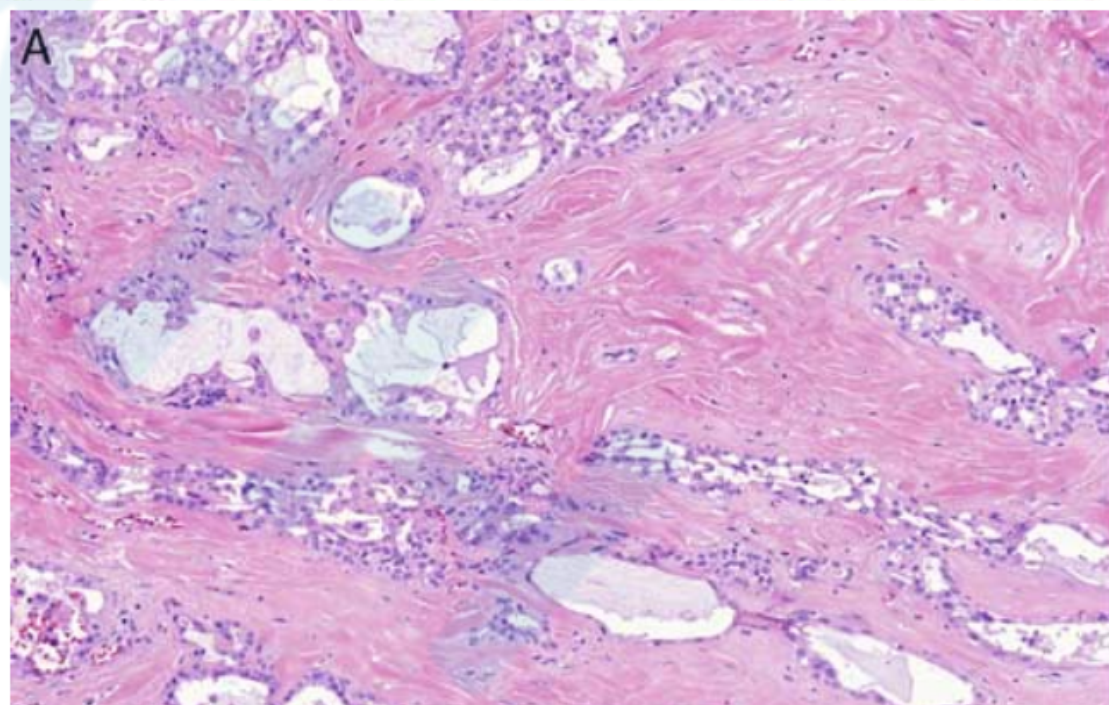
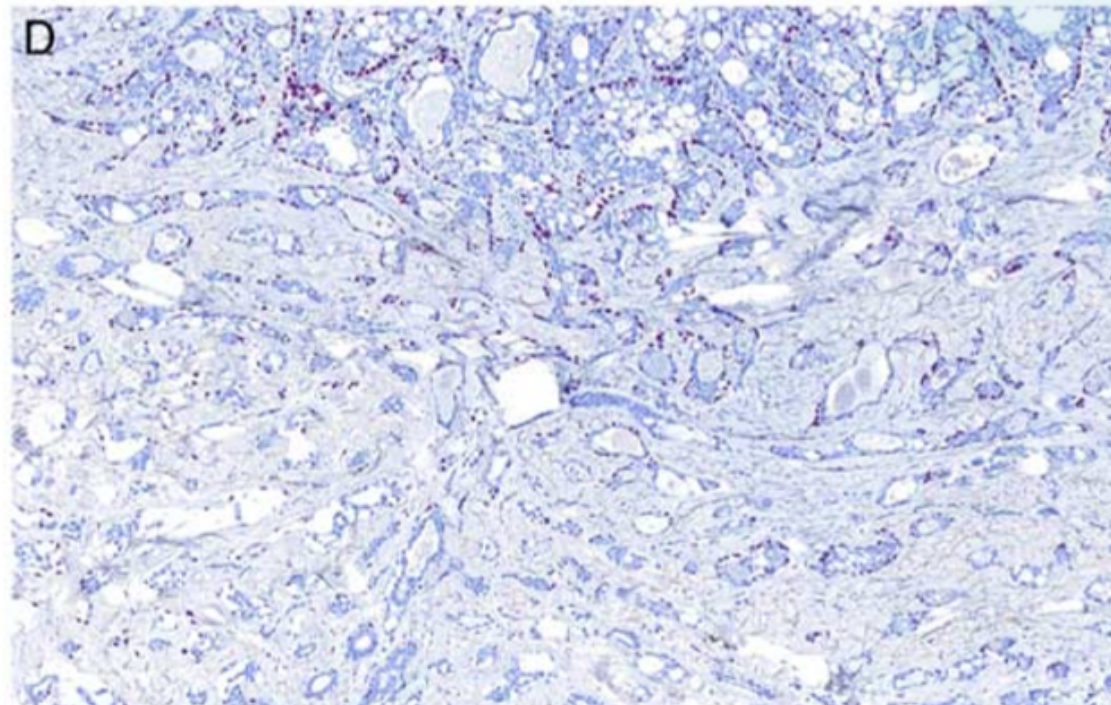
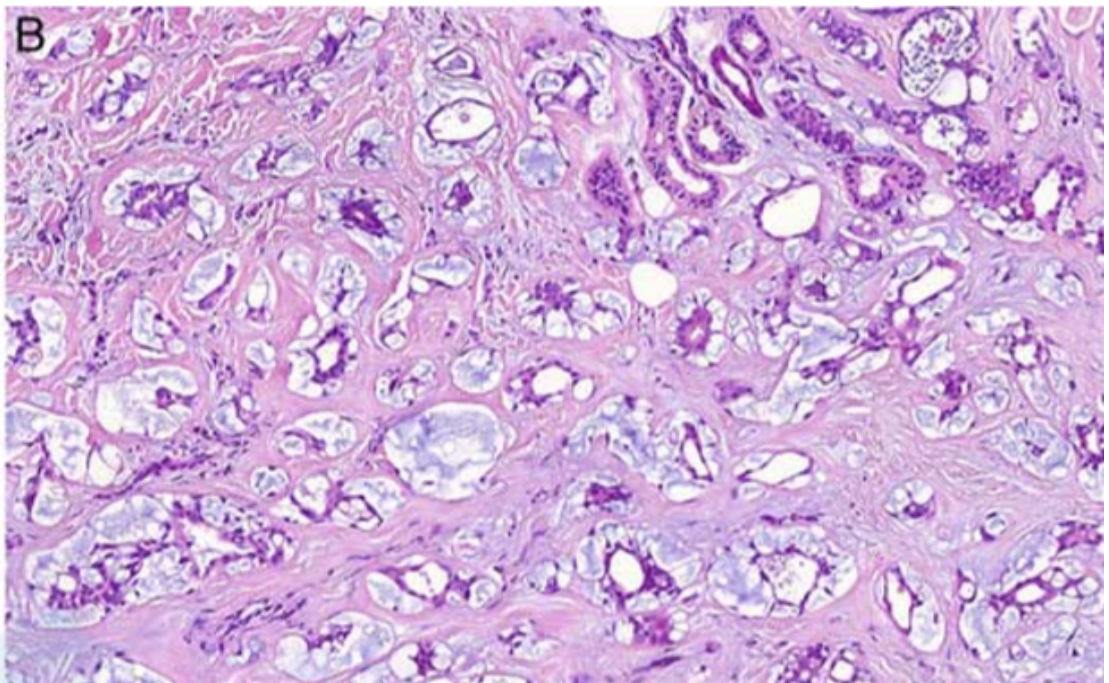
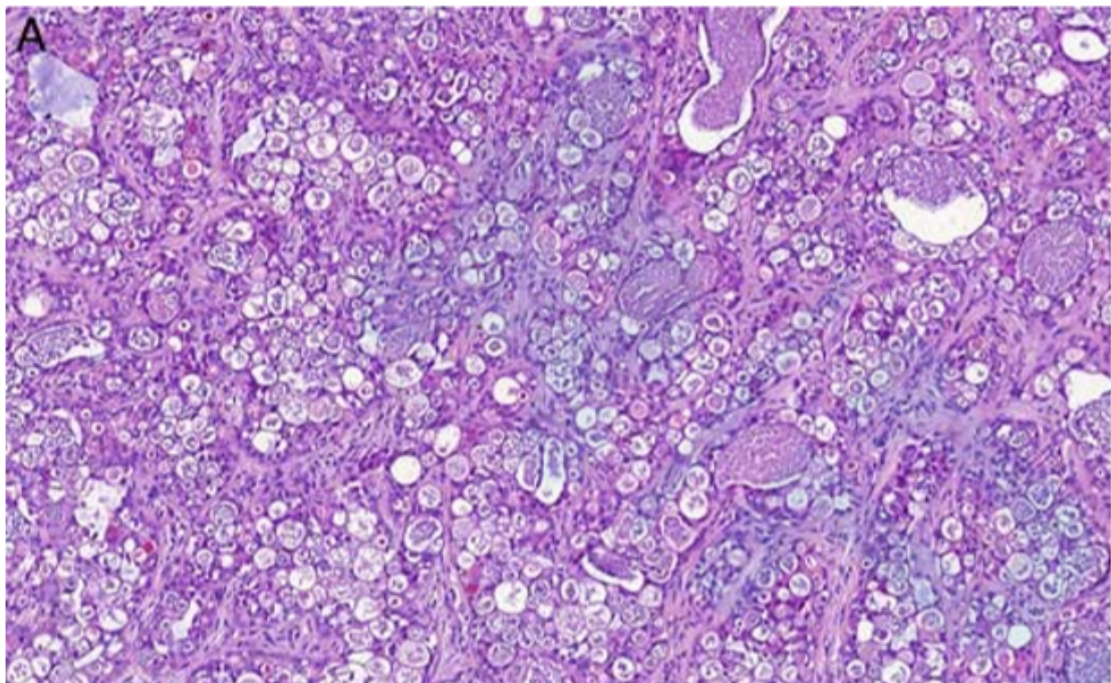
结果及讨论

TABLE 1. Summary of the Main Features

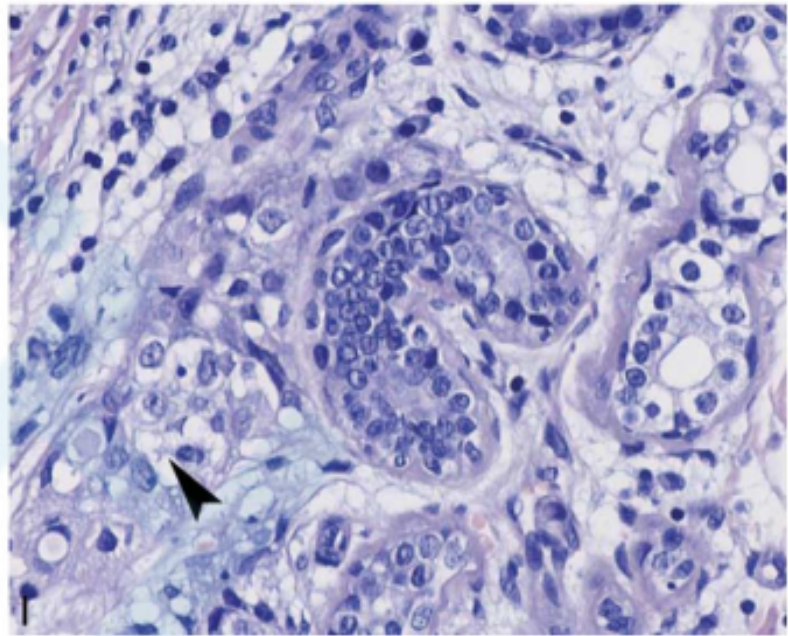
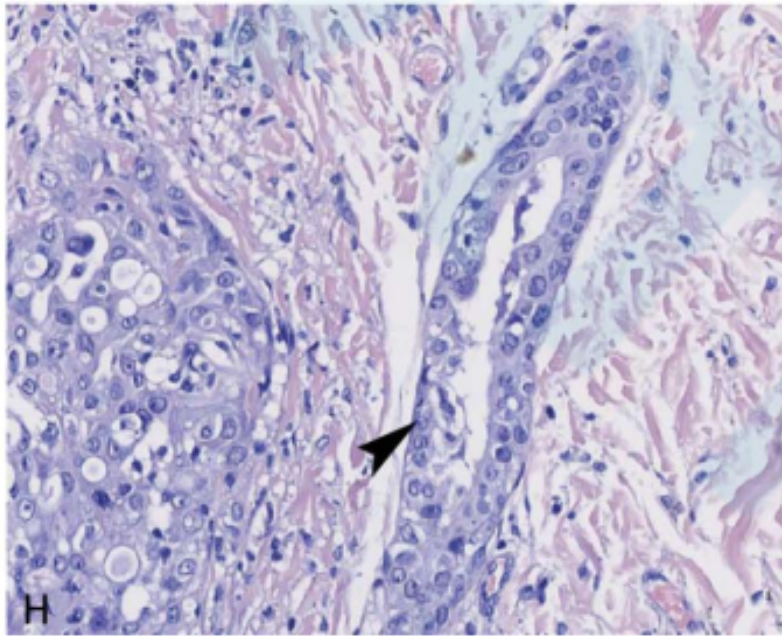
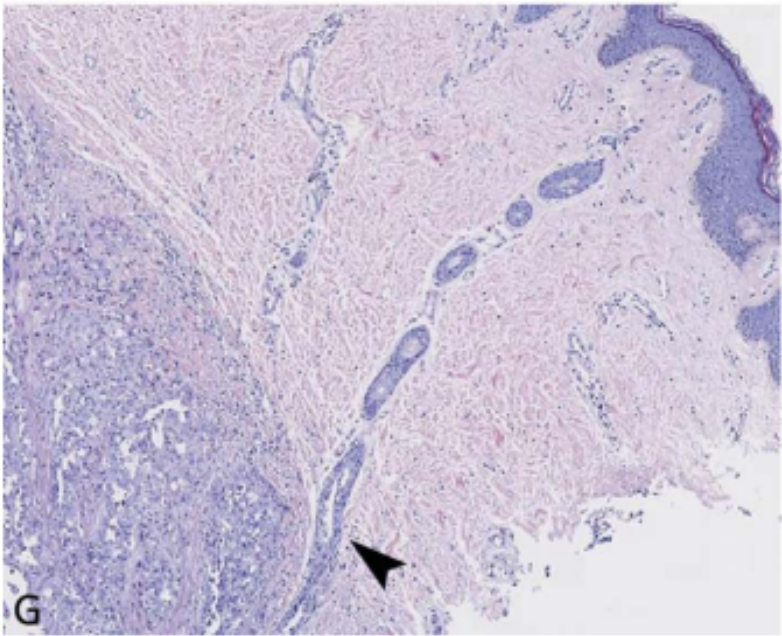
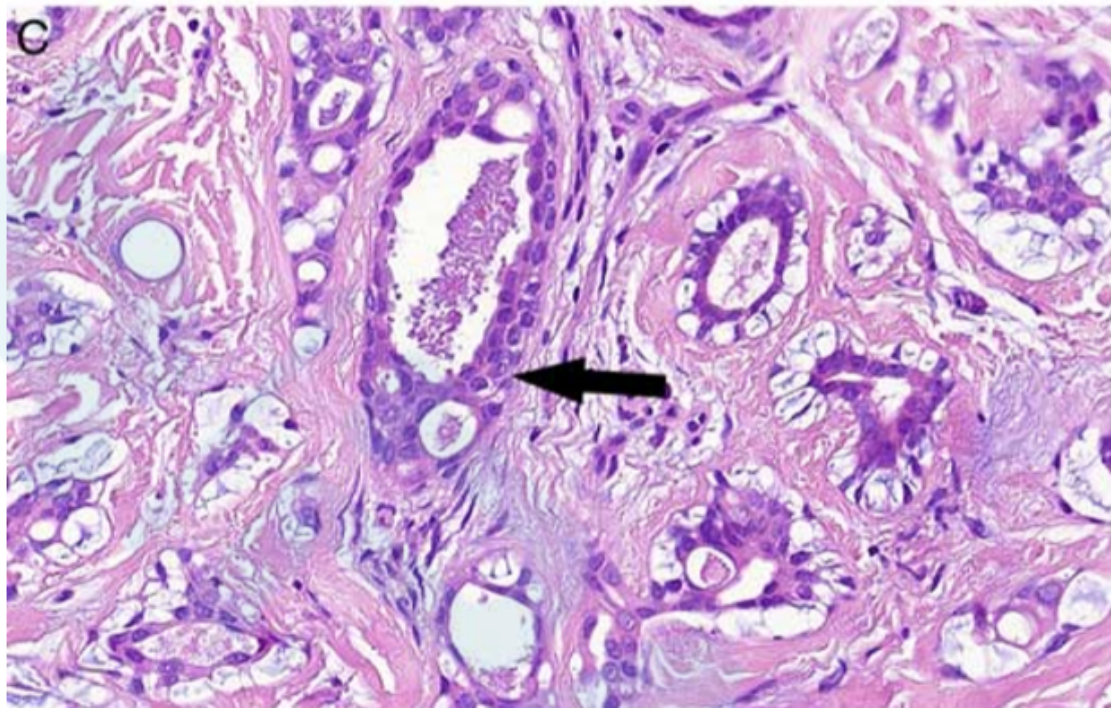
Case	Sex/ Age (y)	Location/ Clinical Diagnosis	Treatment/Follow-up
1	F/75	Axilla/tumor	Excision. Reexcision within a month, then NED at 12 mo
2	F/98	Axilla/tumor	Excision. NED at 2 mo, later lost to follow-up
3	F/67	Neck/tumor	Excision/NED 32 mo
4	M/73	Right lower eyelid/tumor	Excision/NED 6 mo
5	F/57	Left thigh/tumor	Excision/NED 14 mo
6	F/75	Nipple base /rash	Right central partial mastectomy /mts to 1 of 15 axillary LN

- Case 6 75岁女性，右乳头下方红疹2个月，伴乳头突起。
- 乳腺 X 线和超声：阴性。
- MRI显示：右侧腋窝淋巴结恶性肿瘤。
- 右侧腋窝淋巴结活检：转移性腺癌，可能为乳腺来源，免疫表型为 ER-，PR-，HER2-，Ki-67 5%。
- 右侧乳头病变穿刺活检：存在 *ETV6-NTRK3* 基因融合，为分泌型癌。
- 随后，PET-CT 显示左侧第7肋骨有高代谢点。大约一年前，病人跌倒后左侧第6肋骨骨折。那么，PET的高代谢是创伤还是转移，未做活检验证。
- 最后，患者行右乳部分切除术，乳腺实质未发现肿瘤。
- 作者认为该病变表浅，局限于乳头，并且没有乳腺实质受累，为原发皮肤的分泌型癌。
- 作者发现另一有趣的现象，发生于腋窝和乳头的患者是年龄偏大的患者（75、98、75）。

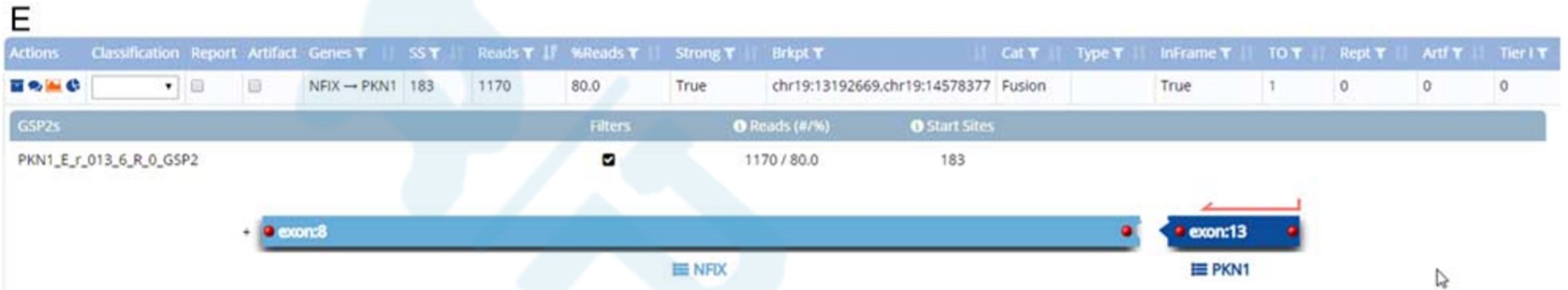
Secretory carcinoma with a novel *NFIX-PKN1* fusion (case 5)



Secretory carcinoma with a novel *NFIX-PKN1* fusion (case 5)



结果及讨论



NFIX-PKN1 基因融合之前没有在皮肤分泌型癌中报道，也未在皮肤外的同源性肿瘤中报道。

核因子I，X型（NFIX）基因位于19p13上，编码普遍存在的47kD二聚体DNA结合蛋白，属于转录因子家族。NFIX的致病变体也被报道为 Marshall-Smith 综合征和 Malan 综合征（Sotos综合征2）的原因。

蛋白激酶-1（PKN1）基因也位于19p13上并且编码属于蛋白激酶C超家族的蛋白质，其由小G蛋白的Rho家族激活并且可以介导Rho依赖性信号传导途径。在横纹肌肉瘤中描述了PKN1基因的突变。

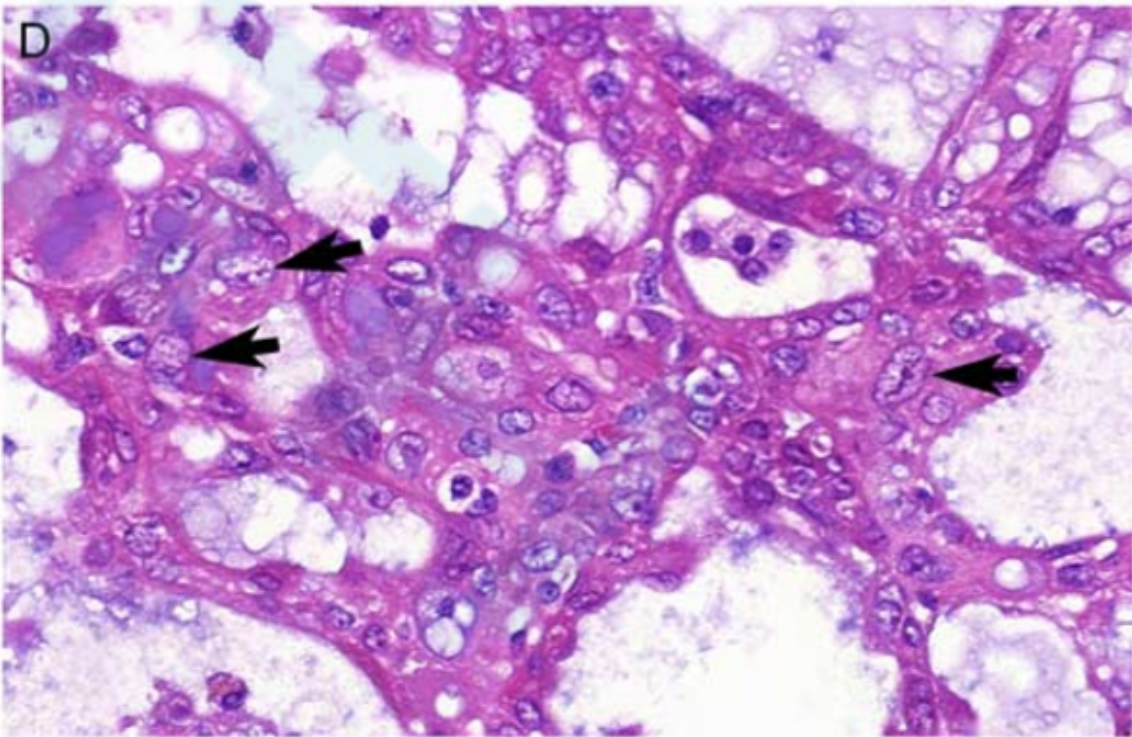
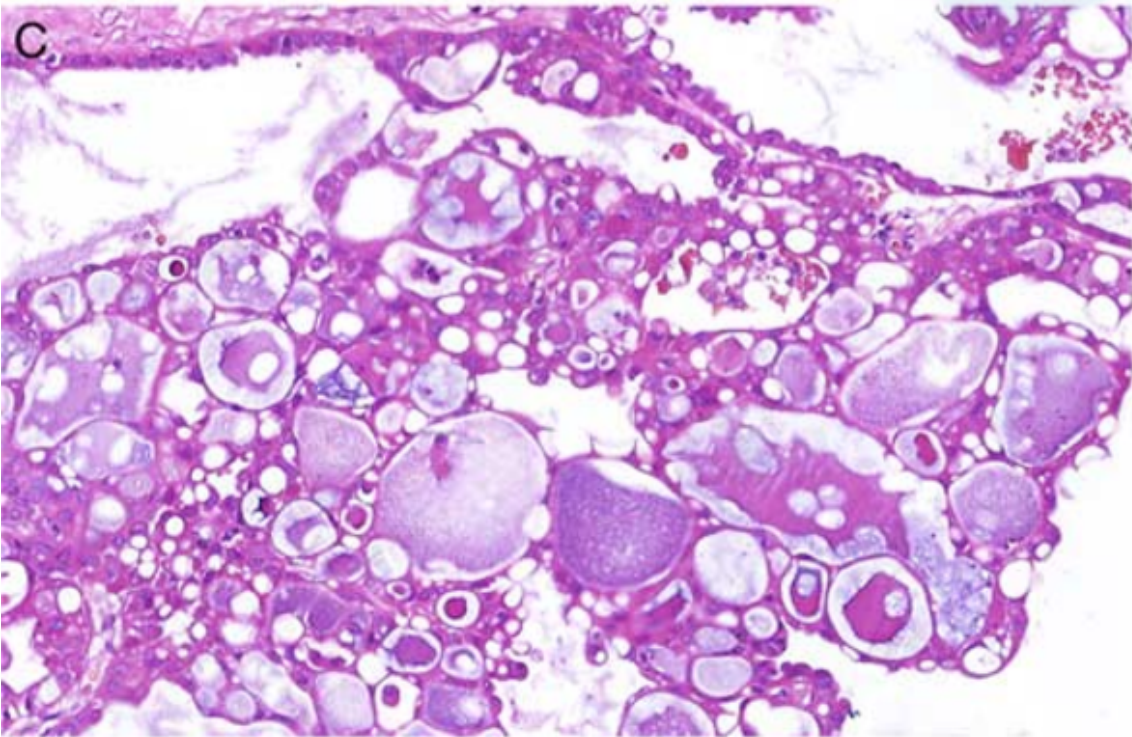
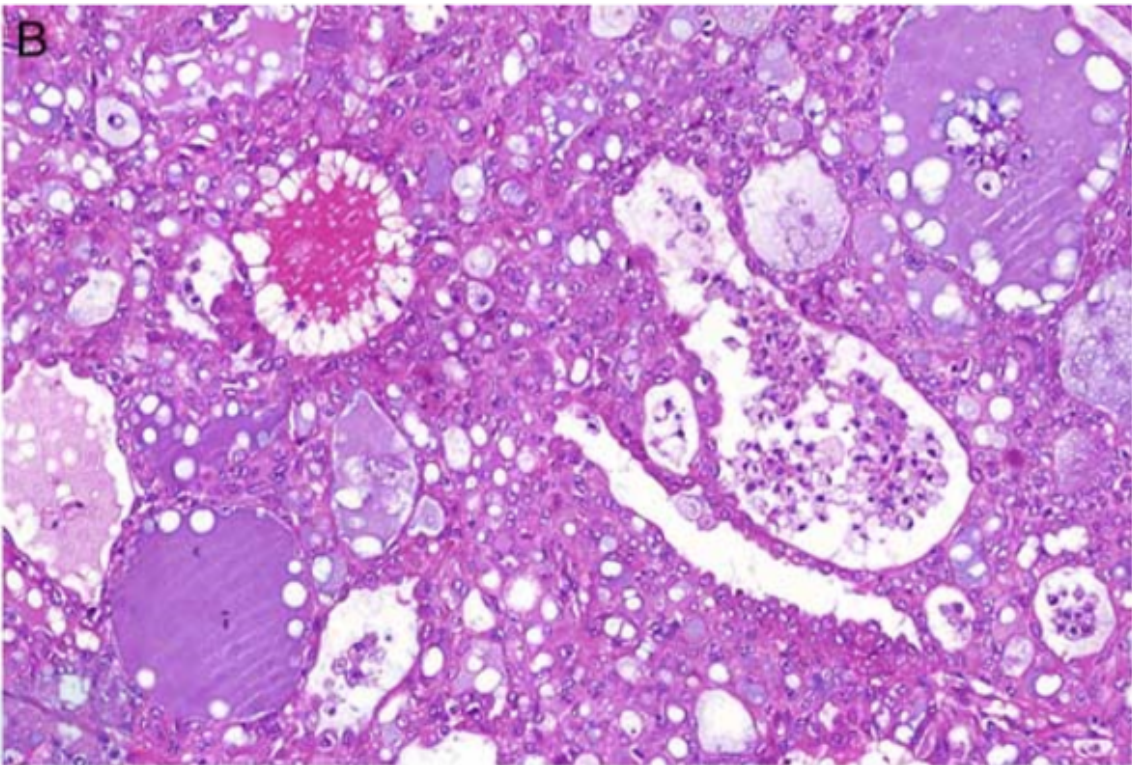
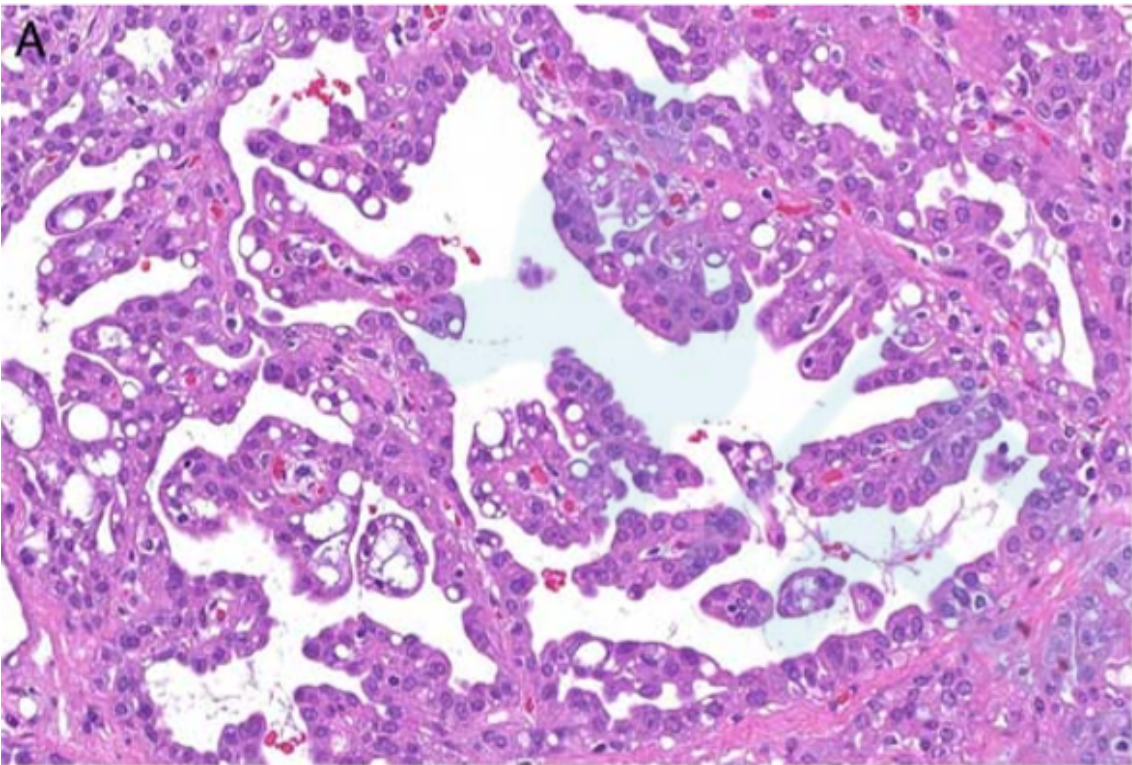
结果及讨论



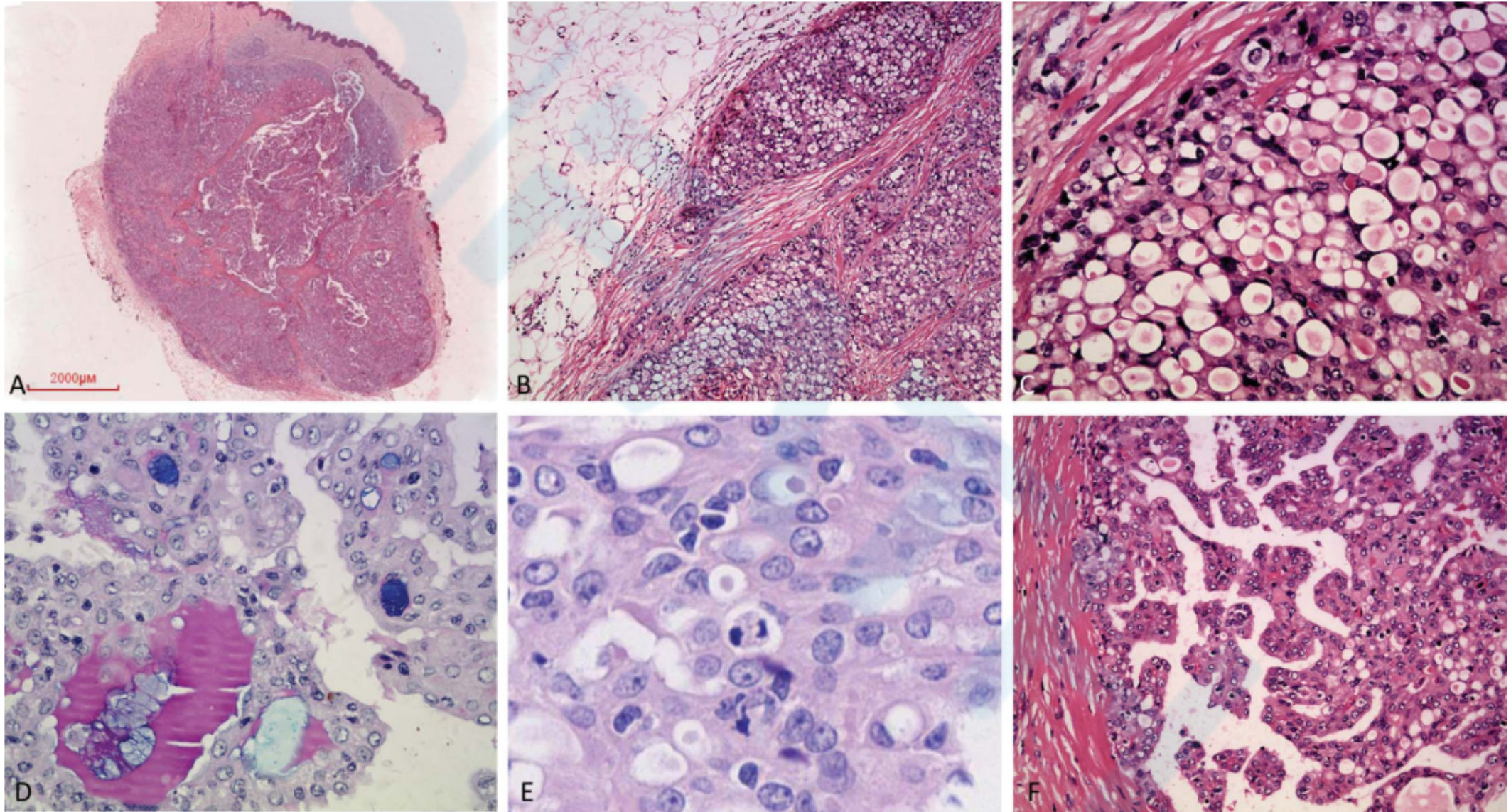
除了 *ETV6-NTRK3* 易位之外，在不同器官的分泌型癌中报道的其他基因融合包括 *ETV6-RET*，*ETV6-MET* 和 *ETV6-MAML3* 的双重融合。

具有 *NCOA4-RET* 和 *TRIM27-RET* 基因融合的唾液腺分泌型癌被重新归类为导管内癌。

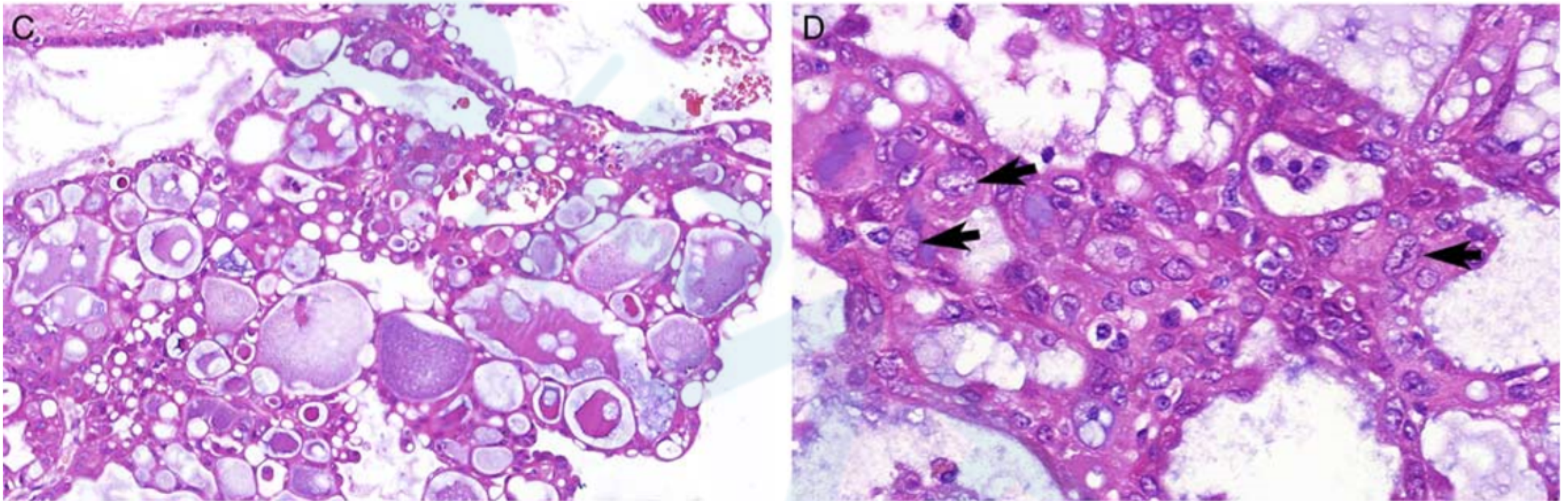
Secretory carcinoma of the eyelid (case 4)



结果及讨论



结果及讨论



由于具有胶样分泌物，需与甲状腺病变鉴别。

本例 TTF1 染色阴性。在临床检查中，患者没有任何甲状腺原发的证据。

此外，本例的某些区域的细胞较大并具有母细胞样外观；然而，这一特征不符合高级别的标准，这一特点也已曾在皮肤外分泌癌中报道。

结论

作者报道了6例新的皮肤分泌型癌，与先前发表的19例综合可以看出分泌型癌：

- 主要发生在女性（女性16例，男性9例）
- 患者的年龄范围为13至98岁（平均值：51.8，中位数：51.5）
- 最常见的位置是腋窝（n = 10），其次是颈部（n = 3）和唇部（n = 3）
- 肿瘤呈惰性病程，没有复发和转移。
- 在这25个病例中，22个具有 *ETV6-NTRK3* 易位，并且1个病例在25%的细胞中具有 *ETV6* 杂合型缺失。

作者添加了具有黏液成分的病例以及新的 *NFIX-PKN1* 易位病例，扩大了皮肤分泌型癌的组织病理学谱及易位谱。



THANK YOU