

Am J Surg Pathol 2019;43:1483 – 1492

Macrocystic (Mammary Analogue) Secretory Carcinoma An Unusual Variant and a Pitfall in the Differential Diagnosis of Cystic Lesions in the Head and Neck

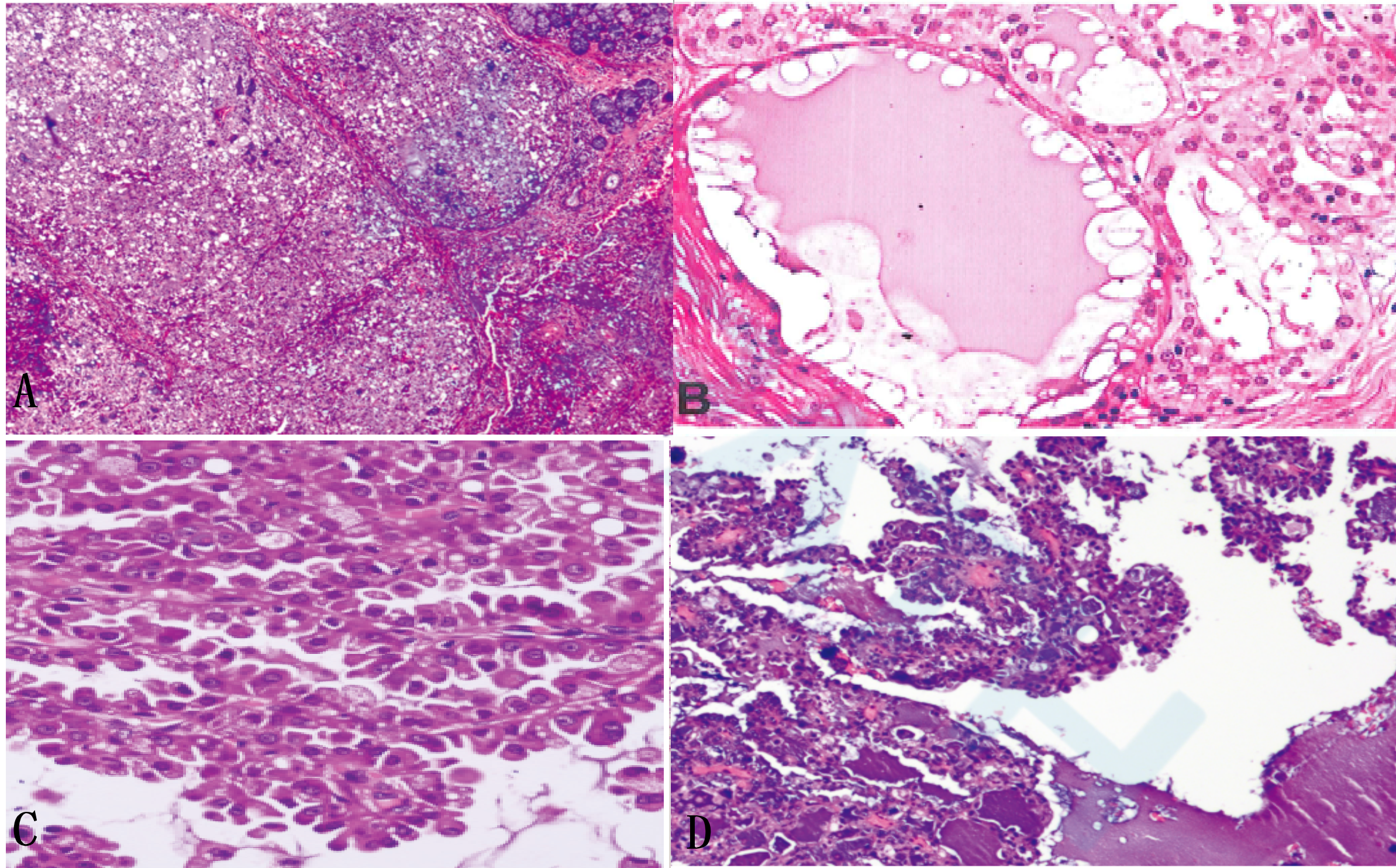
汇报人：蔡畅
指导老师：李擒龙

乳腺样分泌性癌/分泌性癌

(mammary analogue secretory carcinoma, MASC/SC)

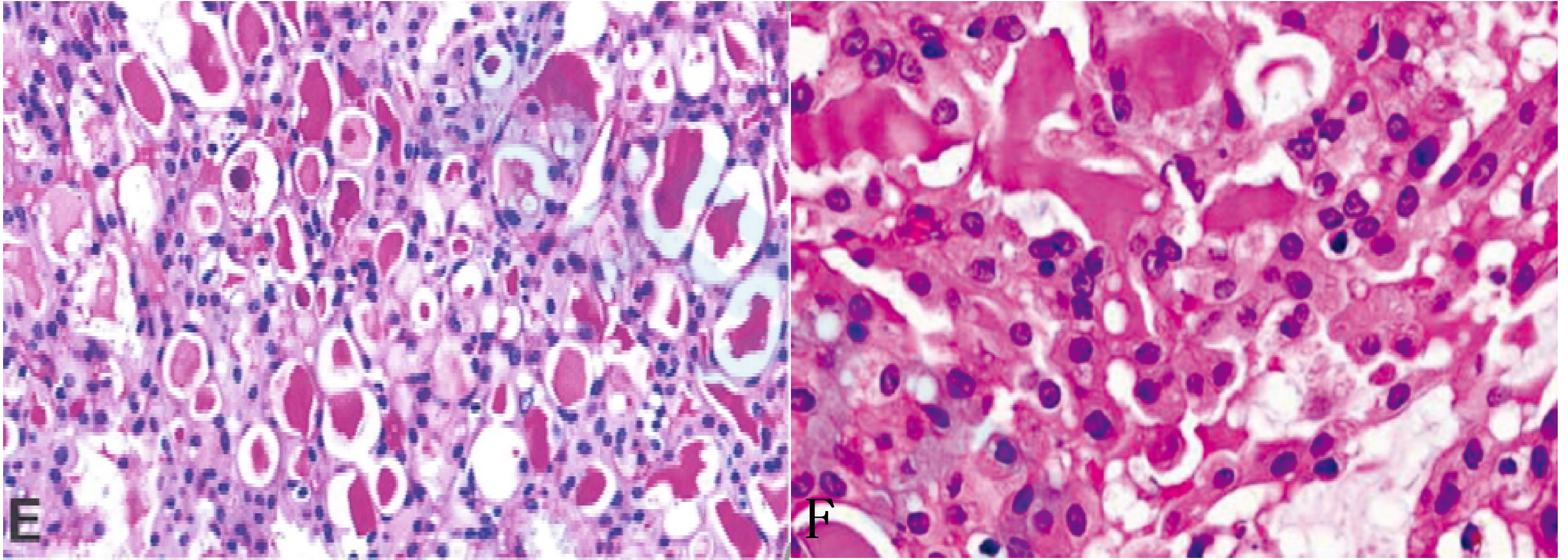
- 定义：一种发生于涎腺的低级别恶性肿瘤，具有类似于乳腺分泌性癌的形态学和遗传学特征，具有特征性*ETV6-NTRK3* 基因融合。
- ICD-0 code 8502/3
- 流行病学：
好发于成年人，平均年龄46.5岁（范围：10-86岁），性别差异性不显著，男性略多于女性。
- 部位：最常见的是腮腺，其次是口腔和颌下腺。
- 临床特征：通常是无痛缓慢生长的肿块。
- 大体检查：肿瘤最大径为0.7~5.5 cm，中位径约2.1cm，界限不清，无包膜，质韧实性包块，切面浅褐色，偶尔可呈囊性，内含黄白色液体。

乳腺样分泌性癌（mammary analogue secretory carcinoma, MASC）



肿瘤由粗细不等的纤维性间质分隔成分叶状结构，不同程度的浸润周边脂肪或正常组织
肿瘤排列成微囊/筛状、实性、管状、滤泡或乳头状囊性等结构，腔内含有大量嗜酸性胶样分泌物，有时可出现单囊或多囊性MASC，囊内上皮呈增生性改变，局部可见乳头状结构。

乳腺样分泌性癌（mammary analogue secretory carcinoma, MASC）



肿瘤细胞中等大小，细胞圆形、卵圆形，胞质丰富、嗜酸性，常见空泡状、颗粒状或泡沫样胞浆，且缺乏嗜碱性酶原颗粒，核异型性小，可见位于胞核中央的嗜酸性小核仁，偶见神经侵犯，核分裂像少见，罕见坏死及脉管内瘤栓

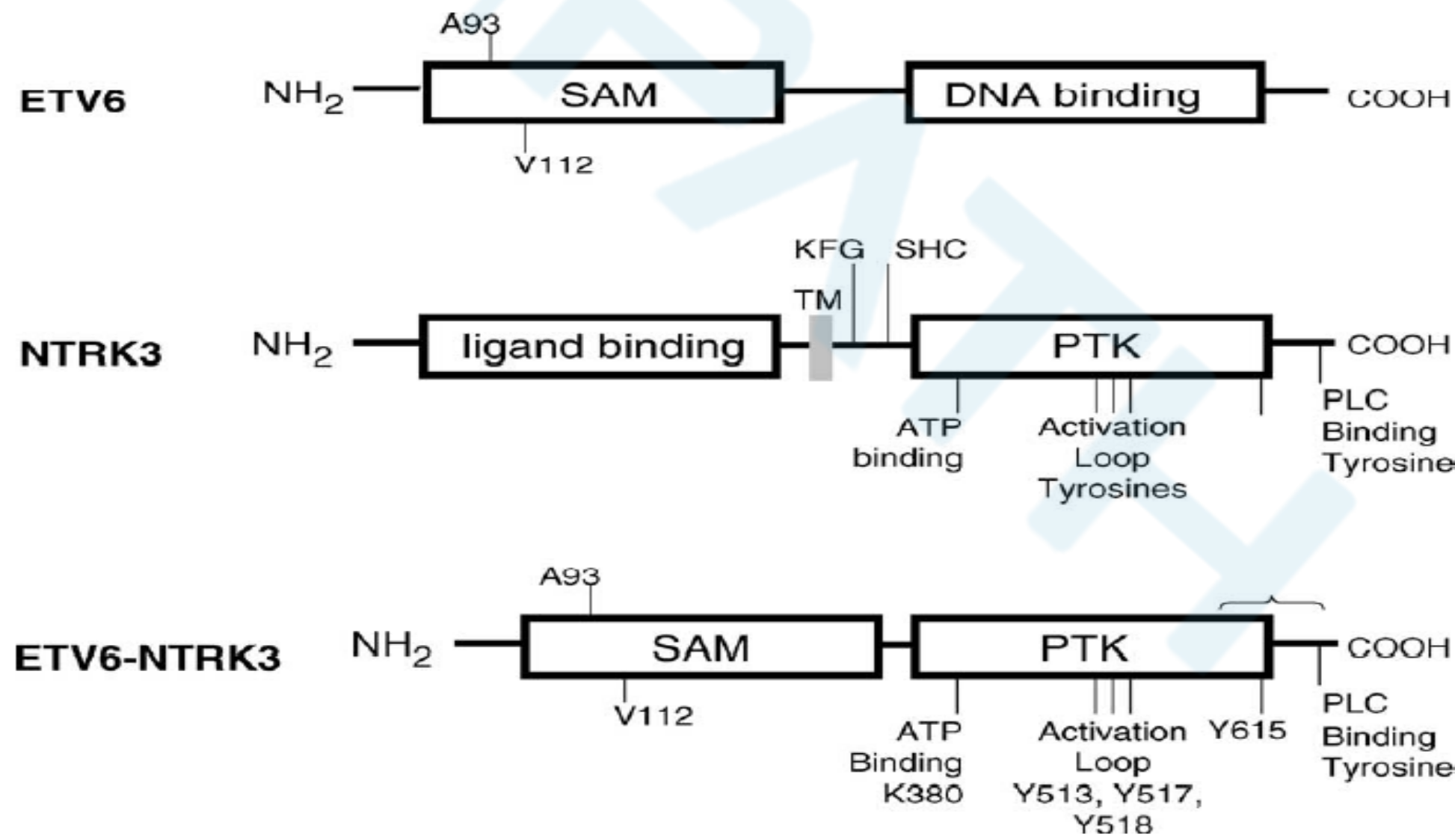
乳腺样分泌性癌(mammary analogue secretory carcinoma, MASC)

- **免疫组化:** 肿瘤细胞弥漫强阳性表达低分子量CK、**S-100**、Vimentin、EMA、STAT5、**Mammaglobin**等, 但是基底细胞/肌上皮细胞标记物 P63、calponin、CK14、SMA 和 CK5/6 不表达或局灶表达, Ki-67 阳性率不高(5% ~ 28%), 大多数病例 **DOG-1** 阴性
- **特殊染色:** 细胞外分泌物黏液卡红染色、阿新蓝染色、PAS 染色可阳性
- **遗传学:** 具有特征性的 t(12; 15) (p13; q25) 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。

ETV6-NTRK3融合基因（E-N）

ETV6（ETS variant gene 6）：定位于12p13。编码的蛋白质是ETS转录因子家族中一种序列特异性的转录抑制因子，通过Fli-1结合抑制其活性，在早期造血和血管生成中起着重要作用。

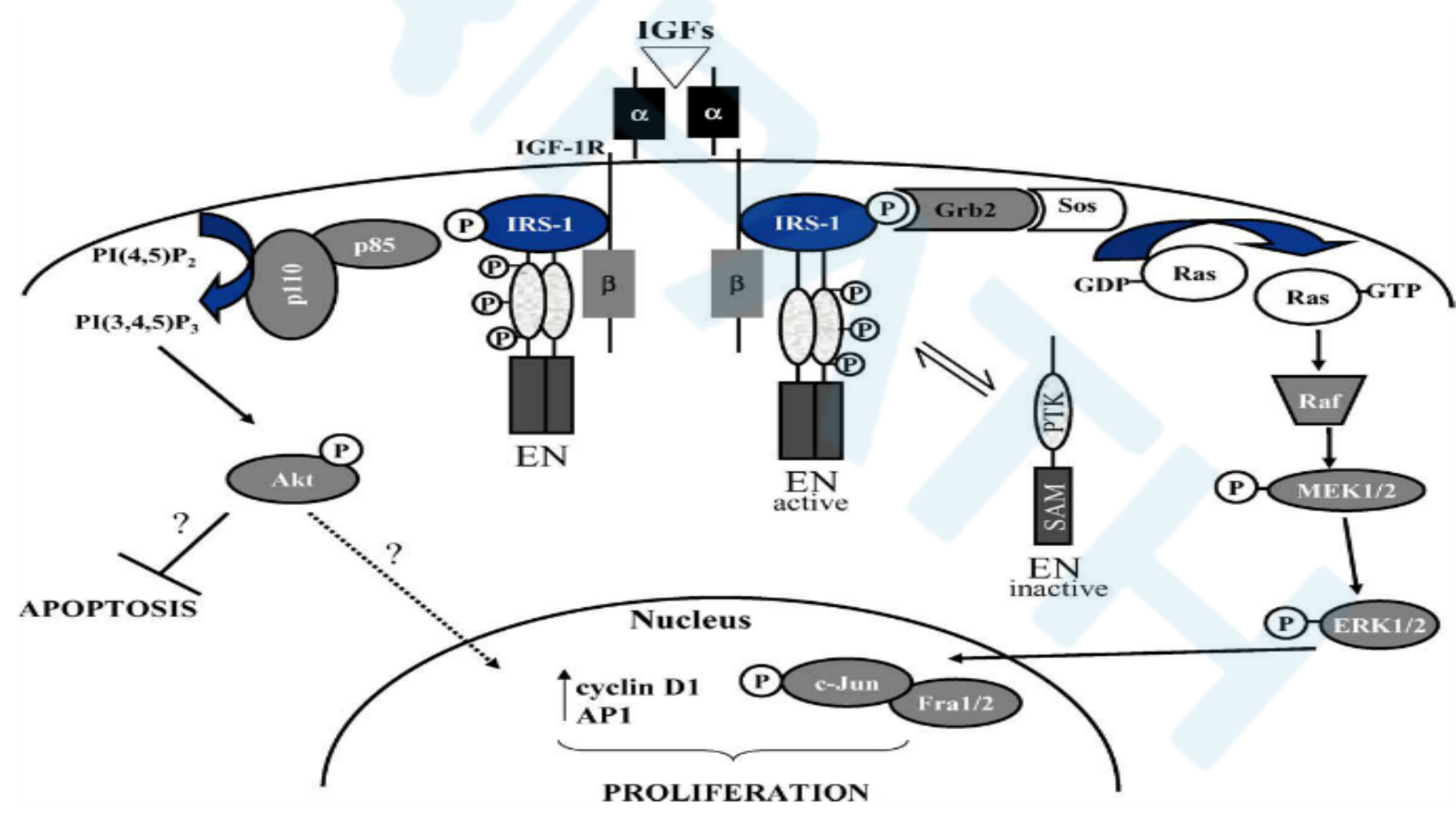
NTRK3（neurotrophic tyrosine kinase, receptor type 3）：定位于15q25。编码神经营养因子-3（NT-3）的跨膜受体，在神经系统的生长发育中起着重要作用。



（摘自张微晨JC幻灯）

ETV6-NTRK3信号转导途径

激活RAS-RAF1-MEK(促有丝分裂原蛋白激酶)-ERK1/2(细胞外信号调节激酶 1 /2)及PI3K（磷脂酰肌醇3激酶 -Akt两条酪氨酸途径引起细胞增殖和分化失控，从而引发肿瘤。



（摘自张微晨JC幻灯）

ETV6-NTRK3融合基因在肿瘤组织中的表达

1. 先天性纤维肉瘤（CFS）：几乎发病均在两岁前，预后相对较好，很少发生远处转移。研究发现，E-N融合基因只表达在CFS中，在成人纤维肉瘤，婴儿纤维瘤，肌纤维瘤等组织学相似的梭形细胞肿瘤中不表达。
2. 先天性中胚层肾瘤（CMN）：发病年龄轻，预后相对较好，可以和CFS并存。
3. 急性髓系白血病：研究发现，E-N融合基因在急性白血病的表达较少见或只表达在某些亚型。
4. 分泌型乳腺癌（SBC）：有学者研究202例乳腺癌标本，5例SBC4例表达E-N融合基因，其他类型的乳腺癌皆不表达。
5. 涎腺乳腺样分泌性癌（MASC）：2010年由Skálová 等首次报道，由于其组织学形态、免疫组化及分子遗传学等方面类似于乳腺分泌性癌，故而得名，2017年头颈部肿瘤世界卫生组织（WHO）分类中，将其正式收录并命名为涎腺分泌性癌。

研究目的:

- 大多数MASC呈现微囊性、实性和管状的混合性生长方式，以巨囊性生长方式少见，文献中也仅见作为系列MASC报道的少量病例描述，而**完全聚焦在巨囊性MASC上的系列病例报道尚属首次。**
- 我们报道该种MASC少见类型，该类型MASC可类似于涎腺的其他良恶性囊性病变，需纳入头颈部囊性病变鉴别诊断，本文报道了15例巨囊性分泌性癌，通过分析其临床病理特点并讨论诊断要点及与涎腺囊性病变鉴别诊断，**加强对这类肿瘤诊断要点及鉴别诊断的认识，避免误诊及漏诊。**

材料与amp;方法

- 选取15例巨囊性生长为主分泌型癌病例，回顾性分析其临床病理特征，并行免疫组化、特殊染色及分子检测，并进行随访，
- 免疫组化： S-100 (polyclonal)、mammaglobin (204-1A5)、Dog1 (K9)、p63 (4A4)
- 特殊染色： 黏蛋白卡红、PAS
- FISH 检测 *ETV6* 和*NTRK3*断裂， 部分*ETV6*阴性病例进行RET基因检测，以排除RET基因重排的可能性。

结果

TABLE 1. Clinicopathologic Features of 15 Cases of Macrocystic MASC

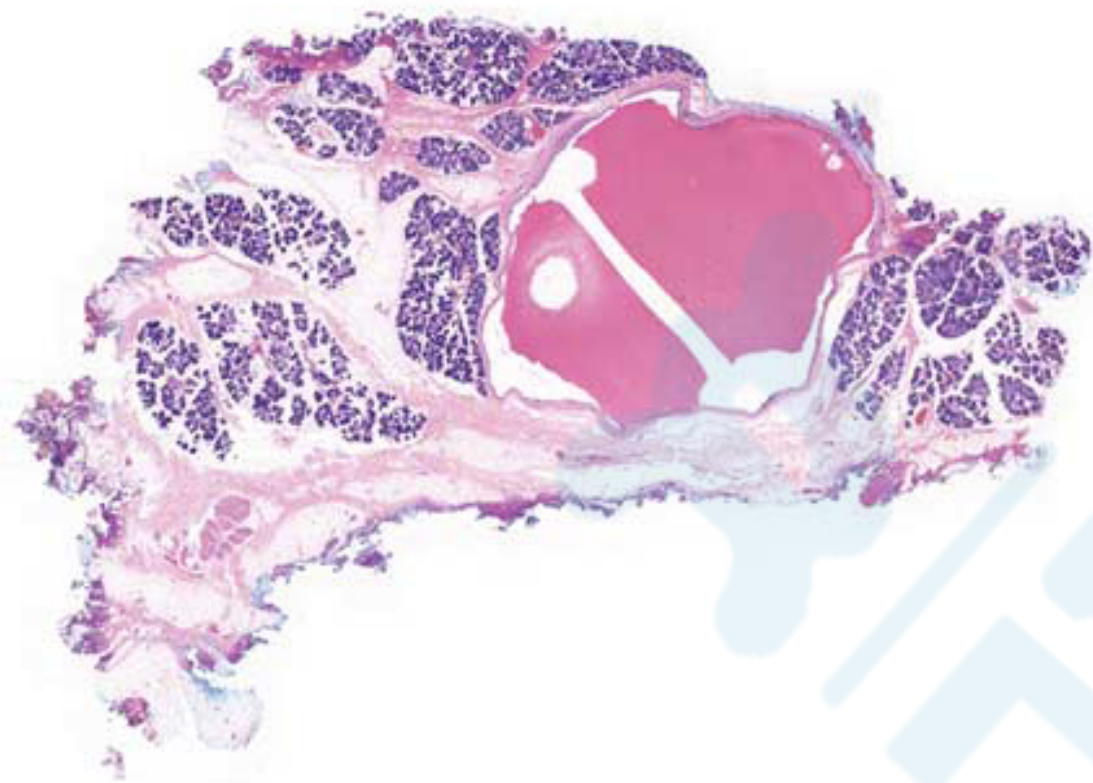
Case	Sex	Age (y)	Clinical Presentation	Site	Treatment	Follow-up	S100	Mammaglobin	DOG1	p63	ETV6	RET
1	Male	NA	Cystic mass	Parotid	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested
2	Male	65	Cystic mass	Submandibular	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Focal	Rearranged	Not tested
3	Male	56	Cystic mass	Parotid	Surgery	17 mo, ANED	Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested
4	Female	17	Cystic mass	Parotid	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Focal	Intact	Not tested
5	Male	49	Cystic mass	Parotid	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested
6	Male	20	Cystic mass	Parotid	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Focal	Rearranged	Not tested
7	Female	43	Cystic mass	Parotid	Surgery	34 mo, ANED	Positive	Positive	Negative	Not tested	Intact	Intact
8	Male	21	Cystic mass	Parotid	Surgery	24 mo, NED	Positive	Positive	Negative	Not tested	Intact	Intact
9	Male	53	Cystic mass	Parotid	Surgery		Positive	Positive	Negative	Negative	Failed	Not tested
10	Female	88	Recurrent cystic mass	Left lateral neck	Surgery	Recurrence at 24 mo, but ANED at 35 mo	Positive	Positive	Negative	Not tested	Rearranged	Not tested
11	Male	60	Cystic mass	Parotid	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Focal	Intact	Not tested
12	Male	37	Cystic mass	Parotid	Surgery	NA	Positive	Positive	Negative	Focal	Intact	Not tested
13	Female	61	Cystic mass	Parotid	Surgery	3 mo, ANED	Positive	Positive	Negative	Not tested	Rearranged	Not tested
14	Male	36	Cystic mass	Parotid	Surgery	2 mo, ANED	Positive	Positive	Not tested	Negative	Rearranged	Not tested
15	Male	56	Cystic mass	Parotid	Surgery	1 mo, ANED	Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested

ANED indicates alive with no evidence of disease; NA, not available.

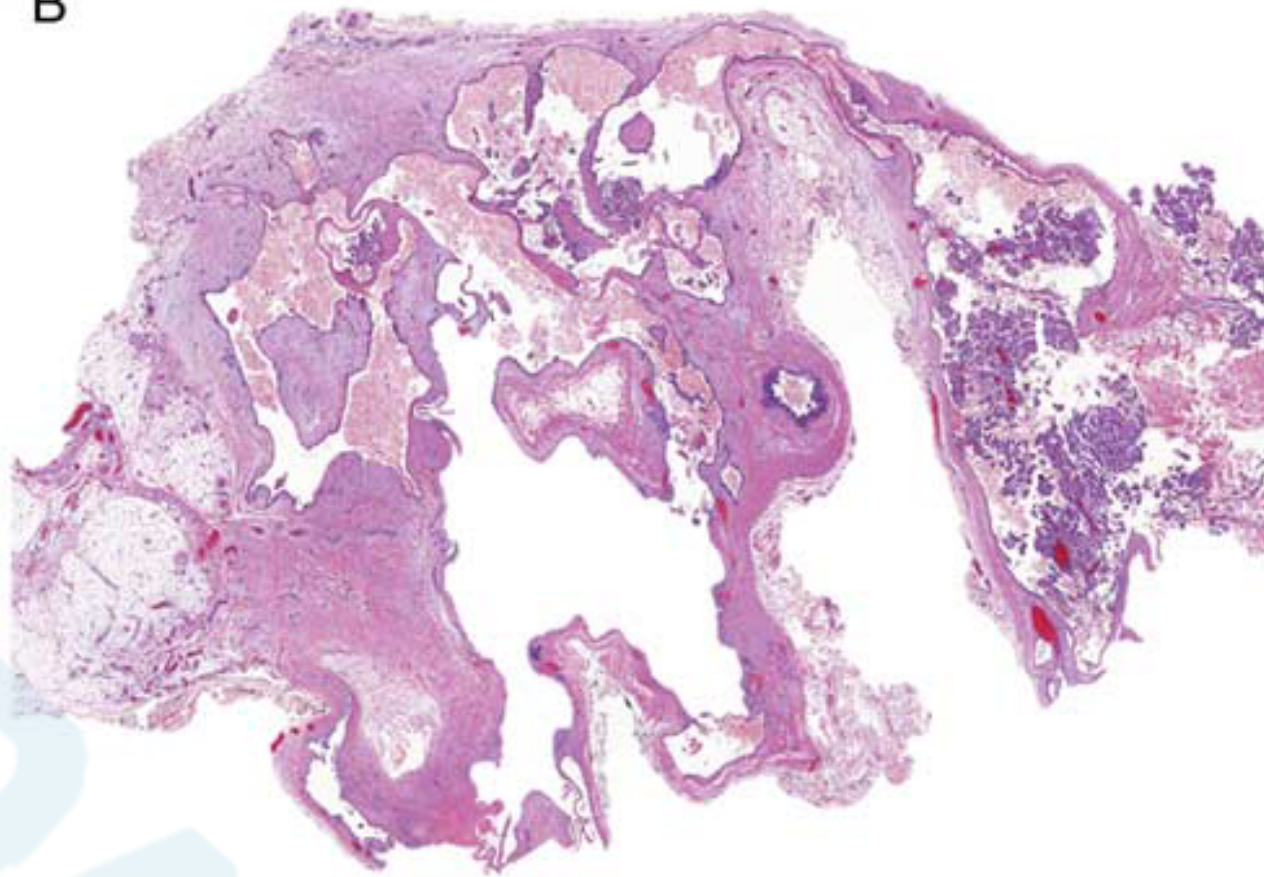
结果

- 大体上，肿瘤呈圆形至椭圆形，直径约1-4cm(平均1.75 cm)。
- 镜下12例为单房囊性结构，3例多房囊性结构。
- 囊壁被覆以单层上皮细胞为主，局部区域内衬呈复层，有鞋钉样外观和管腔乳头状突起，3例腔内生长表现为较明显的微囊性生长方式。
- 肿瘤细胞呈圆形至卵圆形，胞质丰富，呈嗜酸性颗粒状至空泡状，核异型小，胞核呈泡状，小核仁不明显，无坏死和核分裂。
- 除一例侵犯腮腺周围实质外，其余病例未见侵犯唾液腺周围实质，未见脉管及/或神经侵犯。
- 部分病例在肿瘤周围局部可见淋巴细胞浸润、噬含铁血黄素细胞集聚、出血及胆固醇肉芽肿的形成

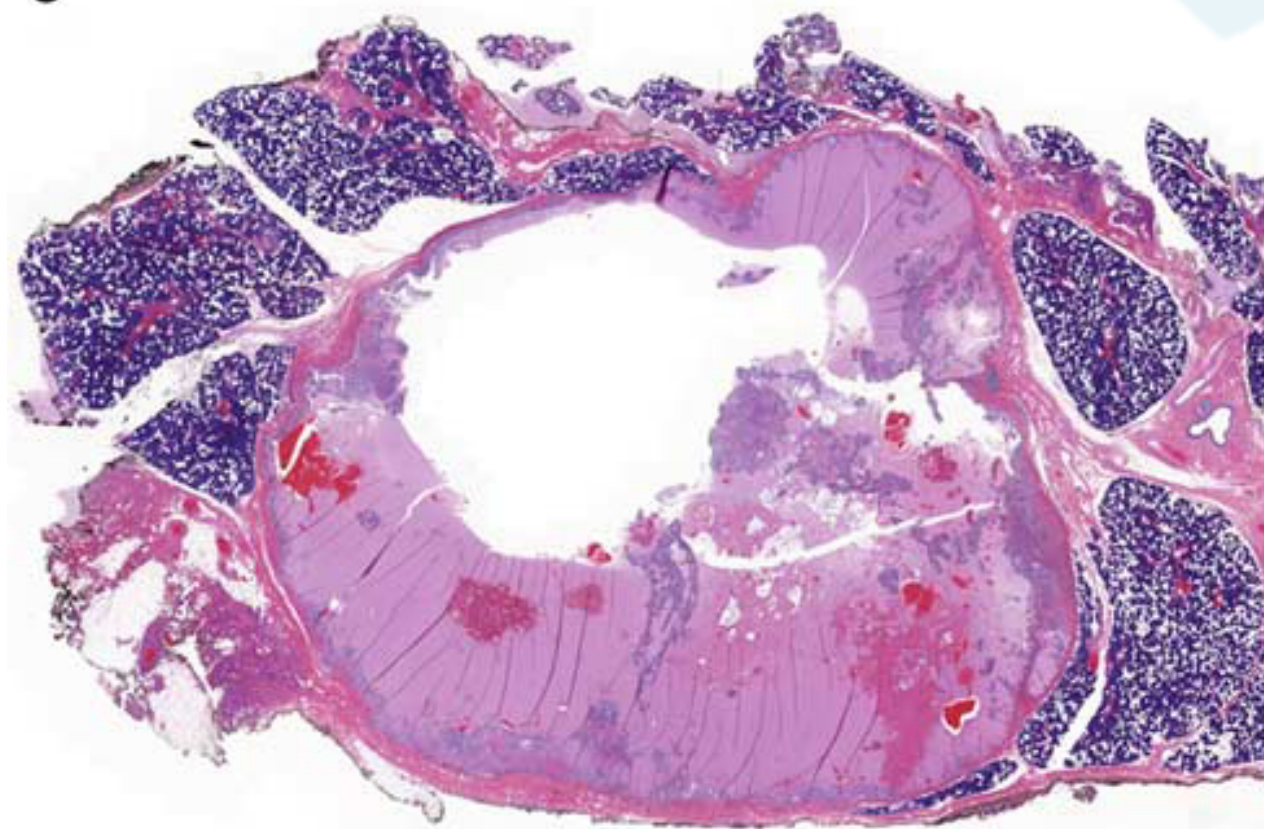
A



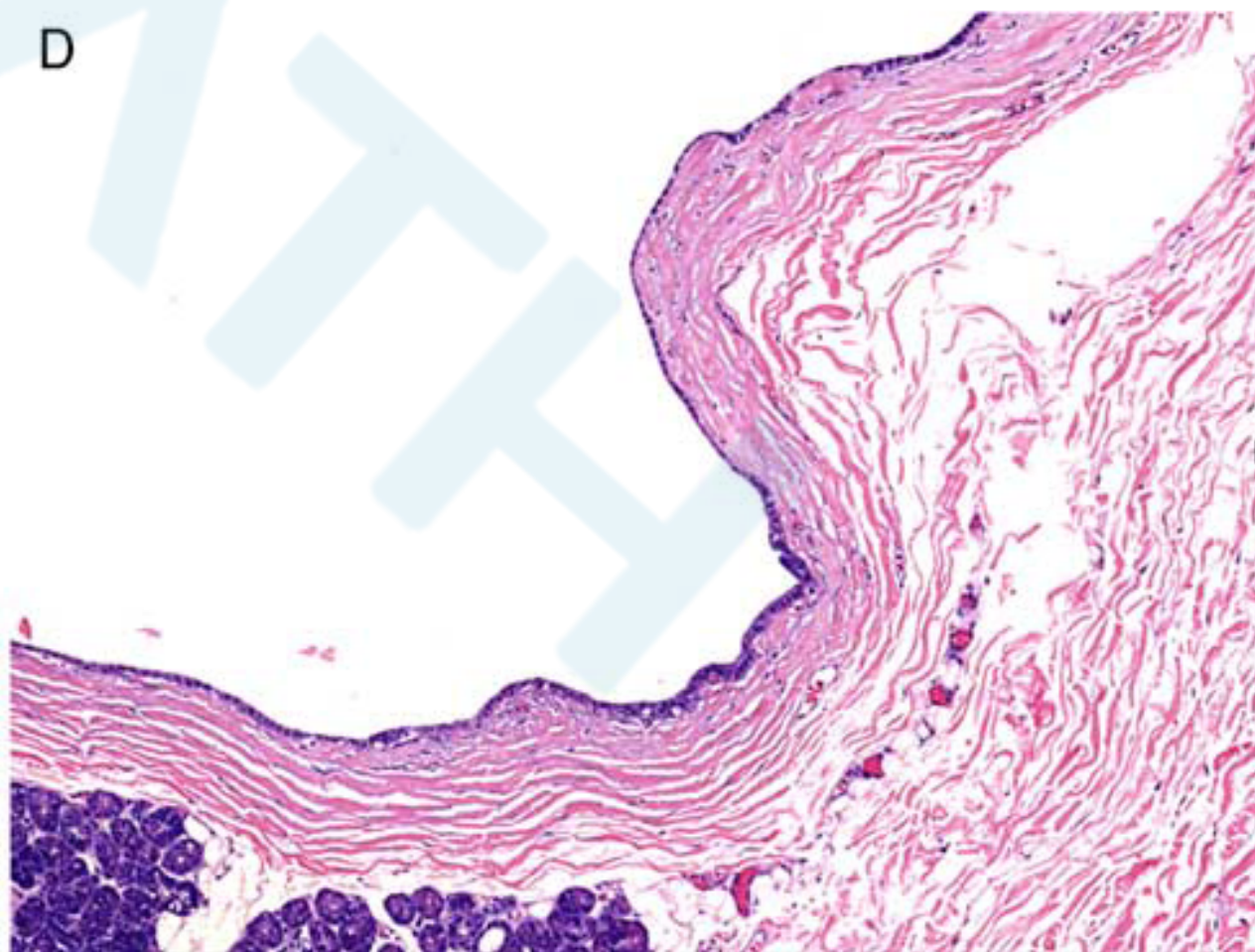
B

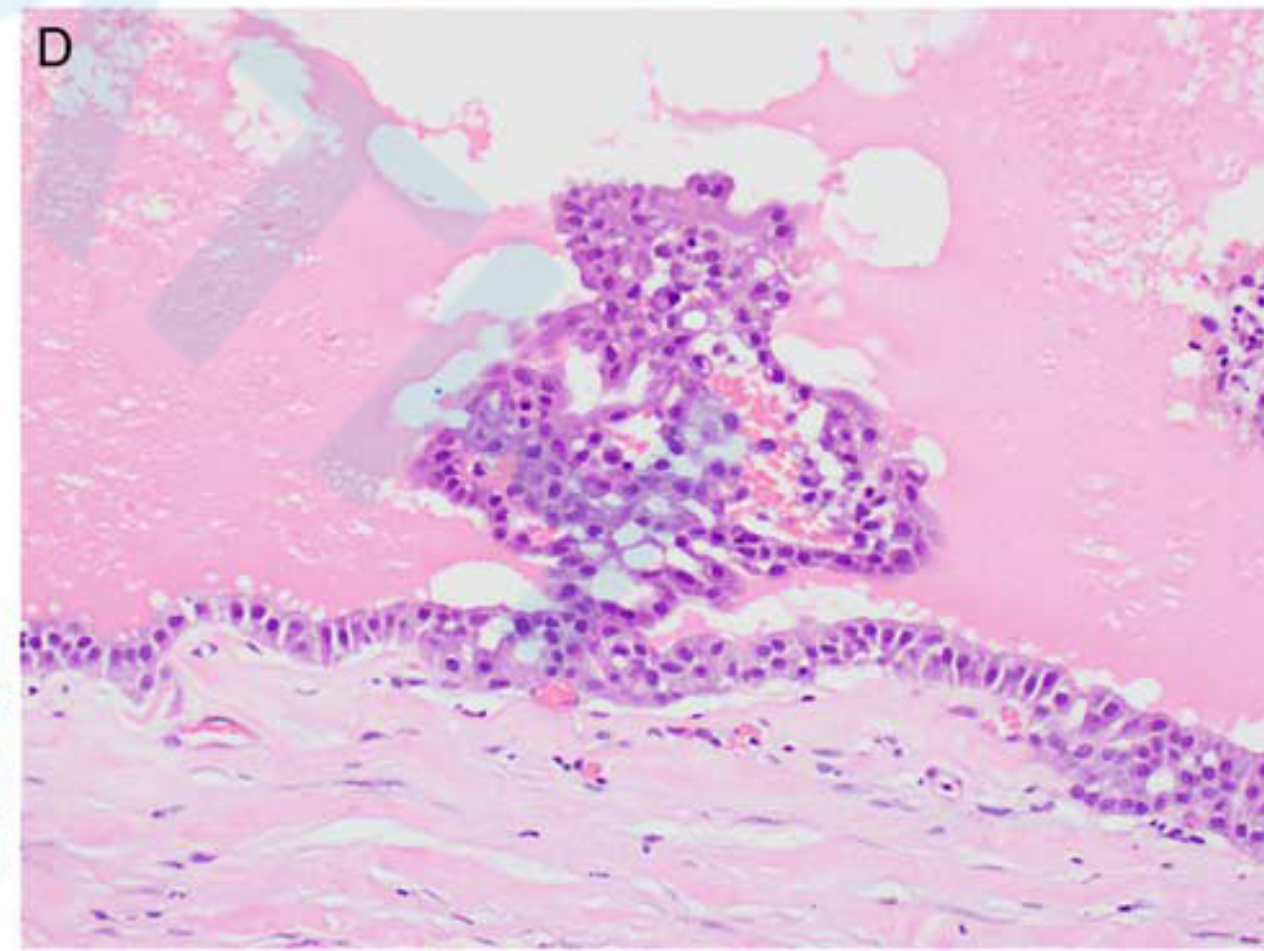
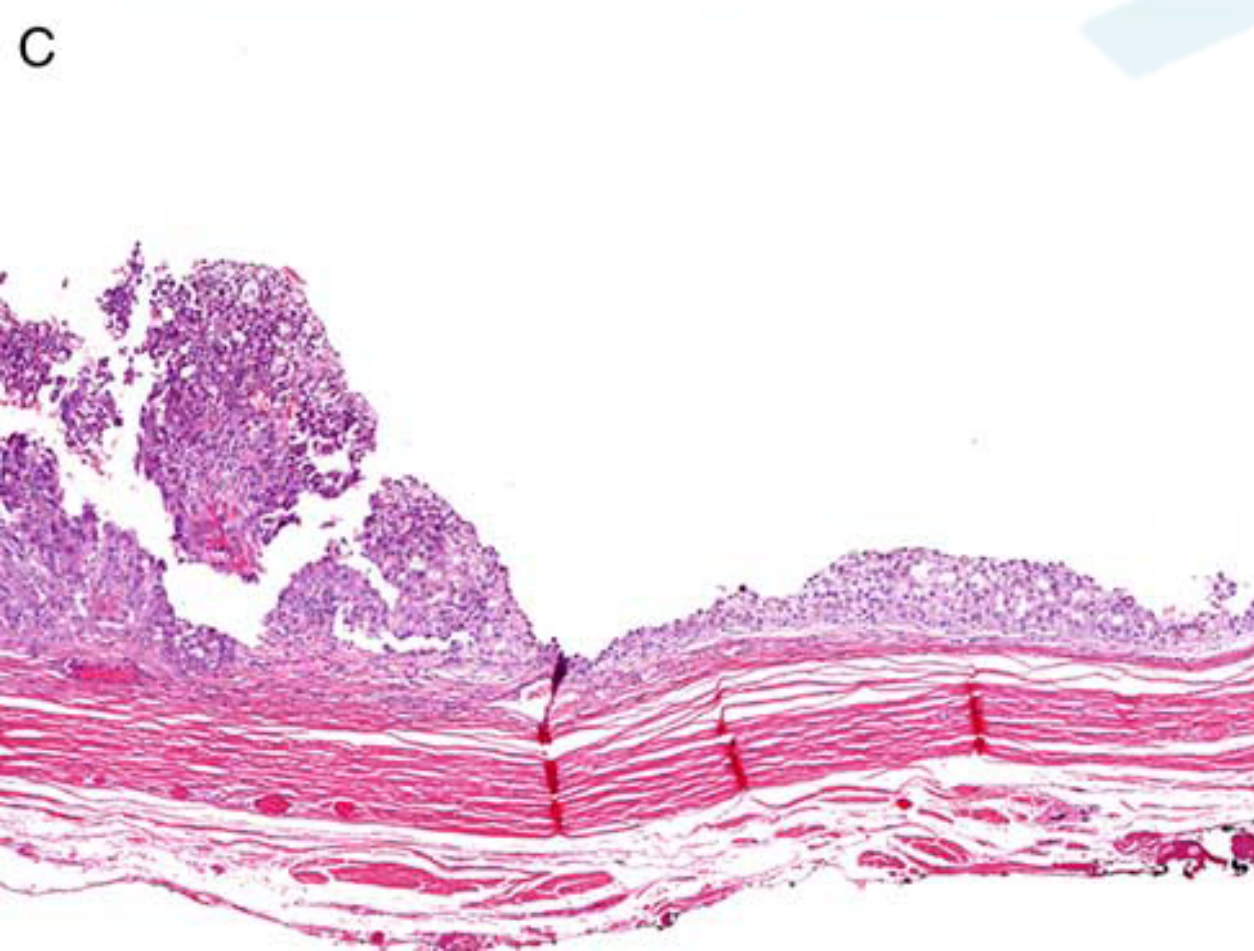
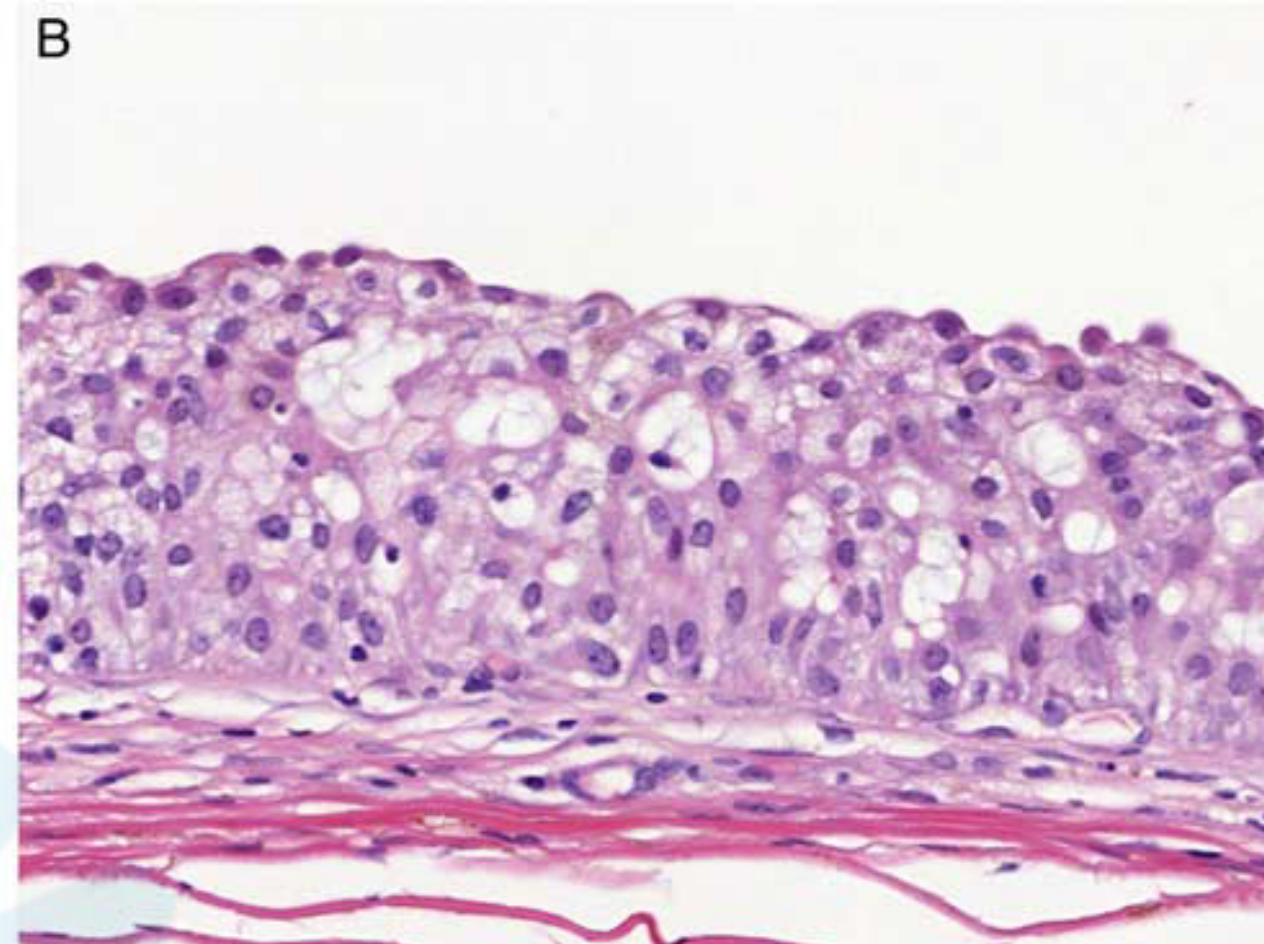
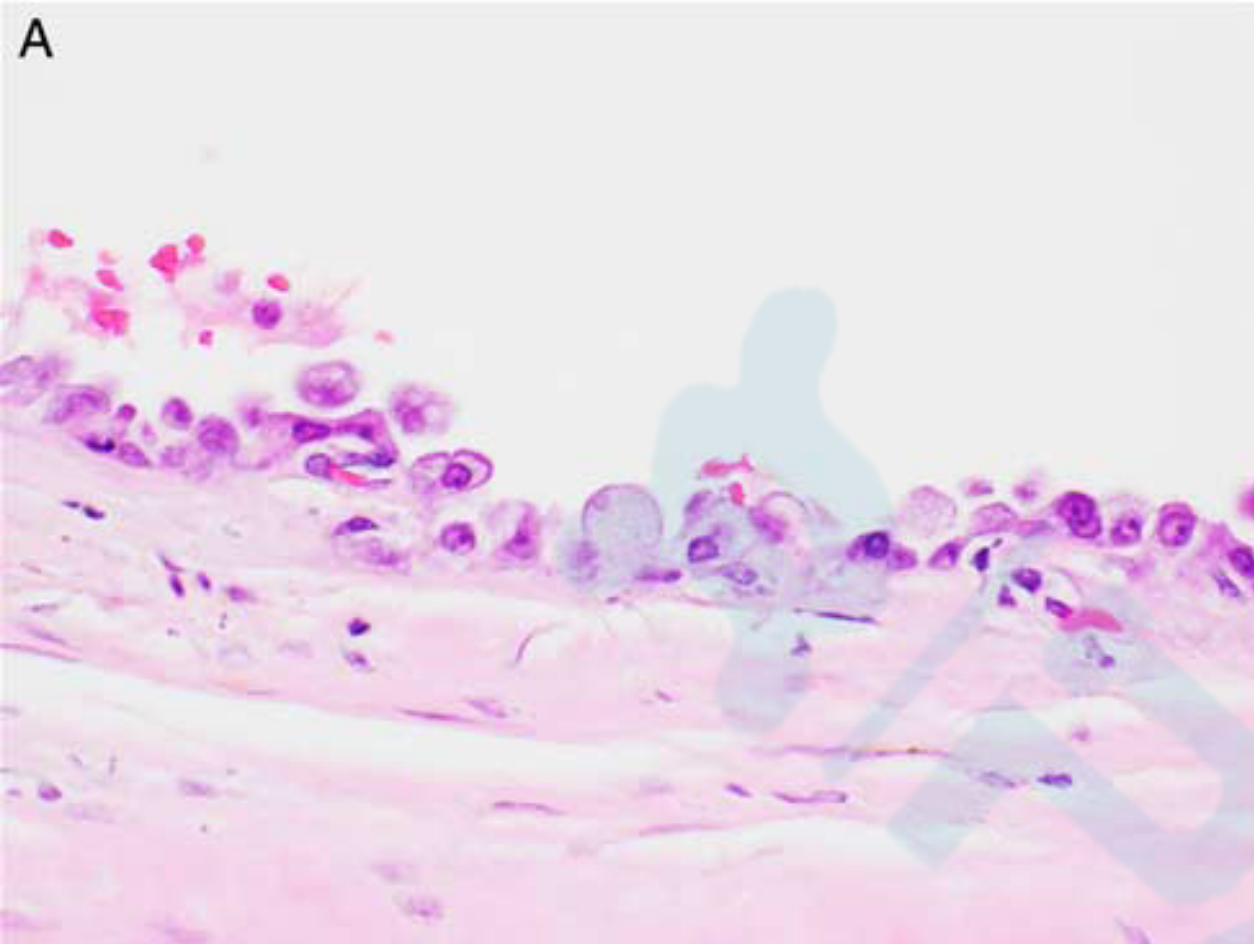


C



D

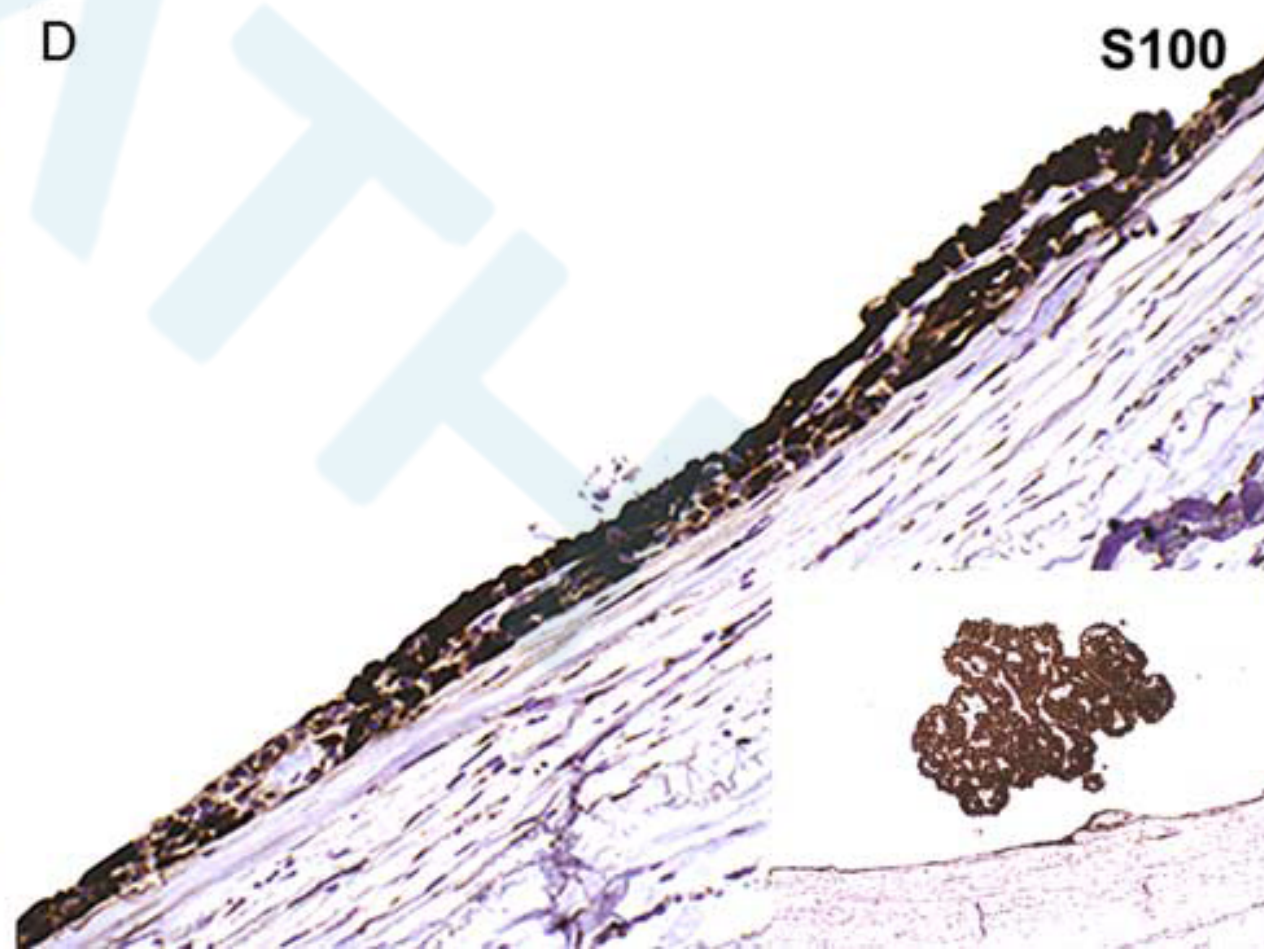
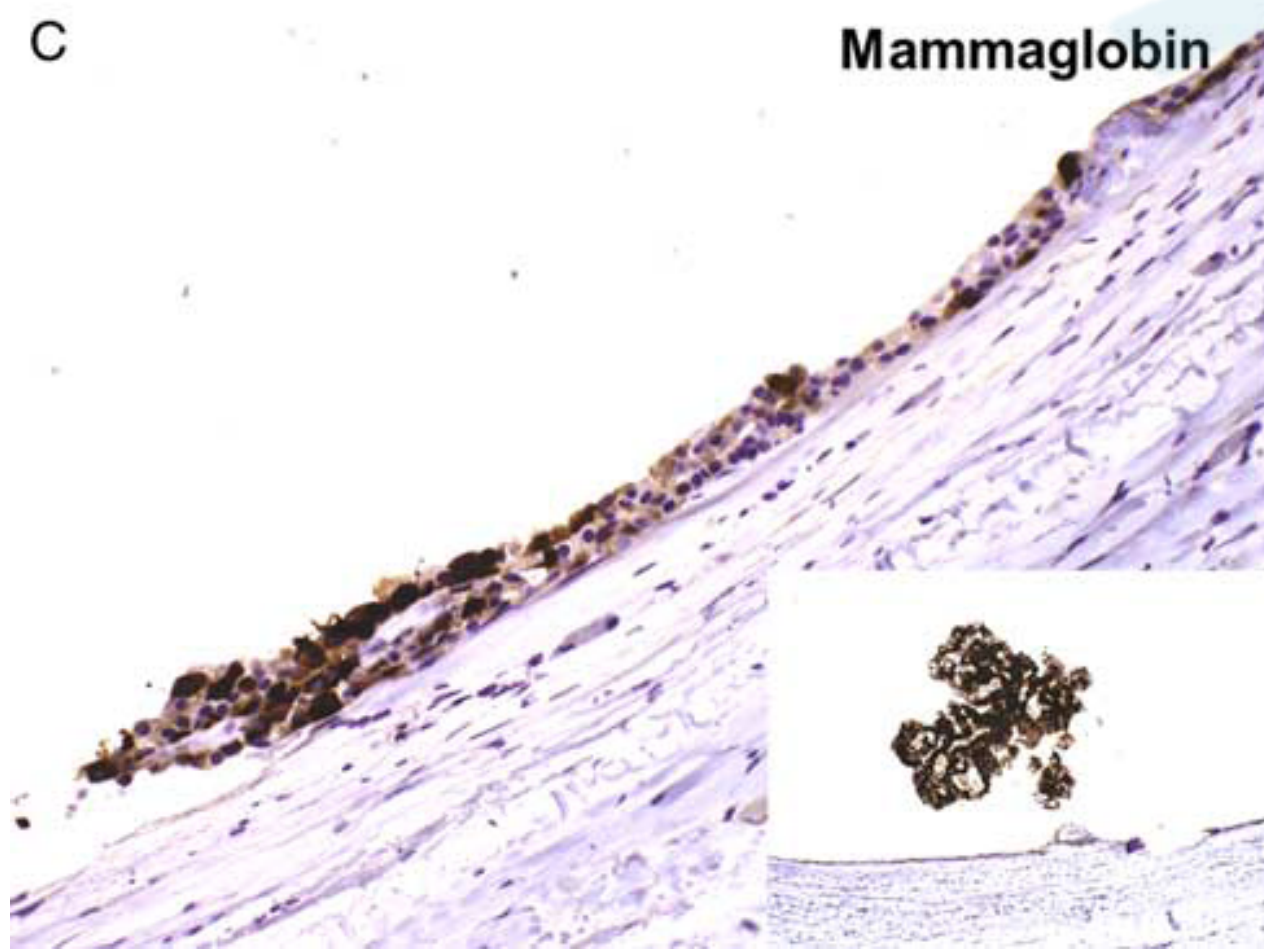
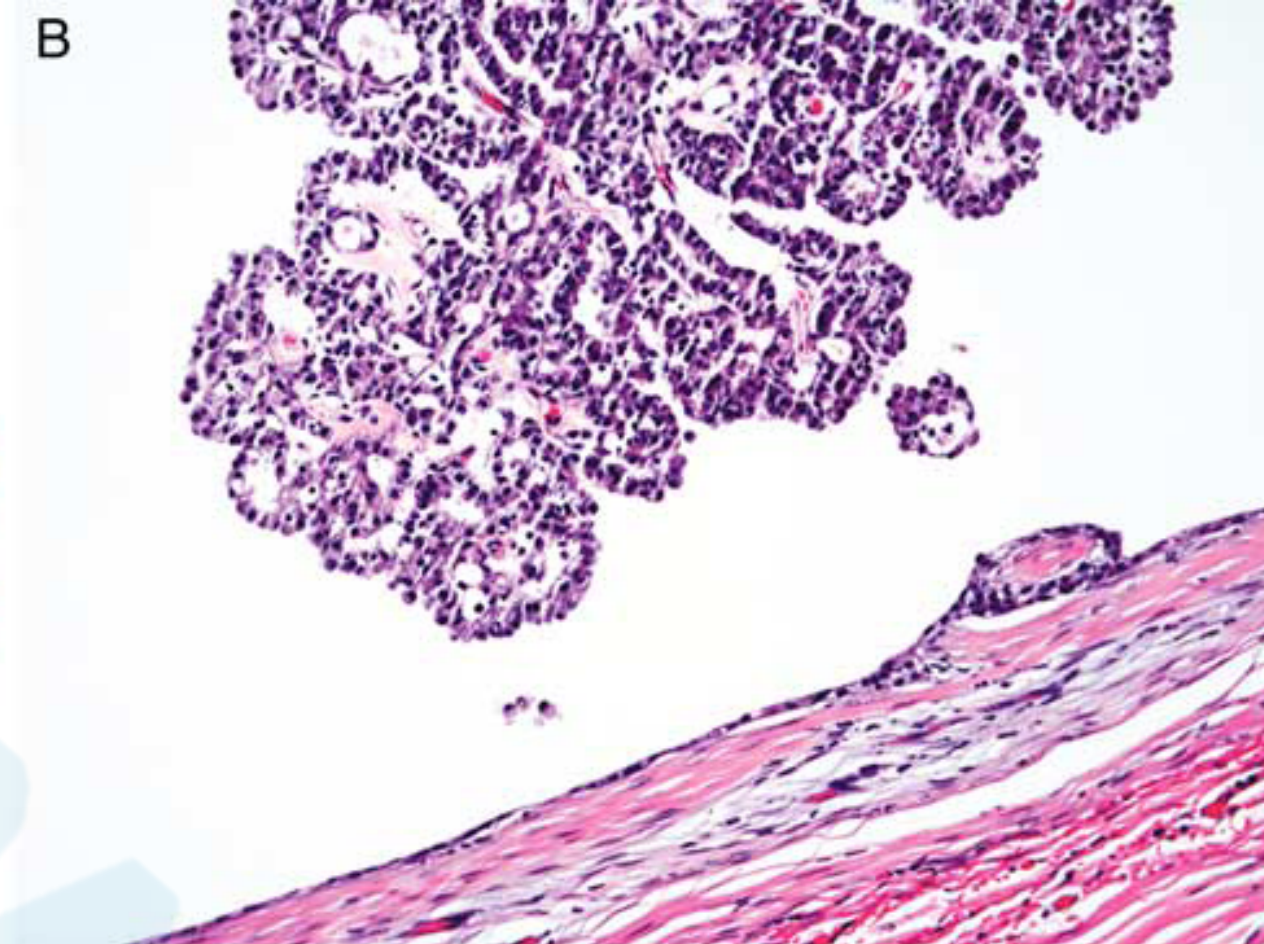
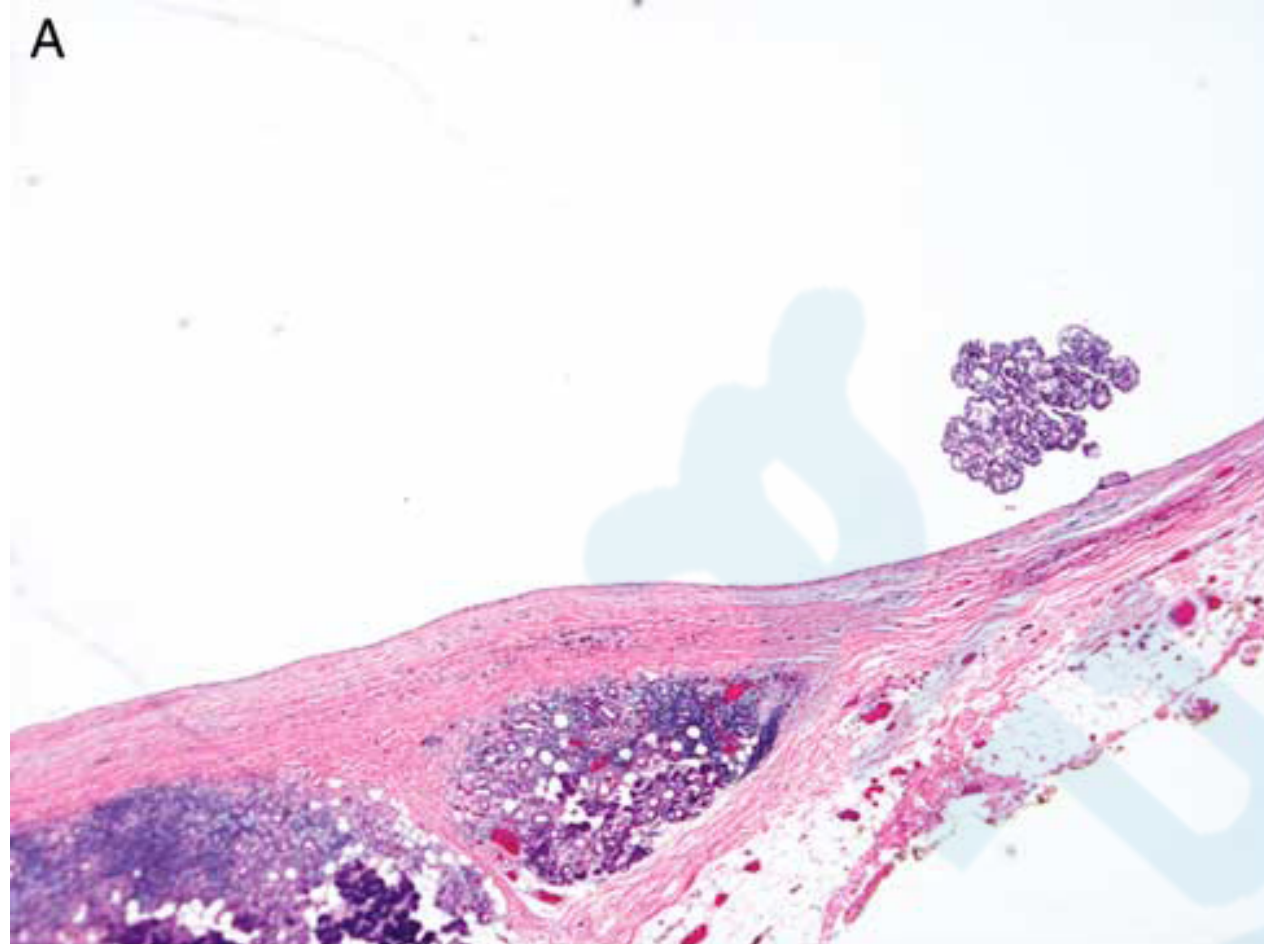




结果

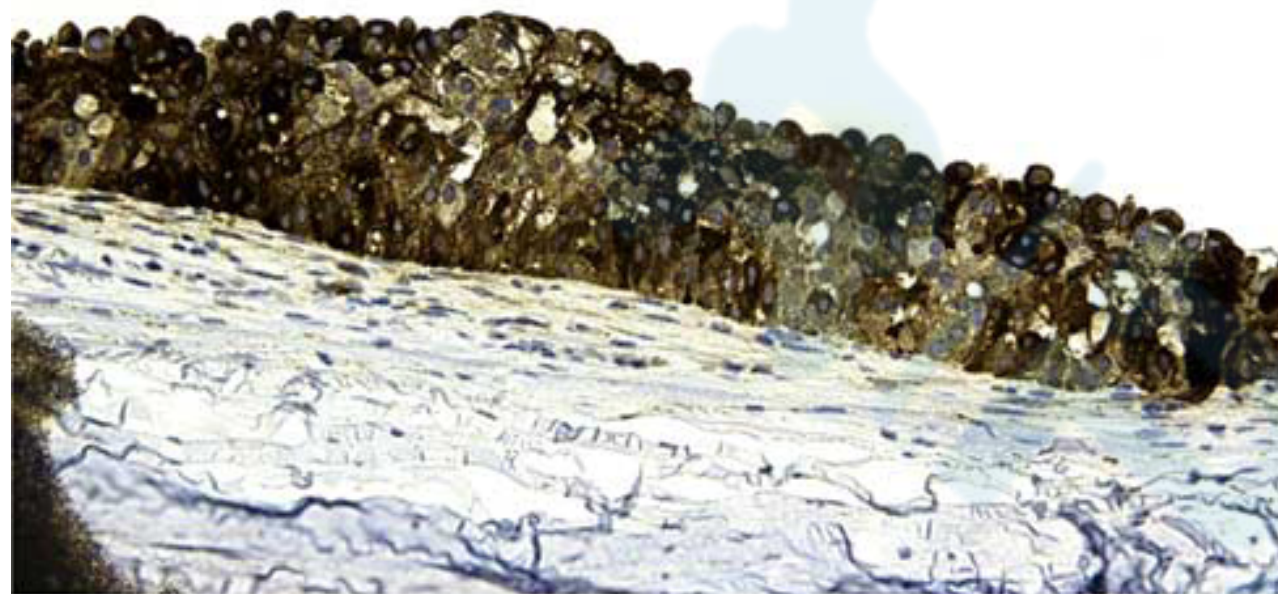
S100	Mammaglobin	DOG1	p63	ETV6	RET
Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Focal	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Focal	Intact	Not tested
Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Focal	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Not tested	Intact	Intact
Positive	Positive	Negative	Not tested	Intact	Intact
Positive	Positive	Negative	Negative	Failed	Not tested
Positive	Positive	Negative	Not tested	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Focal	Intact	Not tested
Positive	Positive	Negative	Focal	Intact	Not tested
Positive	Positive	Negative	Not tested	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Not tested	Negative	Rearranged	Not tested
Positive	Positive	Negative	Negative	Rearranged	Not tested

- 腺腔内黏蛋白卡红及PAS阳性（耐消化），细胞内胞浆阴性
- S-100、mammaglobin 弥漫强阳性，DOG1 阴性
- 5例显示局灶性p63阳性，主要局限于囊壁周围
- FISH分析显示9例ETV6基因重排，1例杂交失败，5例阴性，2例阴性病例进行RET基因重排，结果也是阴性



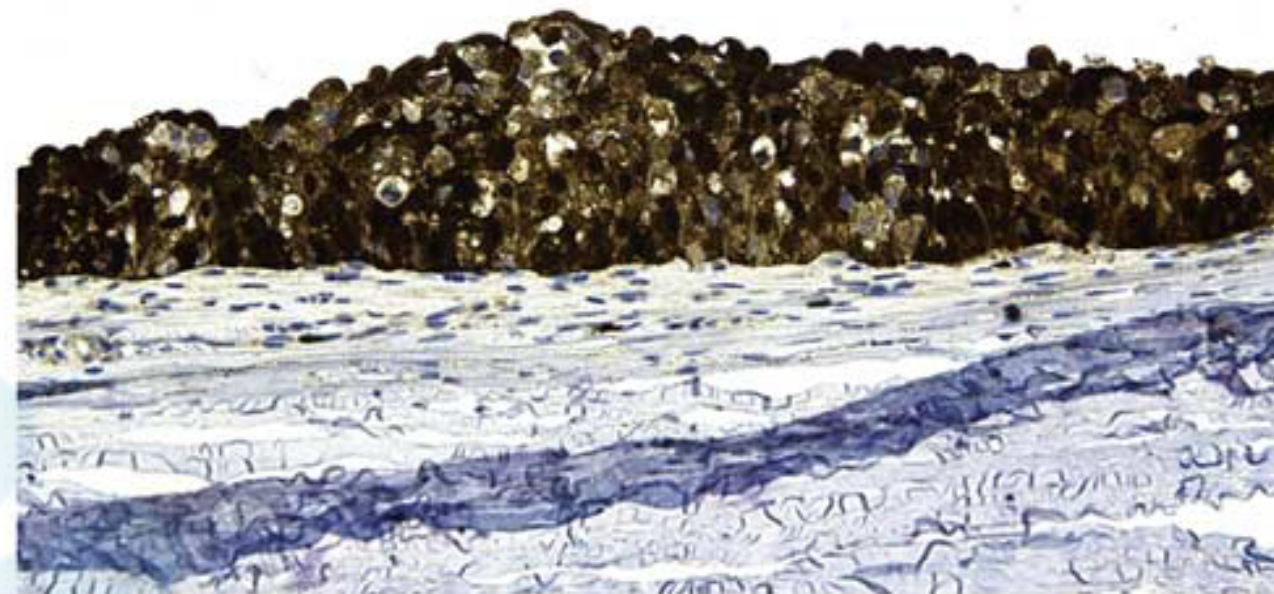
A

Mammaglobin



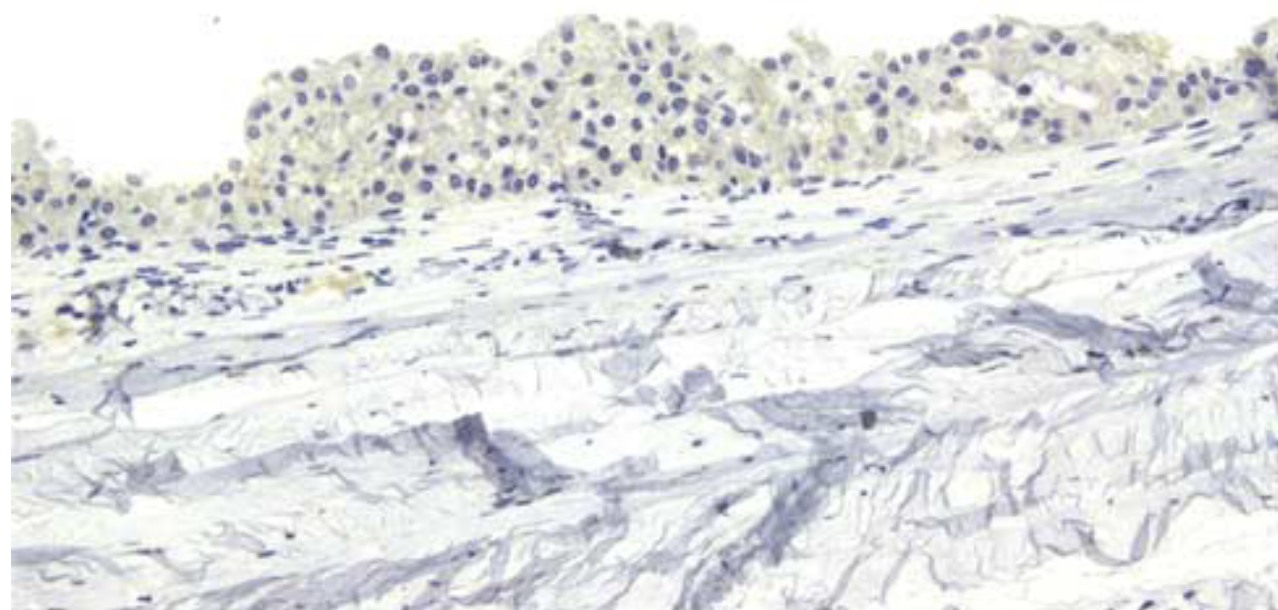
B

S100



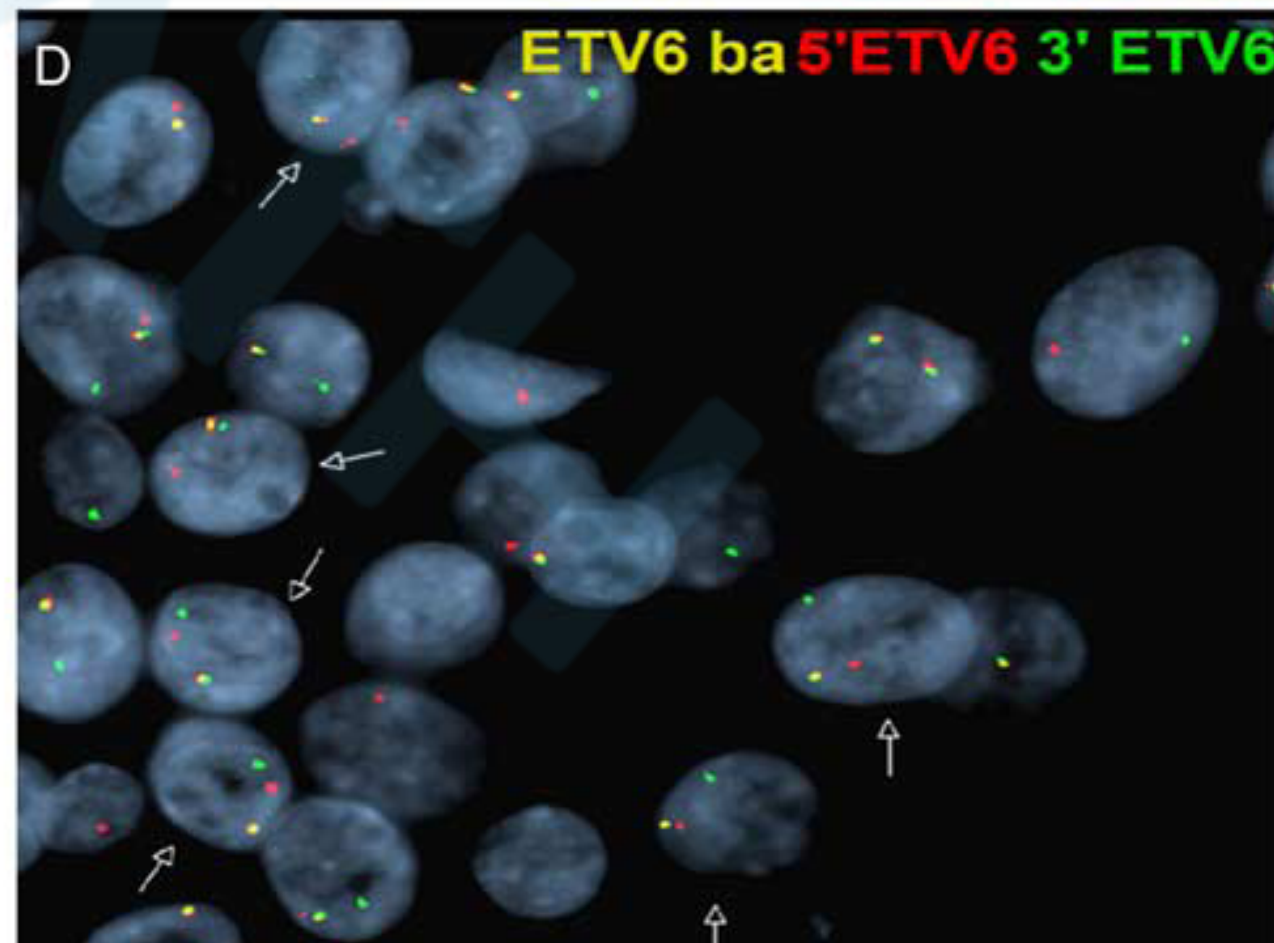
C

DOG1



D

ETV6 ba 5'ETV6 3' ETV6



讨论

- **涎腺乳腺样分泌性癌 (mammary analogue secretory carcinoma, MASC)** 由 Skalova 等人于2010年首次报道，指出该肿瘤是一种发生于涎腺的特殊类型的低级别涎腺癌，其组织学形态、免疫组化及分子遗传学等方面类似于乳腺分泌性癌。
- **MASC**主要发生在腮腺，也可发生下颌下腺及口腔，不常见发生部位包括甲状腺、肺、皮肤和鼻腔等部位。
- 生物学行为通常是惰性的，虽然多达25%的病例有局部淋巴结转移，但很少远处转移或发生高级别转变。
- 在MASC中更常见的结构表现包括微囊/筛状、实性和管状/腺样结构。很少病例以巨囊性生长方式为主。我们完全聚焦在巨囊性MASC上的系列病例报道尚属首次。

讨论

- 巨囊性MASC可以是单房或多房囊性病变，囊壁内衬上皮从单层到复层，可呈鞋钉样或乳头状突起。
- 囊壁被覆的肿瘤细胞与非巨囊性MASC的肿瘤细胞相同，细胞形态一致，圆形、卵圆形，胞质丰富，淡染-粉染，以及大量嗜酸性颗粒状至空泡状的细胞质，核仁小，核异形性小，无核分裂。
- S100+、mammaglobin +、DOG1 -，局灶性p63 +，主要局限于囊壁周围
- ETV6-NTRK3基因融合

TABLE 2. Differential Diagnosis of Macrocytic MASC

Diagnosis	Cytomorphologic Features of Cyst Lining Cells	Immunohistochemical Features	Reported Molecular Alterations
Neoplastic lesions MASC	Cells with round to oval nuclei and granular to vacuolated appearing cytoplasm	Strong and diffuse S100 protein and mammaglobin positivity Absence of DOG1 reactivity Focal peripheral p63 reactivity (basal/myoepithelial cell layer pattern)	<i>ETV6-NTRK3</i> ¹ <i>ETV6-RET</i> ^{4,5} <i>ETV6-MET</i> ²⁶ <i>VIM-RET</i> ⁸ Dual <i>ETV6-NTRK3</i> and <i>ETV6-MAML3</i> ⁵ Dual <i>ETV6-NTRK3</i> and <i>ETV6-MAML3</i> and <i>MYB-SMR3B</i> ³ <i>HTN3-MSANTD3</i> ²⁷
Acinic cell adenocarcinoma	Cells with diagnostic basophilic granular appearing cytoplasm (zymogen-like granules) and vacuolated appearing cells	DOG1 positivity with apical, membranous and cytoplasmic staining pattern Absent or focal S100 and/or mammaglobin reactivity	
Mucoepidermoid carcinoma	Admixture of mucocytes, and epidermoid cells; intermediate appearing cells may or may not be identified	MUC5AC positivity in mucocytes; CK5/6 and p63 positivity in epidermoid cells Absence of S100 and mammaglobin reactivity	<i>CRTC1-MAML2</i> ²⁸ <i>CRTC3-MAML2</i> ²⁹ <i>EWSR1-POU5F1</i> ³⁰
Cystadenoma	Single, multilayered or markedly thickened proliferation of cuboidal to columnar cells with variable presence of cells with oncocytic cytoplasm; mucous and/or epidermoid/ squamous cells may be present	Peripheral p63 reactivity (basal/ myoepithelial cell layer pattern) Variable S100 reactivity	None known
Intraductal carcinoma	(Typically) low-grade monotonous cells with intercalated duct cell or apocrine cell phenotype	Intercalated duct type: strong and diffuse S100 protein and mammaglobin positivity Apocrine type: androgen receptor positivity Consistent peripheral p63 reactivity (basal/myoepithelial cell layer pattern)	<i>NCOA4-RET</i> ^{31,32} <i>TRIM27-RET</i> ³²
Non-neoplastic lesions Salivary duct cyst/mucus retention cyst	Attenuated flat to cuboidal appearing cells with or without squamous and mucous metaplasia, chronic inflammation, and periductal hyalinization with or without mucus extravasation	Absence of S100 and mammaglobin reactivity Peripheral p63 reactivity with basal/ myoepithelial cell layer staining pattern	None known

鉴别诊断

涎腺腺泡细胞癌（Acinic cell adenocarcinoma, ACC）

- 涎腺上皮来源的伴有浆液性腺泡细胞分化的恶性肿瘤，绝大多数位于腮腺
- 肿瘤排列方式可呈微囊、腺管、实性或囊性-乳头状结构特征，与MASC具有相似的肿瘤排列方式
- ACC 的细胞学形态更具有多样性，包括浆液性腺泡细胞、闰管样细胞、透明细胞或非特异性腺样细胞，肿瘤细胞胞质内含有PAS阳性的嗜碱性酶原颗粒，可见大而明显的核仁
- 免疫表型上，ACC不表达或仅局灶表达S-100蛋白和Mammaglobin, 而DOG1往往呈强阳性
- ACC无ETV6-NTRK3融合基因

鉴别诊断

黏液表皮样癌（**Mucoepidermoid carcinoma, MEC**）

- 由中间型细胞、上皮样细胞和黏液细胞三种细胞构成，与 SC 较好区别。
- 免疫表型上，MEC 不表达 S-100、Mammaglobin，而表达p40、p63、CK5/6 等鳞状上皮标志物。
- 胞浆内黏液卡红及PAS阳性
- 分子遗传学上，大多数MEC具有 **CRTC1-MAML2** 基因融合，有助于鉴别诊断。

鉴别诊断

涎腺囊腺瘤（**cystadenoma**）

- 多位于小涎腺，特别是唇和颊黏膜，约45%病例发生在腮腺
- 囊腺瘤的特征是边界清楚的单囊或多囊结构，囊内壁上皮呈乳头状结构，囊内可见嗜酸性物质，散在上皮细胞、炎细胞和泡沫细胞，偶见砂砾体
- 囊壁内衬由立方或柱状细胞，有时灶性嗜酸瘤细胞、黏液细胞、表皮样细胞或顶浆分泌细胞
- 囊壁周围P63阳性、S100蛋白染色阴性

鉴别诊断

导管内癌（ **Intraductal carcinoma** ）

- 又称低度恶性筛状囊腺癌，由单个或多个囊及邻近的导管内上皮增生构成，导管上皮呈筛状、微乳头状和实性结构
- 肿瘤细胞大小较一致，胞浆稀少，腔面细胞胞质内常含有顶浆分泌泡或黄色的脂褐素，核呈空泡状、核仁不明显
- 它与SC均可共表达 S-100 蛋白和 Mammaglobin，鉴别要点在于该肿瘤细胞巢周围围绕一层肌上皮细胞，连续性表达p63、p40、Calponin等标记阳性
- 导管内癌常具有 *NCOA4-RET* 和 *TRIM27-RET* 基因融合。

鉴别诊断

Non-neoplastic salivary gland lesions

- 包括唾液腺导管囊肿和黏液潴留囊肿，这些囊性病变通常与导管阻塞有关，表现为继发性反应性改变，包括纤维化、腺泡萎缩、鳞状上皮化生、慢性炎症和导管周围透明化。
- 阻塞性病变通常缺乏复杂的腔内上皮增生和S100蛋白和Mammaglobin弥漫性阳性。

结论

作者报道了15例新的巨囊性分泌型癌， 可以看出巨囊性分泌型癌：

- 主要发生在男性（女性4例，男性11例）
- 患者的年龄范围为17至88岁（平均47岁）
- 最常见的位置是腮腺（n = 13），其次是下颌下腺（n = 1）和颈部（n = 1）
- 最大直径为1.0-4.0 cm(平均1.75 cm)，12例单房，3例多房，囊壁内主要为单层上皮细胞，局部为复层上皮，具有乳头状和鞋钉状特征， 其中3例为囊内以乳头状和微囊性生长为主，肿瘤细胞呈圆形、卵圆形， 胞质丰富、嗜酸性，常见空泡状胞浆，可见小核仁
- 肿瘤周围局部可见淋巴细胞浸润，噬含铁血黄素细胞集聚、出血及胆固醇肉芽肿的形成
- S-100、mammaglobin 弥漫强阳性，DOG1阴性
- 5例显示局灶性p63阳性，主要局限于囊壁周围
- FISH分析显示9例ETV6基因重排，1例未检测，5例阴性，2例阴性病例进行RET基因重排，结果也是阴性
- 肿瘤呈惰性病程，无淋巴结转移

结论

- 我们报告的所有病例临床表现都是惰性的，与非巨囊性病例具有类似的惰性生物学行为。然而，鉴于目前报道的病例较少，且临床随访有限，我们不能完全肯定地得出结论，这种类型MASC临床病理学特征是否具有不同于非囊性MASC。
- 巨囊性MASC会给临床医生和病理医生带来诊断上的困难，与涎腺良恶性病变相似，需要纳入涎腺和/或颈部囊性病变的鉴别诊断中。
- 根据囊内细胞形态学特征，结合免疫组织化学和分子标记，从而有助于对其进行识别，防止误诊。

谢谢！