

Sessió de Nous Patòlegs

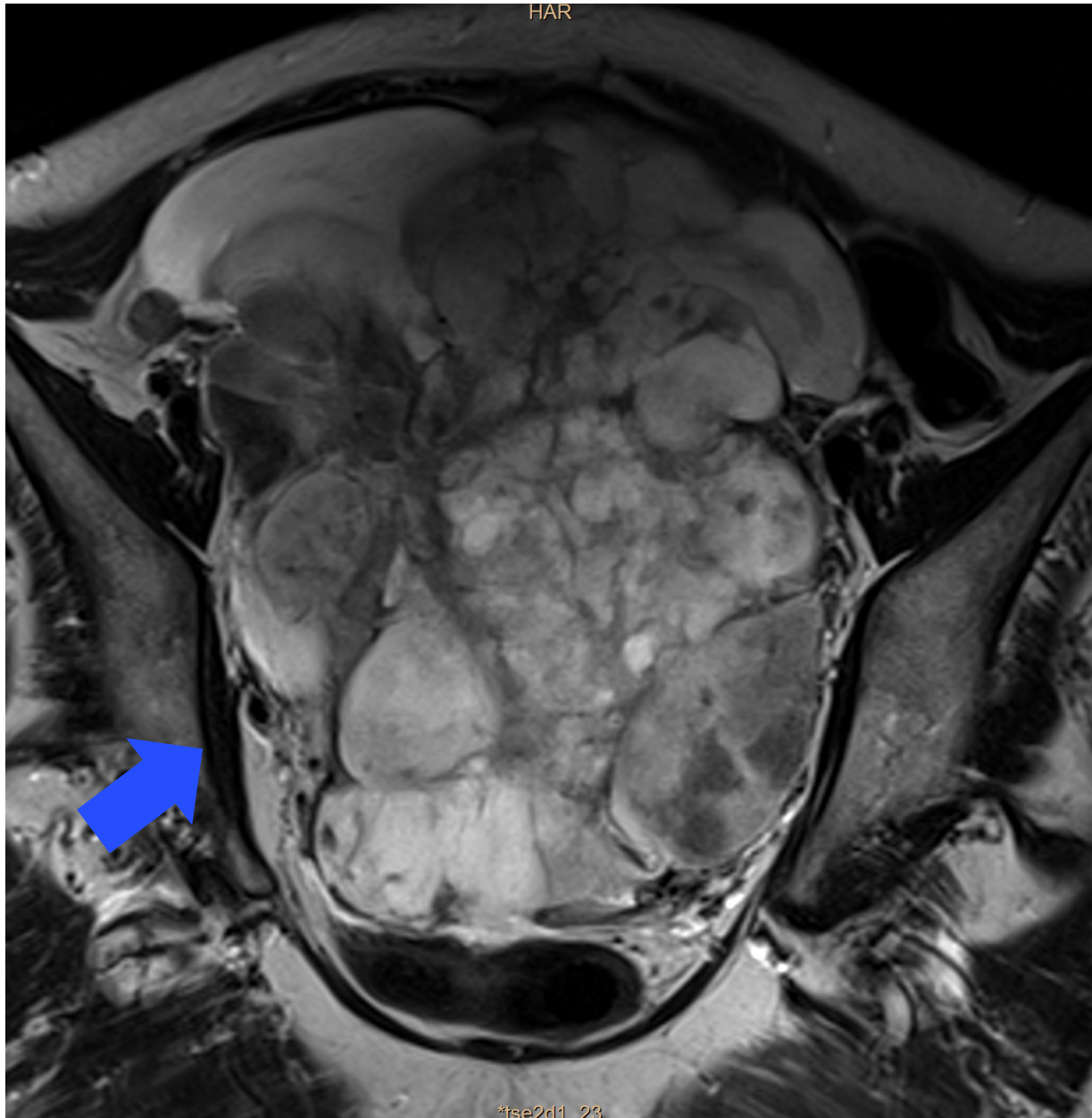
Masa pèlvica de origen incierto

Olivier Moscoso

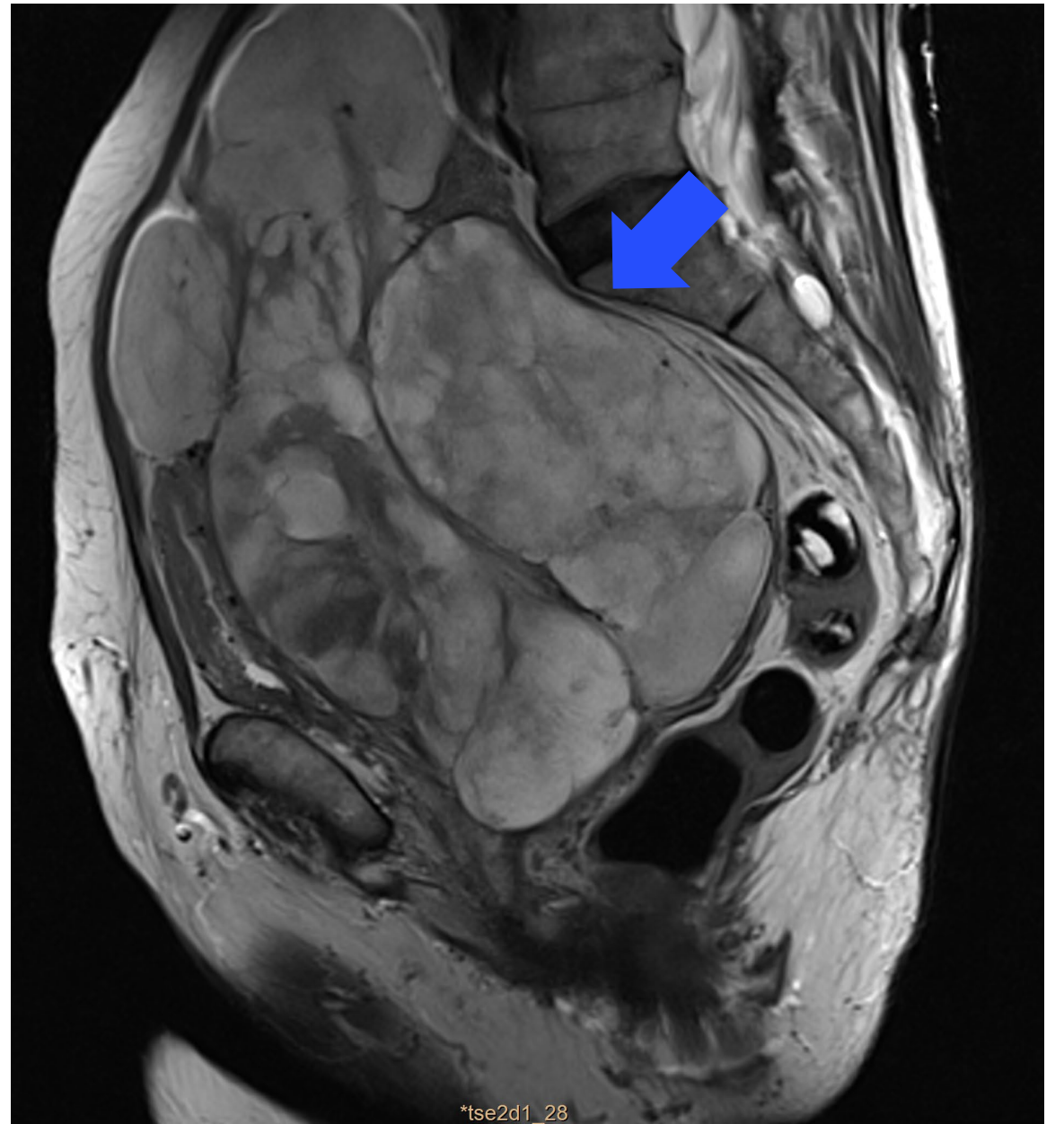
HISTORIA CLÍNICA

- Paciente femenino 68 años con antecedente de síndrome de Stickler, miocardiopatía no isquémica.
- Pérdida ponderal.
- **Colposcopia:** masa cervical con afectación de 2/3 superiores de vagina.
- **RM:** Masa pélvica que ocupa cérvix y vagina superior y media. Efecto de masa.
- Exanteración pélvica.
- **Macroscopía:**
- Mitad inferior de cuerpo uterino: 19 x 11 x 8 cm

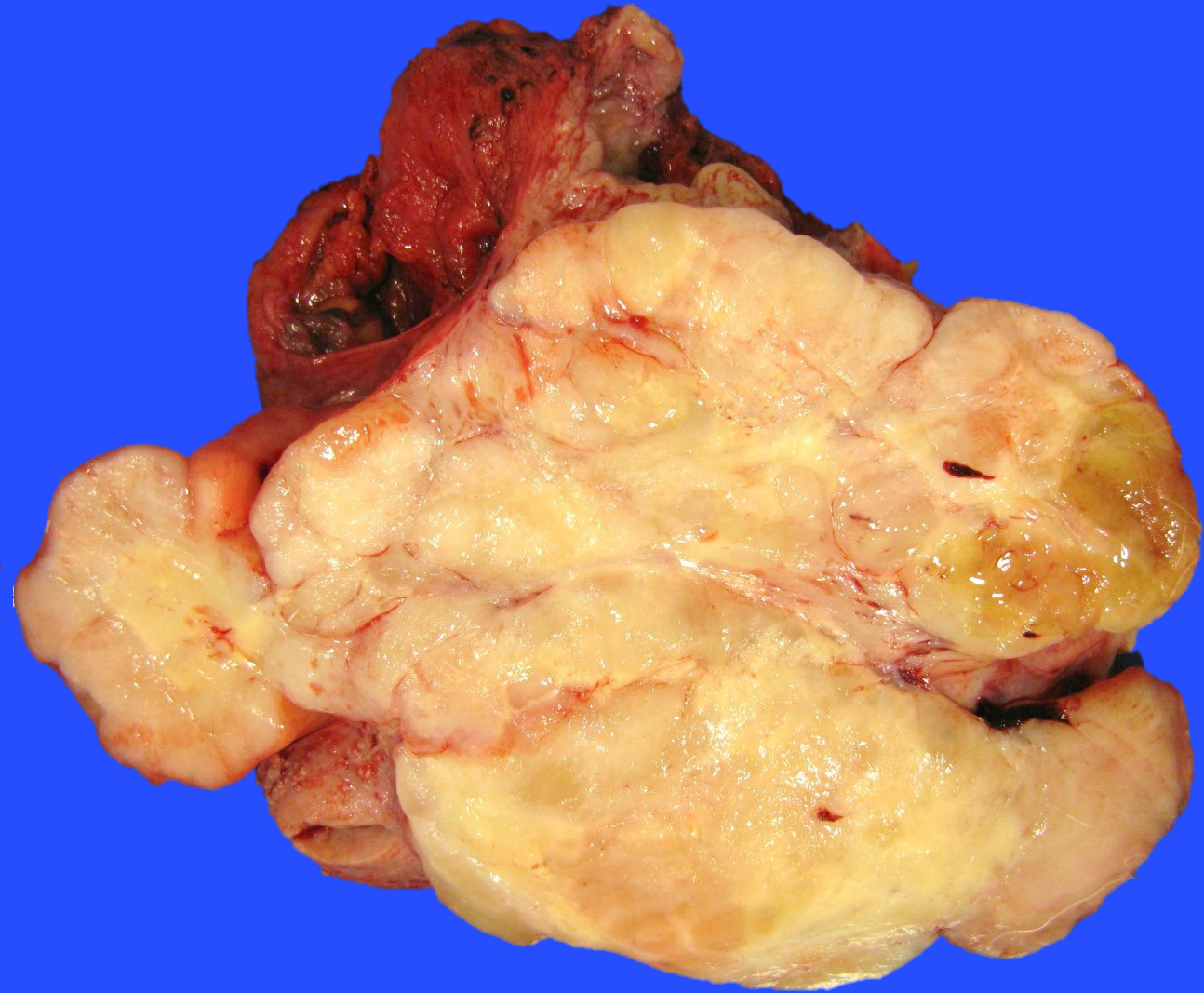
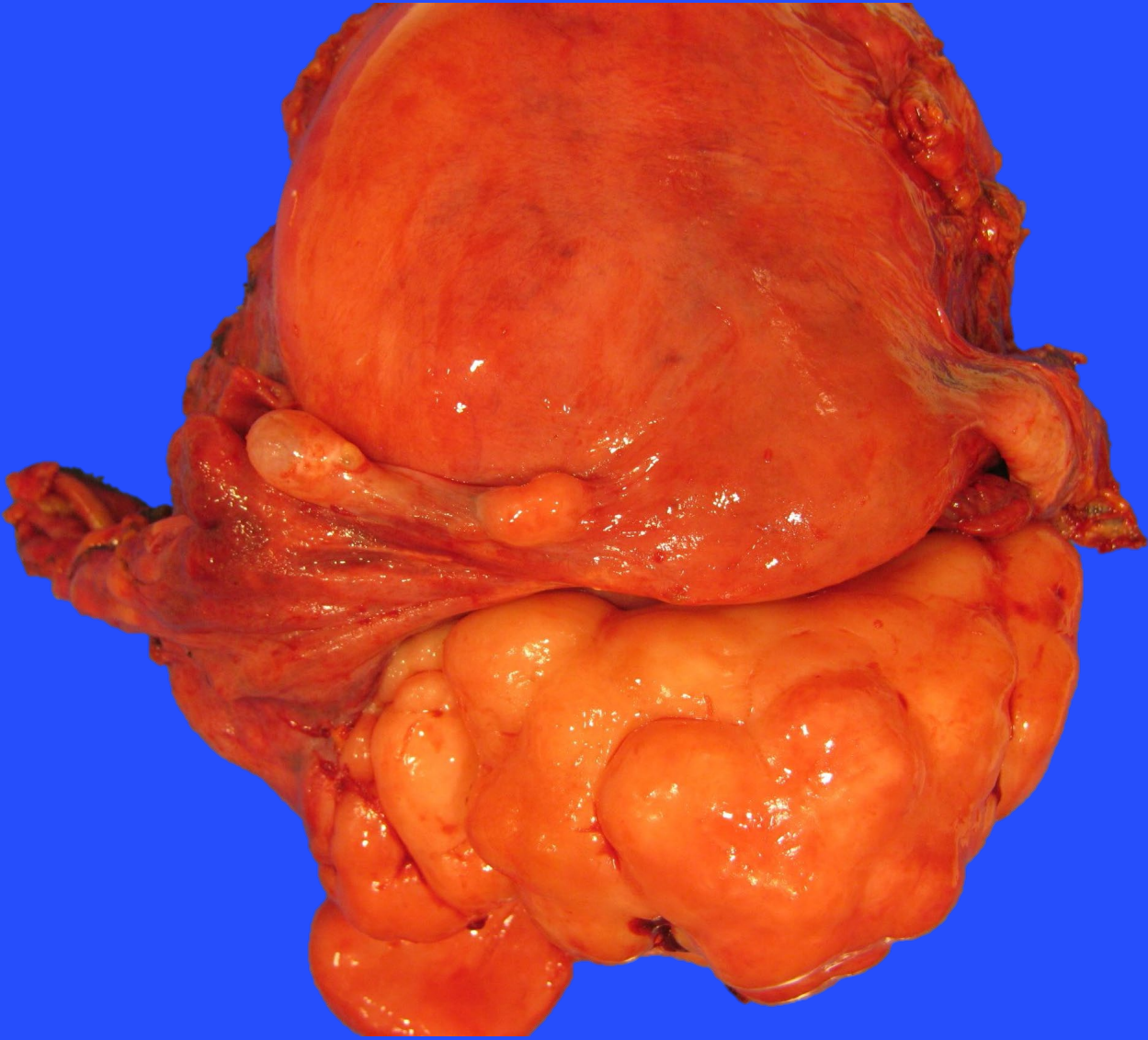
HAR

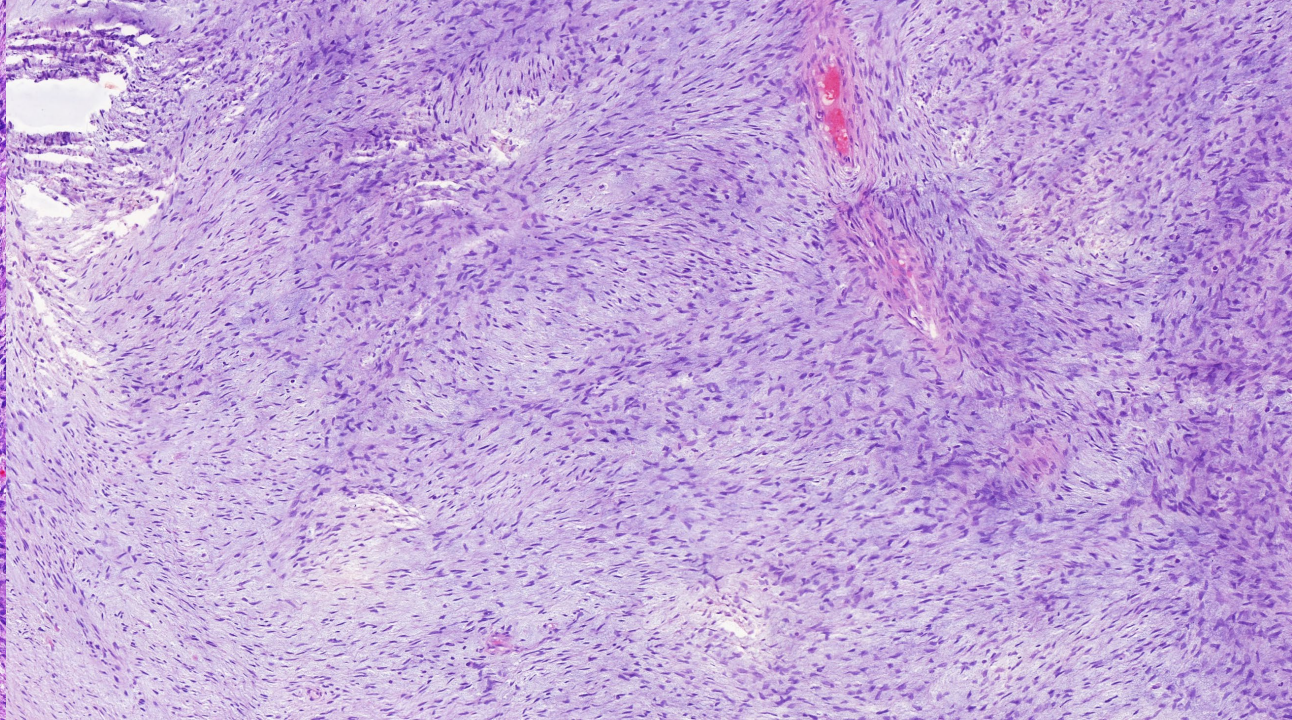
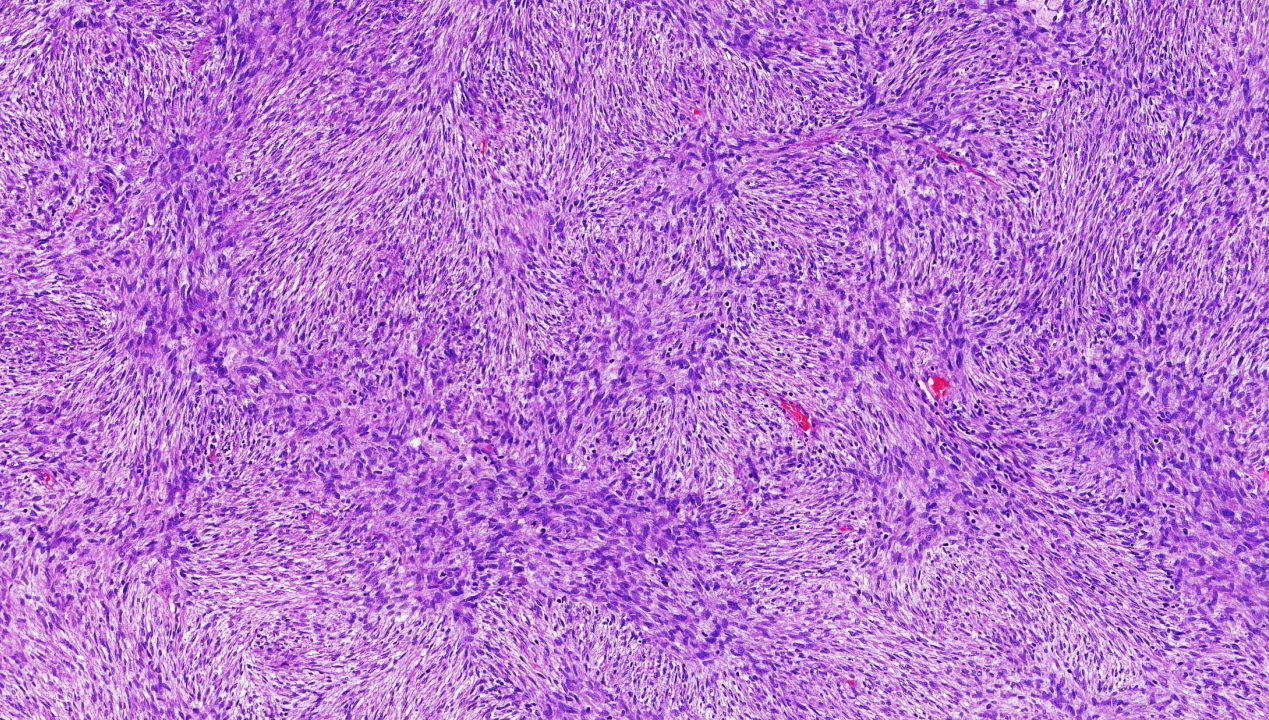
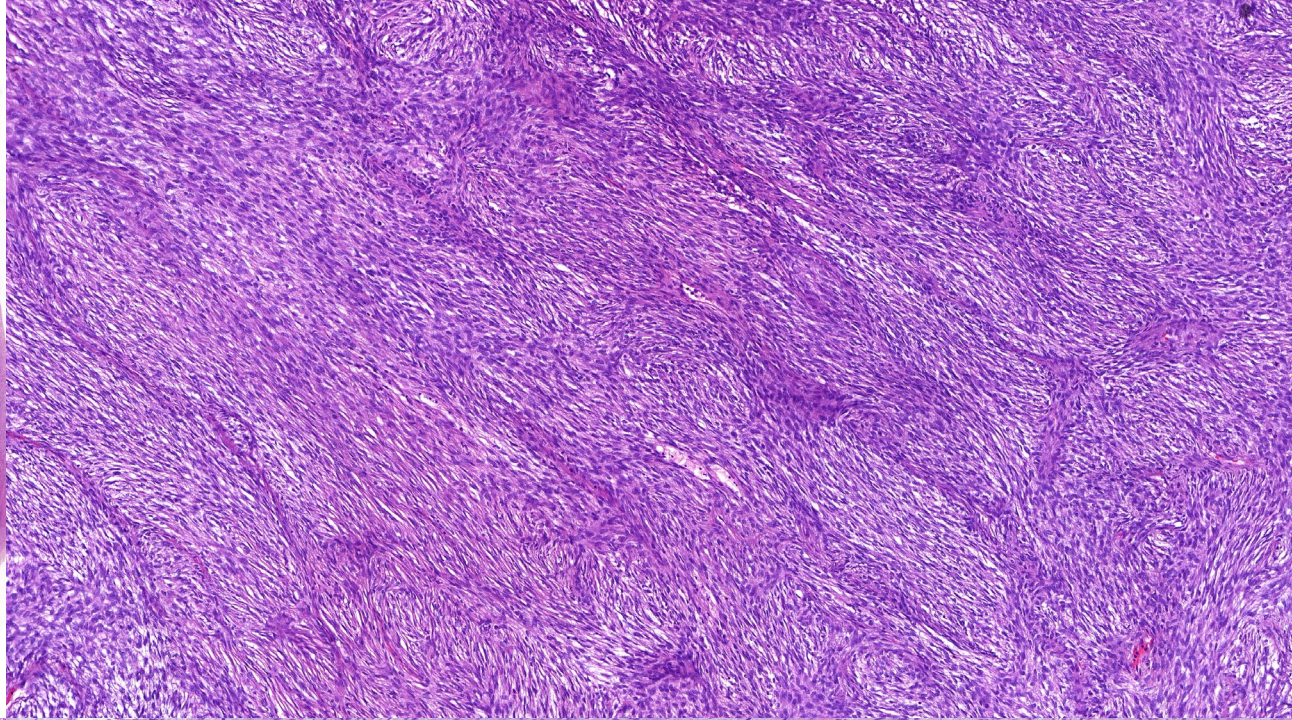
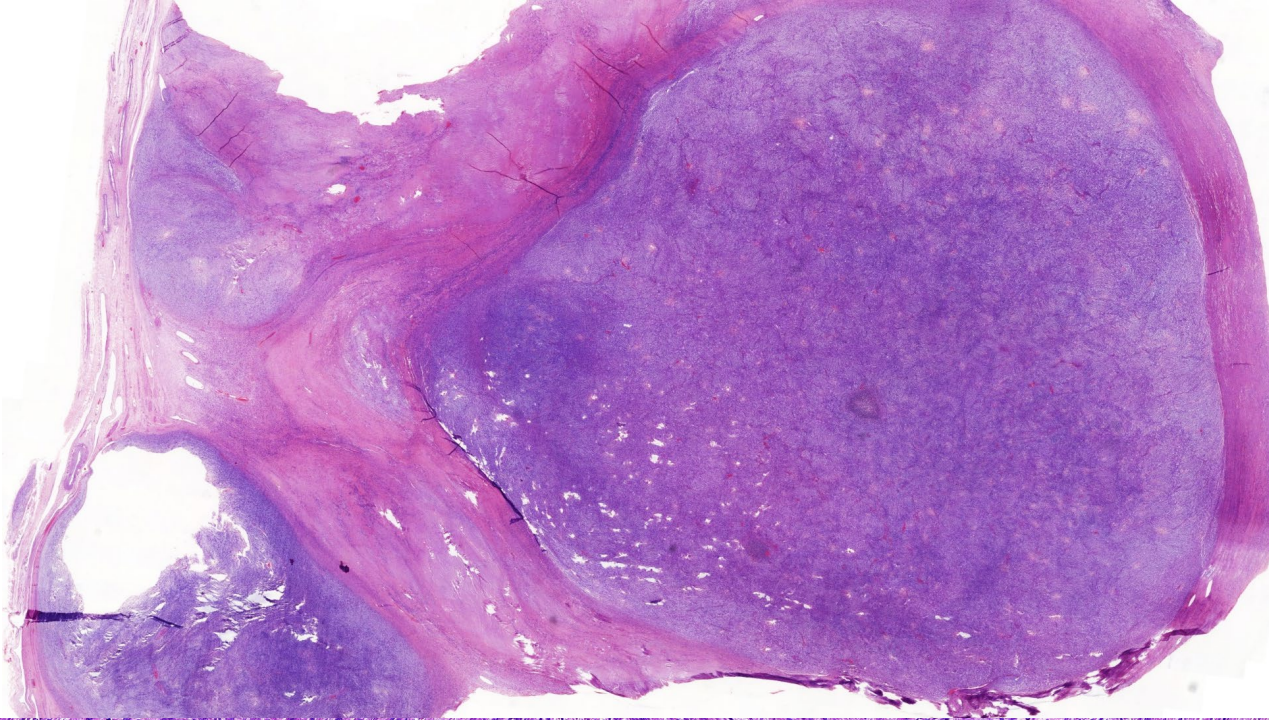


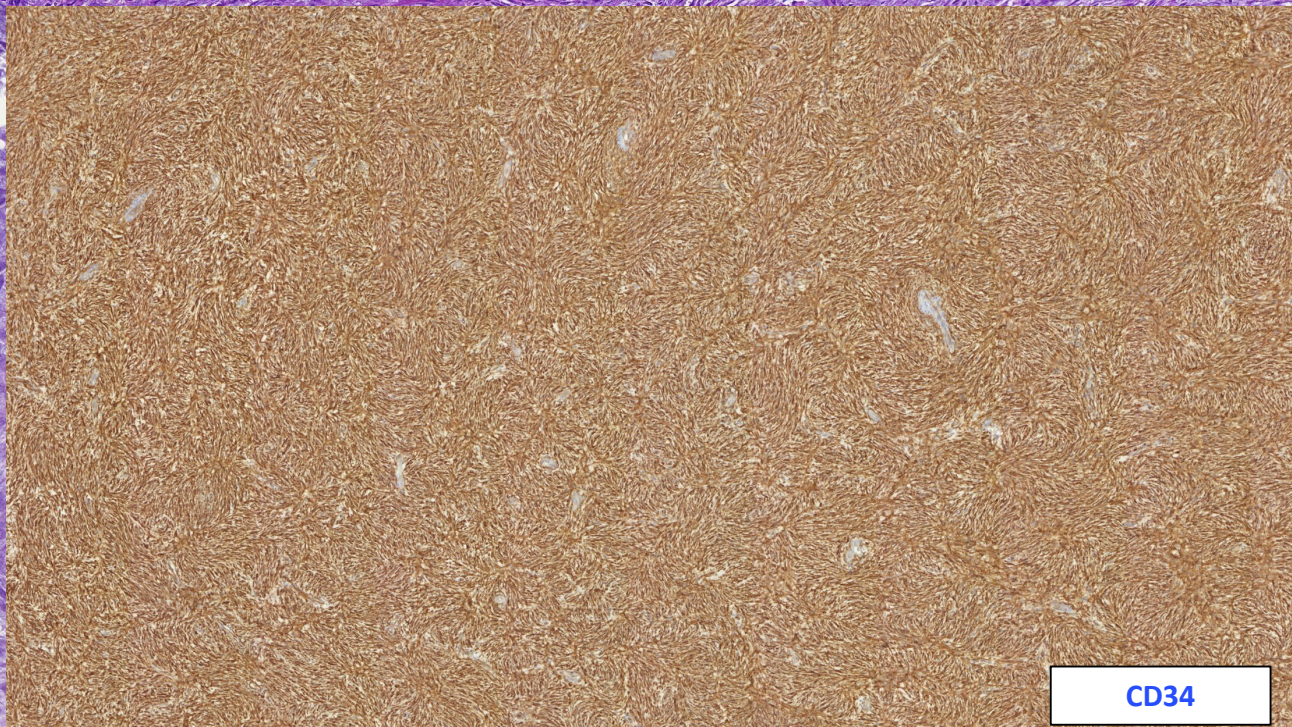
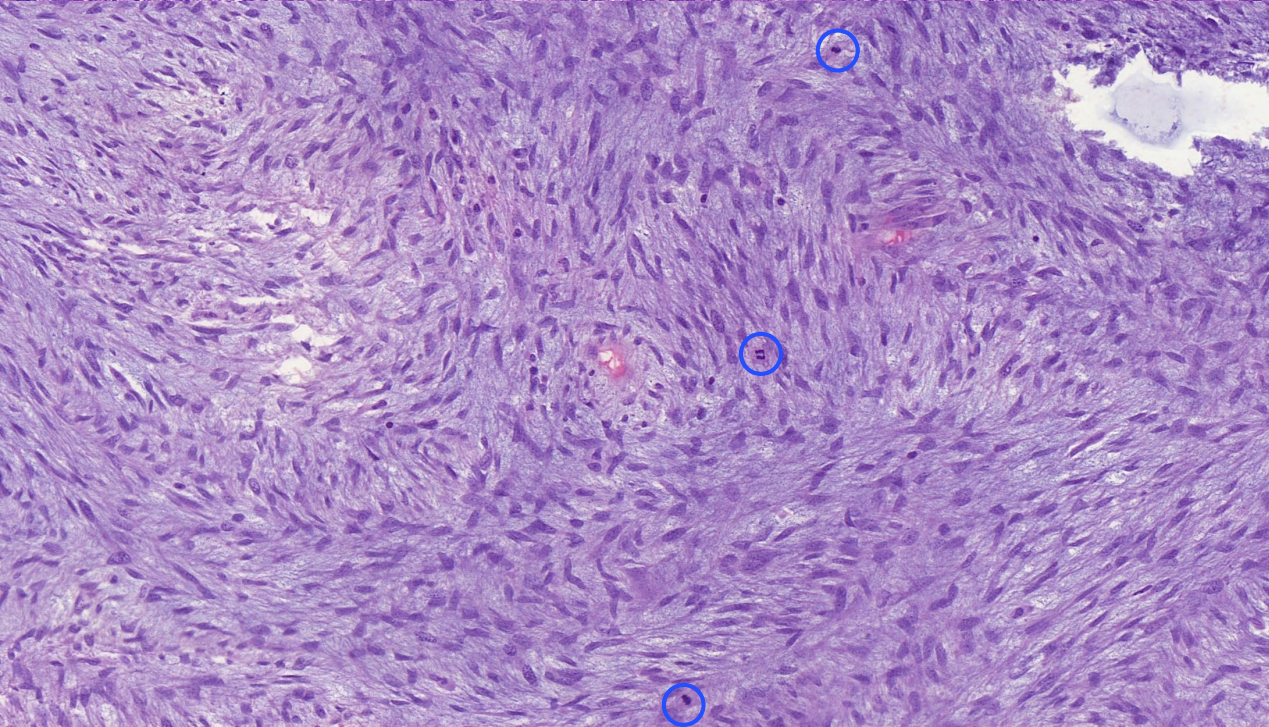
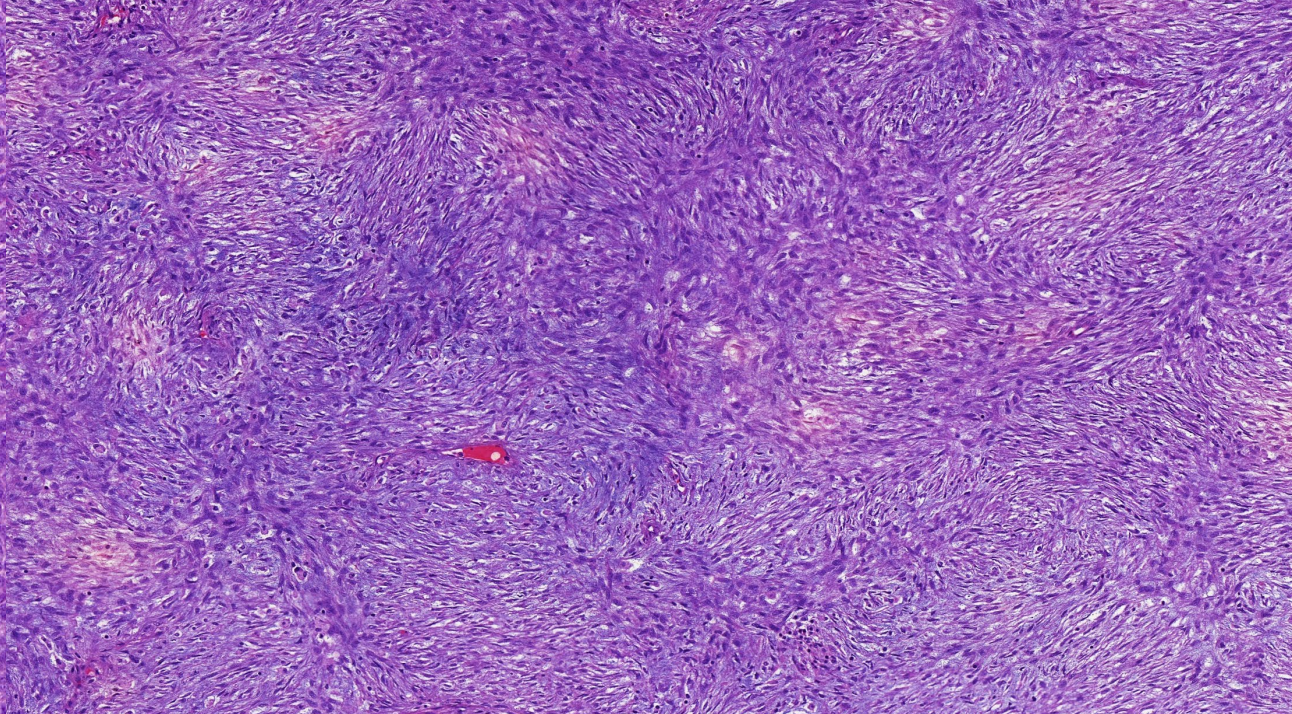
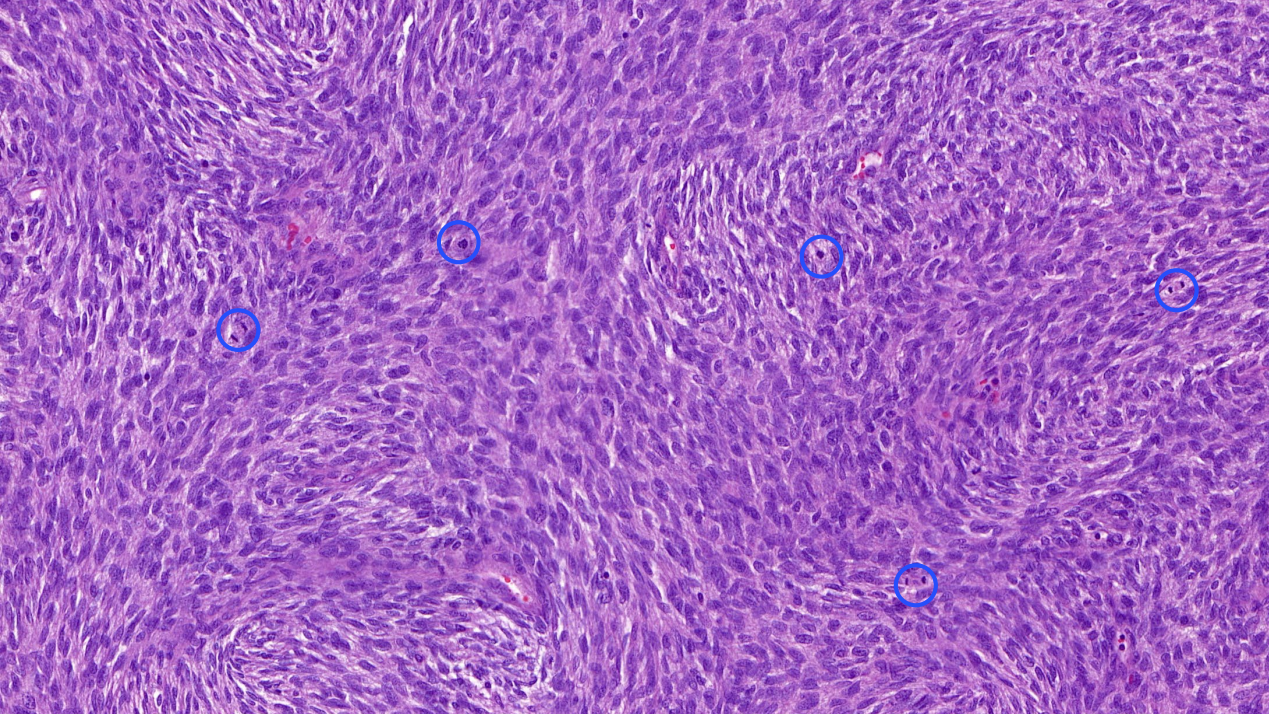
*tse2d1_23



*tse2d1_28







CD34

INMUNOHISTOQUÍMICA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Carcinomas de alto grado

Adenosarcoma

Carcinosarcoma

Leiomiomasarcoma

Tumores del estroma endometrial

Tumor fibroso solitario

Tumor miofibroblástico inflamatorio

Sarcoma uterino con deficiencia de SMARCA4

Sarcoma uterino con fusión de NTRK

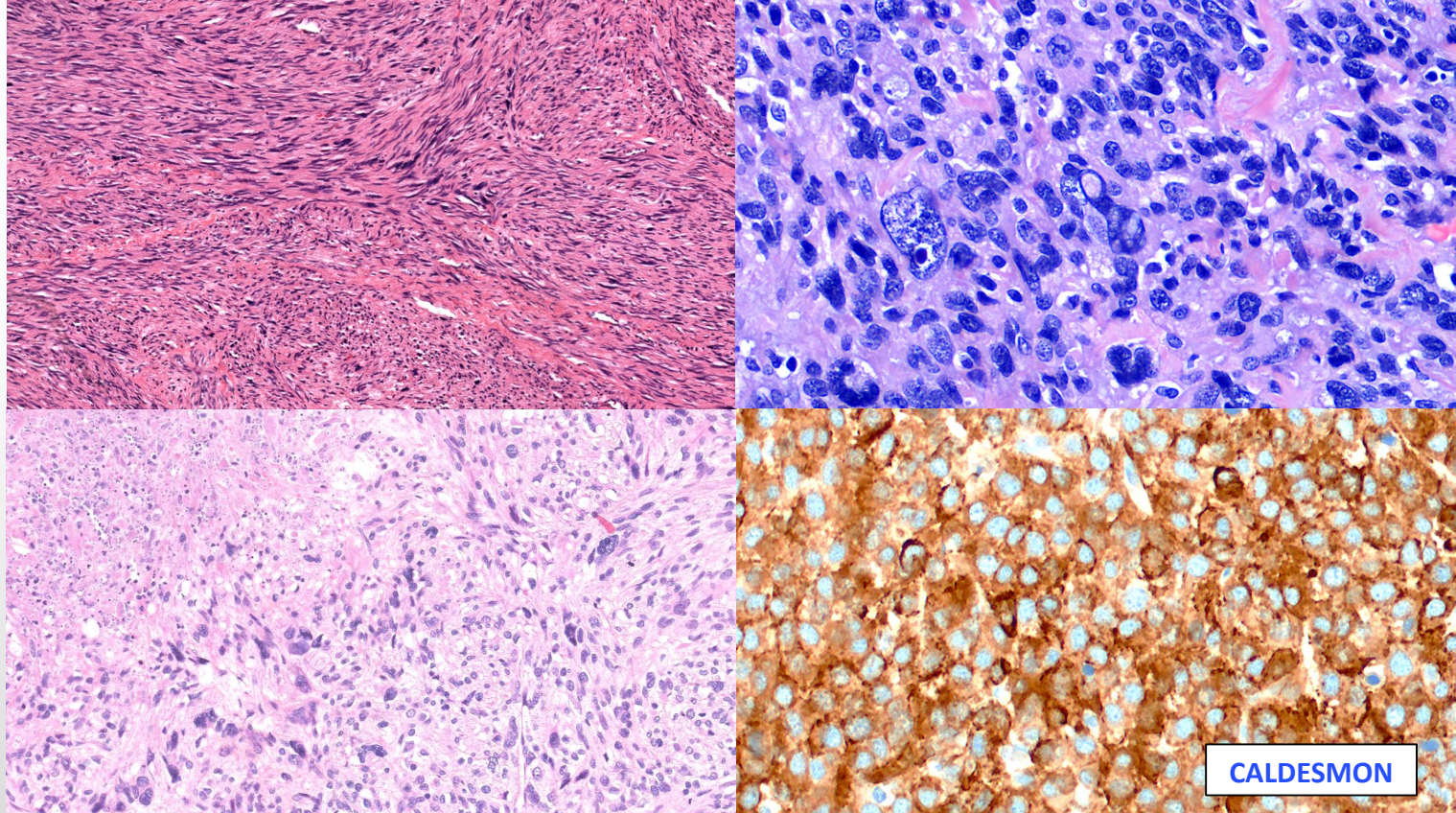
Sarcoma uterino indiferenciado (UUS)

Diagnóstico diferencial - Leiomiosarcoma

- Fusiforme/epitelioide/mixoide
- Infiltración destructiva
- Fascículos desorganizados
- Marcada atipia citológica
- Actividad mitótica elevada
- Necrosis

IHQ:

- Caldesmon, AML, Desmina (+)
- ER, PR, CD10

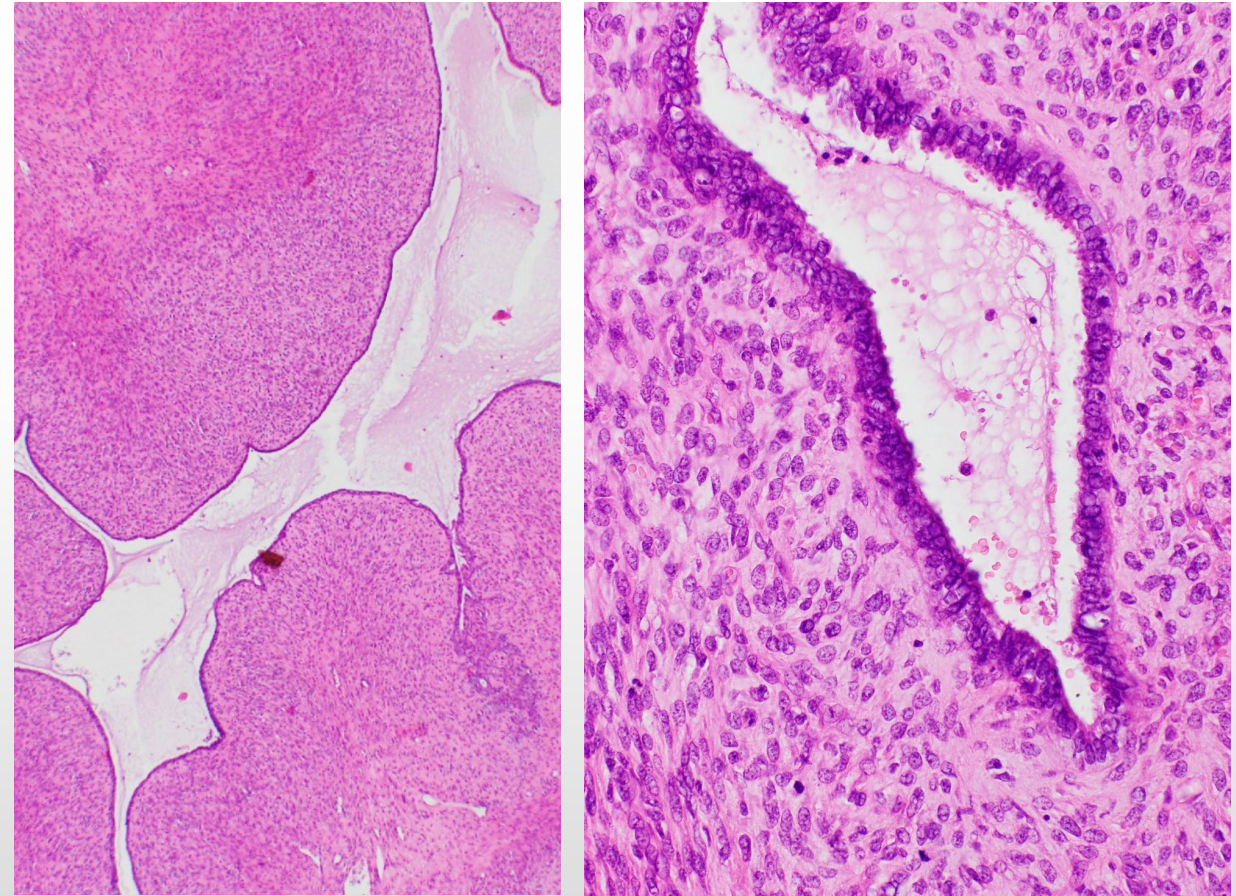


Diagnóstico diferencial – Adenosarcoma

- Componente epitelial benigno y estromal maligno.
- Arquitectura filodes-like
- Condensación estromal periglandular
- Proyección intraglandular
- “*sarcomatous overgrowth*”

IHQ:

- CD10, ER, PR

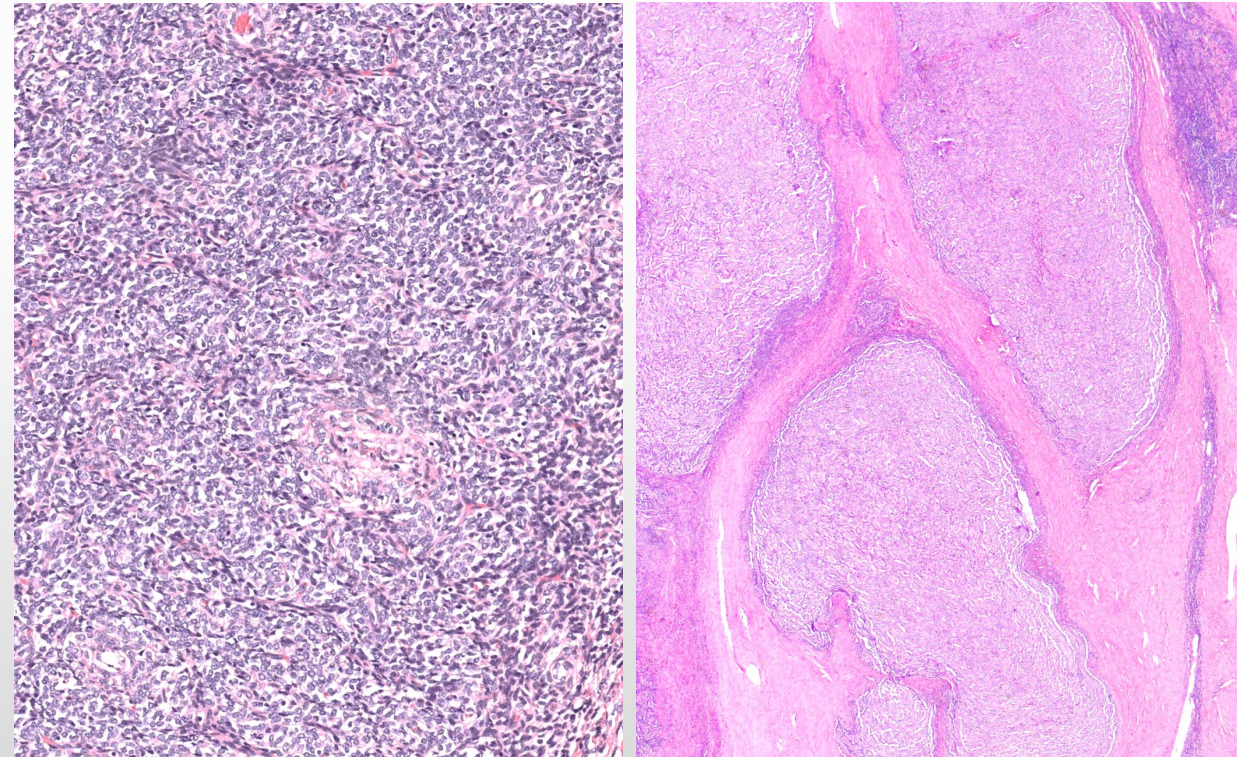


Diagnóstico diferencial – Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (LG-ESS)

- Islas irregulares de células estromales
- Crecimiento infiltrante-permeativo
- Invasión linfovascular
- Células uniformes, fusiformes-ovoides
- Bajo índice mitótico
- Diferenciación - músculo liso, fibroso/fibromixoide, cordones sexuales.

IHQ:

- CD10, ER, PR



Diagnóstico diferencial – Sarcoma del estroma endometrial de alto grado (HG-ESS)

- Crecimiento expansivo/permeativo/infiltrante
- Necrosis. Elevada actividad mitótica
- Invasión linfovascular

YWHAE-NUTM2A/B

- Célula pequeña-redonda de alto grado. Escaso citoplasma
- +/- componente de LGESC fibromixoide

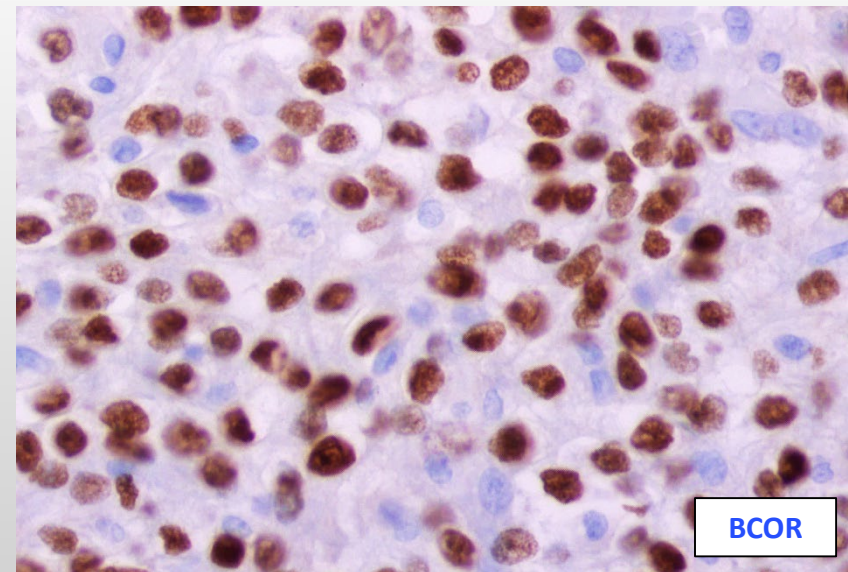
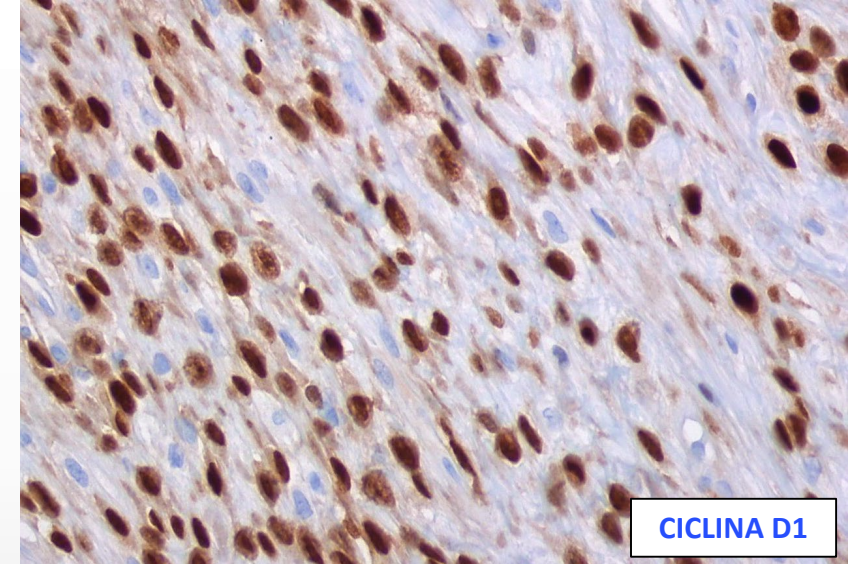
ZC3H7B-BCOR

BCOR-ITD

- Células fusiformes (atipia leve-moderada) con abundante matriz mixoide

IHQ:

- Ciclina D1, BCOR.
- CD10

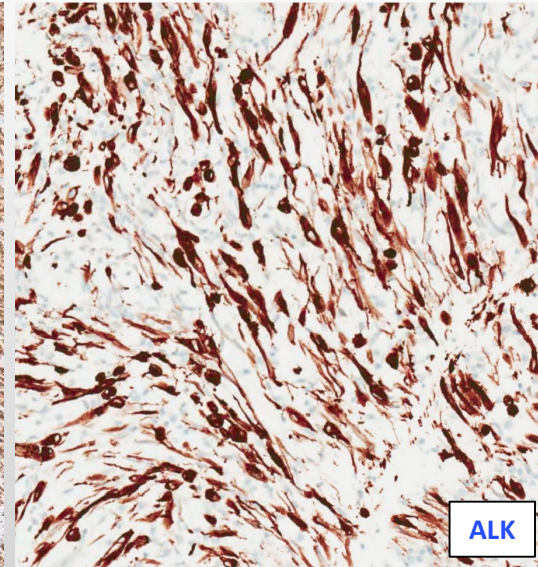
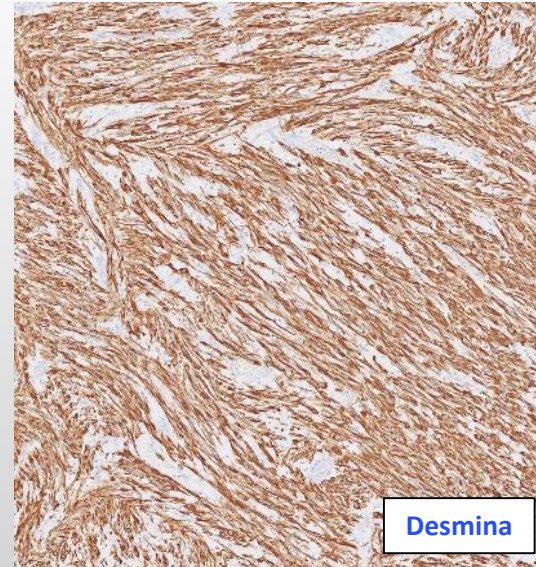
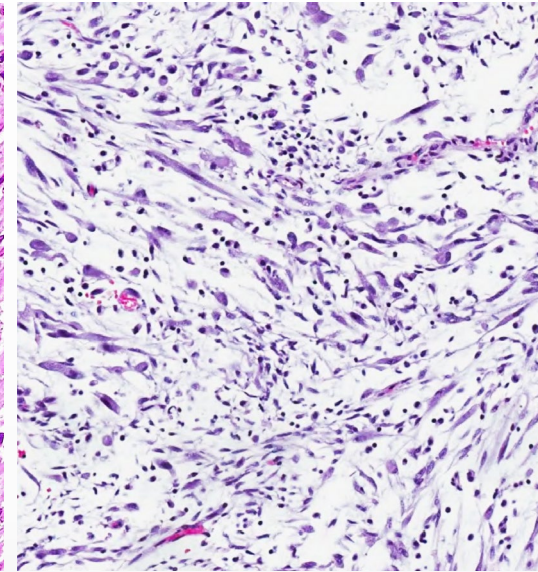
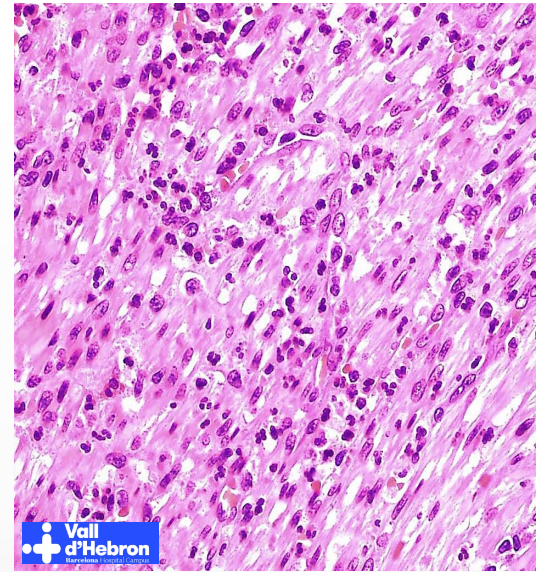


Diagnóstico diferencial – Tumor miofibroblástico inflamatorio

- Células fusiformes
- Infiltrado inflamatorio
- Bordes infiltrantes o bien definidos
- Patrones: mixoide/fascicular/hialinizante
- Mínima atipia nuclear +/- mitosis

IHQ:

- ALK
- +/- desmina, actina, CD10
- S100 y CD34 -

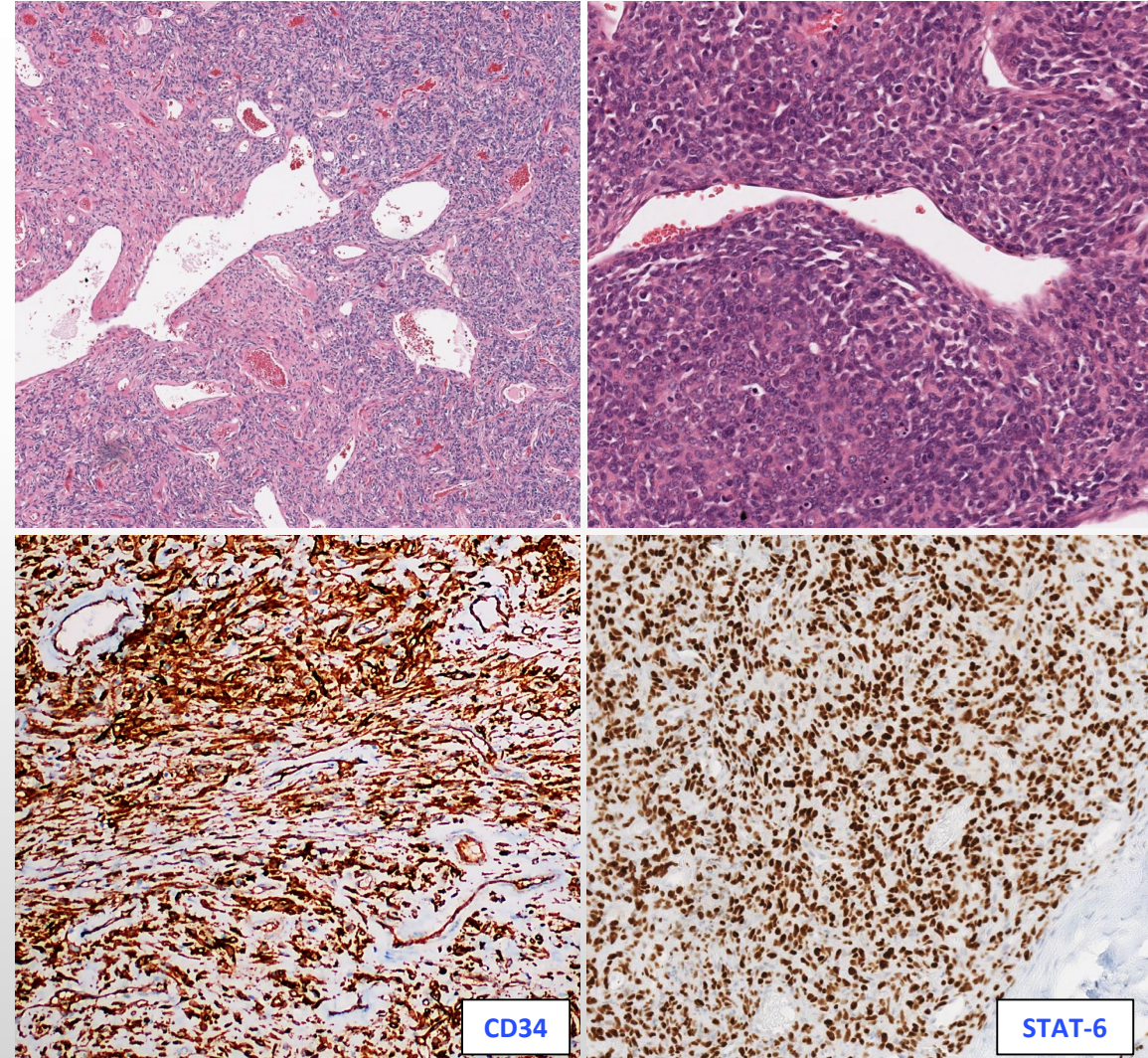


Diagnóstico diferencial – Tumor fibroso solitario

- Células fusiformes/ovoides con citoplasma eosinófilo
- Sin arquitectura definida
- Estroma colagenizado / hialino
- Vasos hemangiopericitoma-like
- Paucicelulares con abundante estroma hasta densamente celulares.

IHQ:

- CD34, STAT-6



Sarcoma uterino con fusión de NTRK

- Proliferación uniforme fusocelular
- Arquitectura difusa, fascicular o en espina de pescado
- Escaso citoplasma
- Atipia leve-moderada
- Mitosis variable. Necrosis variable
- +/- Vasos en asta de ciervo

IHQ:

- S-100, CD34, NTRK

Diagnóstico Molecular: Reordenamientos de NTRK

ORIGINAL ARTICLE

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

Sarah Chiang, MD, Paolo Cotzia, MD,* David M. Hyman, MD,† Alexander Drlon, MD,‡ William D. Tap, MD,§ Lei Zhang, MD,* Jaclyn F. Hechtman, MD,* Denise Frosina, BS,* Achim A. Jungbluth, MD, PhD,* Rajmohan Murali, MBBS, MD, FRCPA,* Kay J. Park, MD,* Robert A. Soslow, MD,* Esther Oliva, MD,||¶ A. John Iafrate, MD, PhD,||¶ Ryma Benayed, PhD,* Marc Ladanyi, MD,* and Cristina R. Antonescu, MD**

Modern Pathology
<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0184-6>

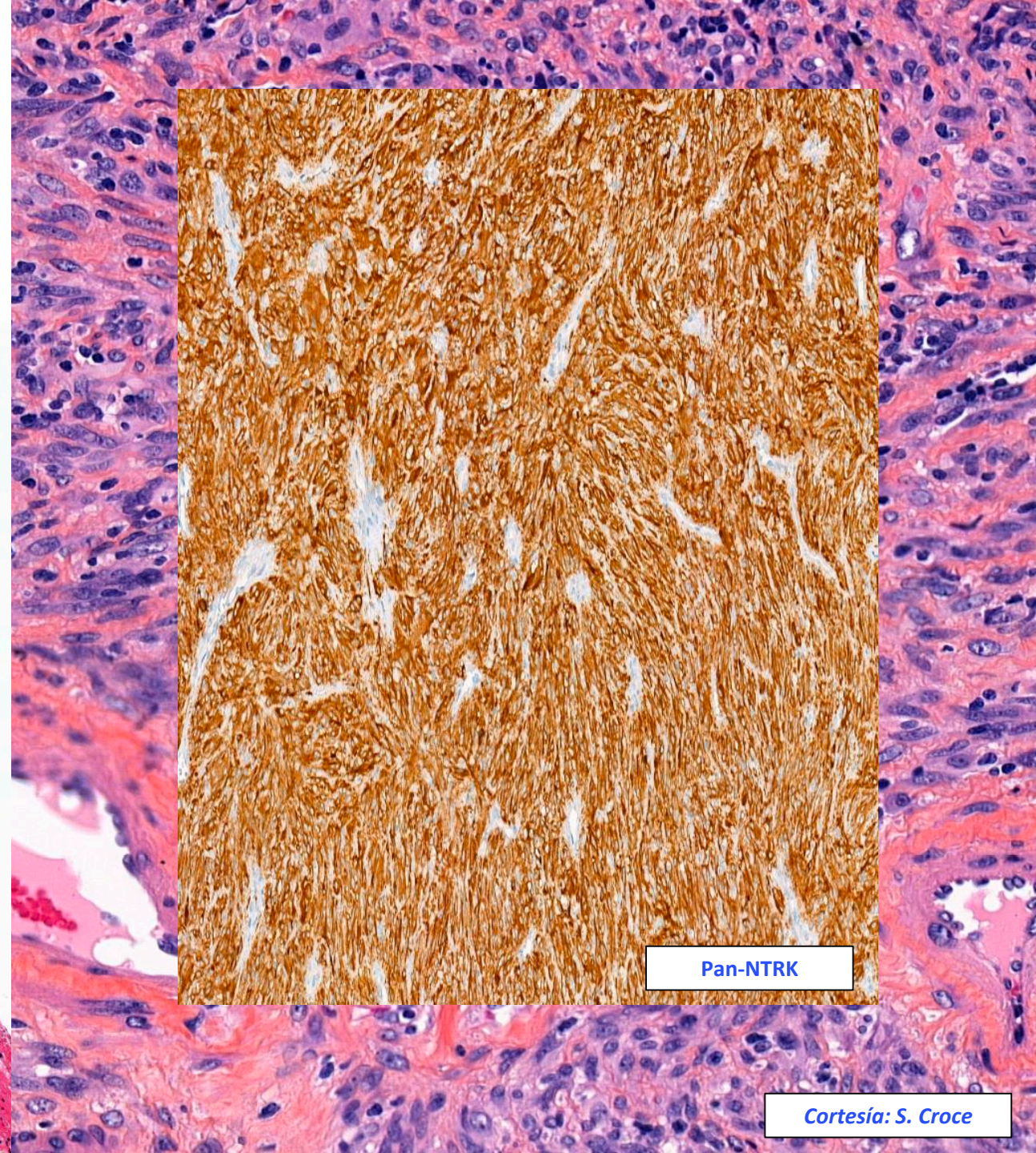
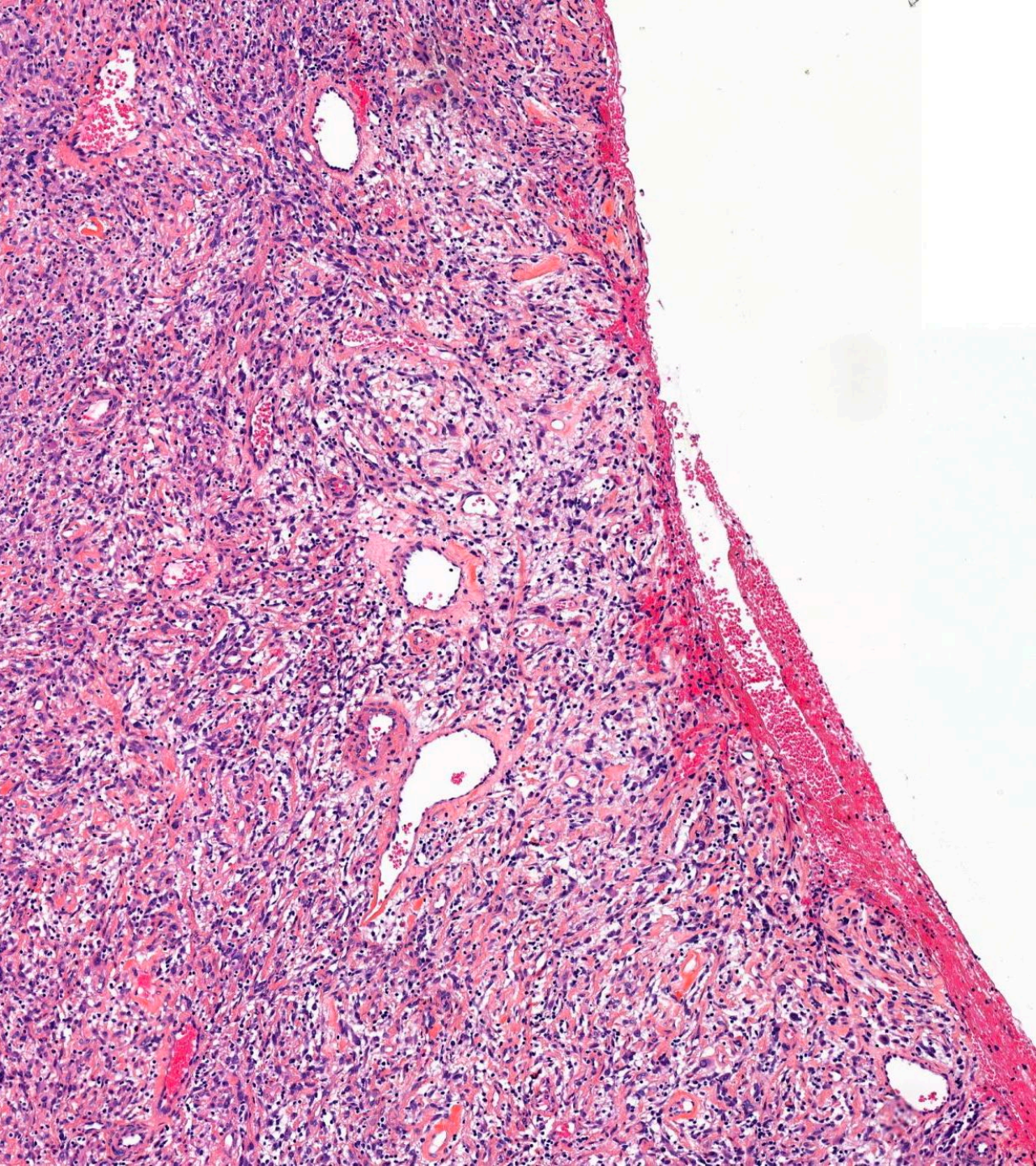


ARTICLE



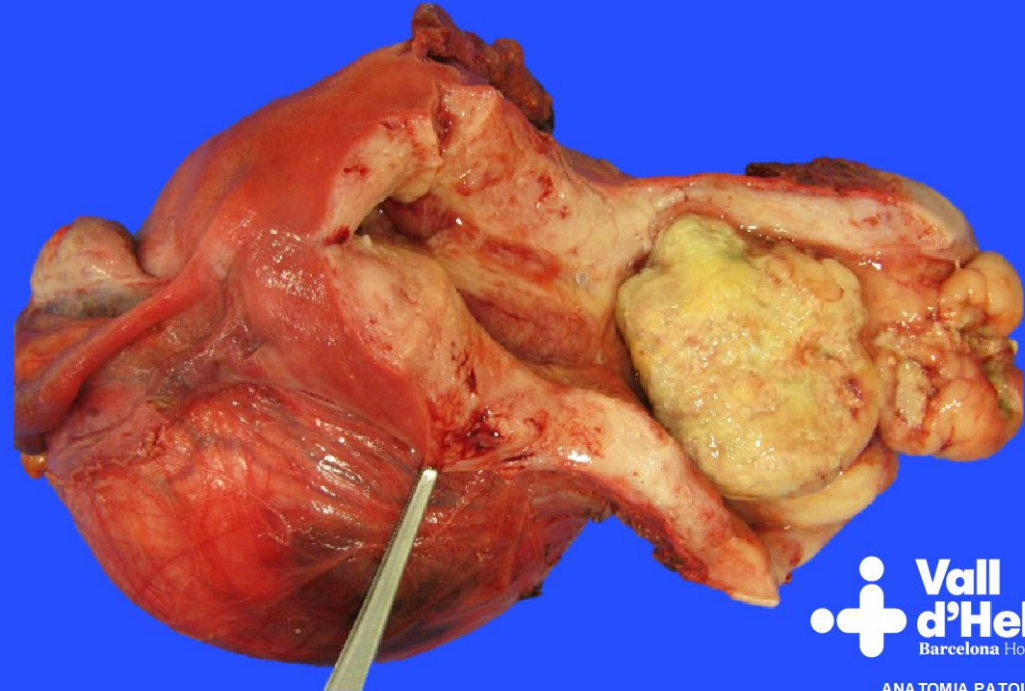
Uterine and vaginal sarcomas resembling fibrosarcoma: a clinicopathological and molecular analysis of 13 cases showing common *NTRK*-rearrangements and the description of a *COL1A1-PDGFB* fusion novel to uterine neoplasms

Sabrina Croce^{1,2} · Isabelle Hostein¹ · Teri A. Longacre³ · Anne M. Mills⁴ · Gaëlle Pérot¹ · Mojgan Devouassoux-Shisheboran⁵ · Valérie Velasco¹ · Anne Floquet⁶ · Frédéric Guyon⁷ · Camille Chakiba⁶ · Denis Querleu⁷ · Emmanuel Khalifa¹ · Laetitia Mayeur¹ · Flora Rebier¹ · Sophie Leguellec⁸ · Isabelle Soubeyran¹ · W. Glenn McCluggage⁹

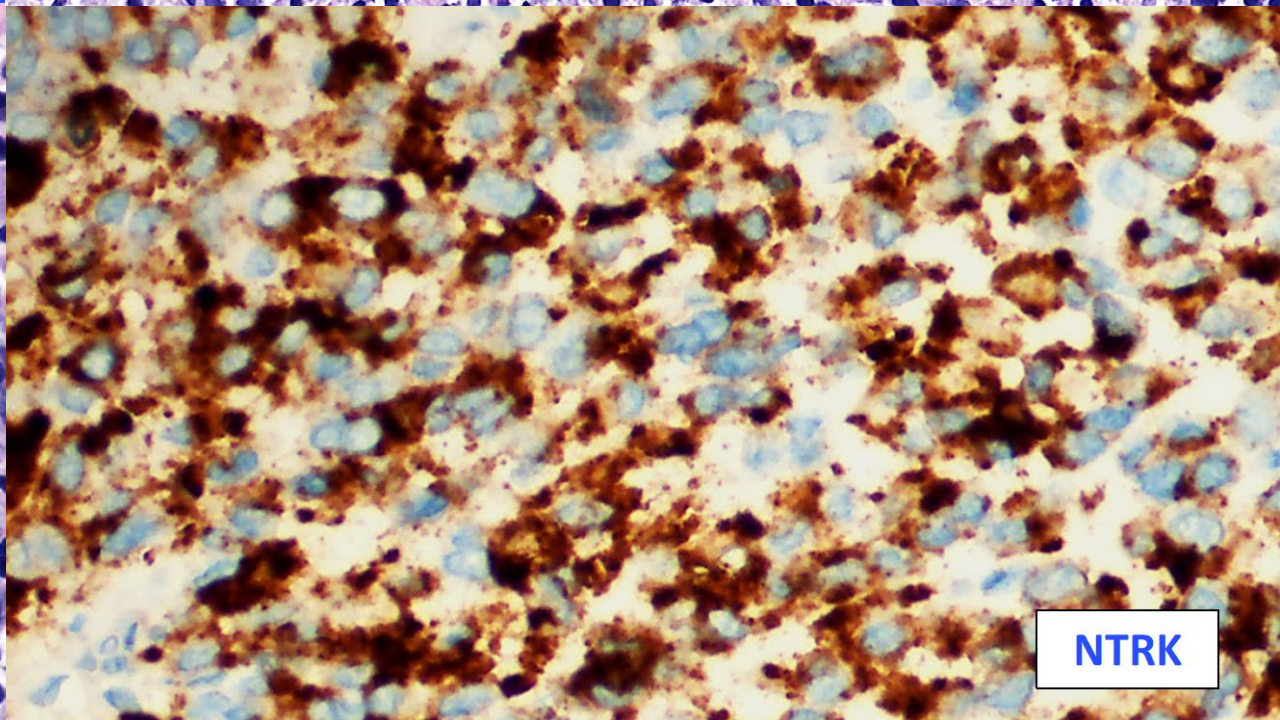
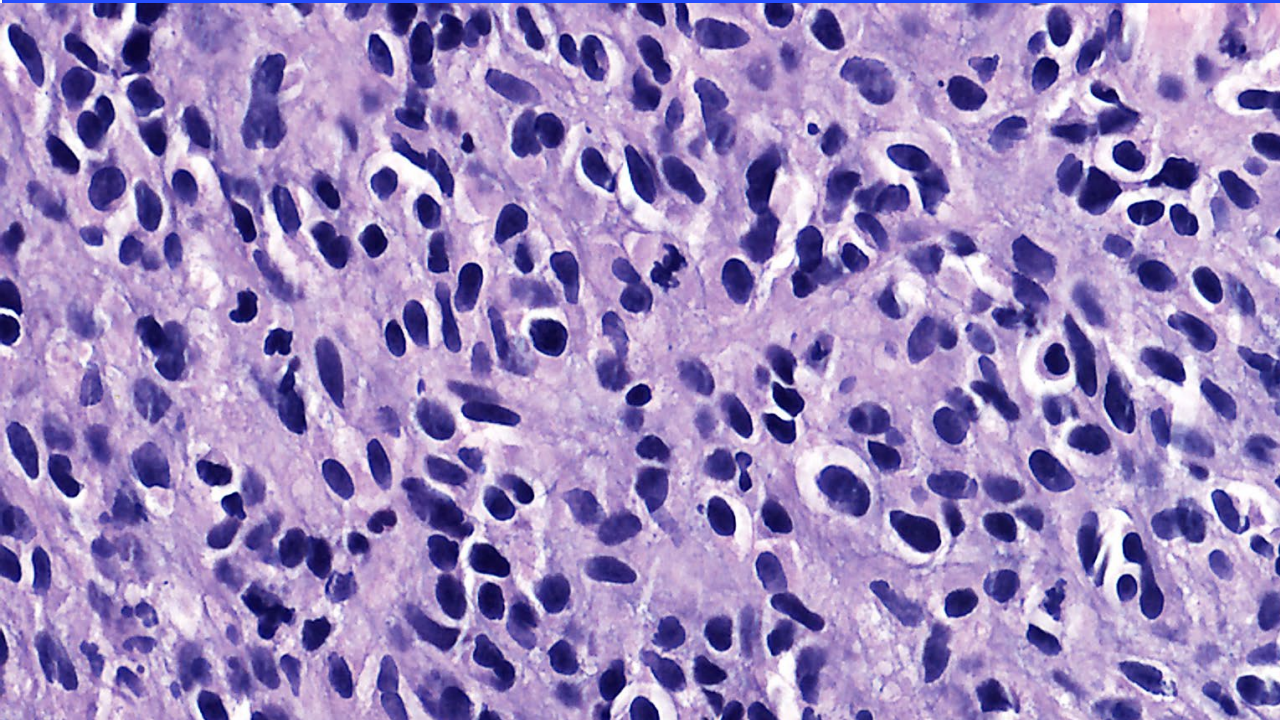
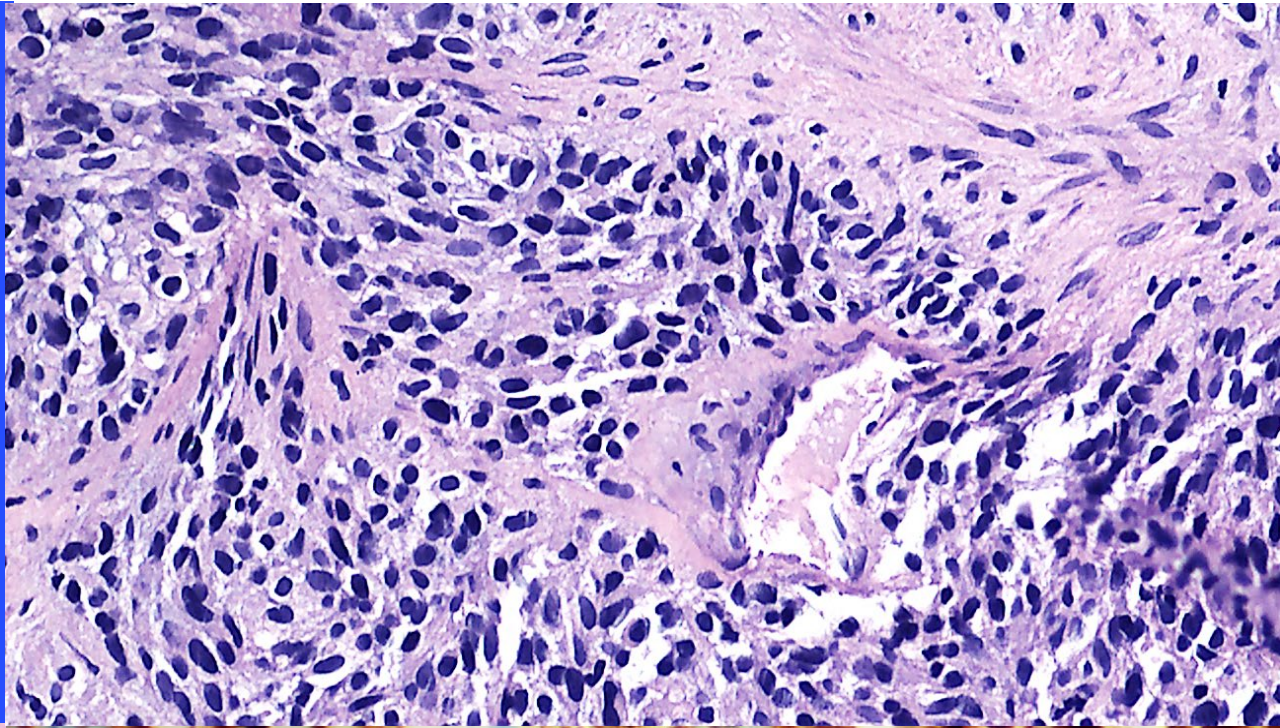


Pan-NTRK

Cortésia: S. Croce



Vall
d'Hebron
Barcelona Hospital Campus
ANA TOMIA PATOLÒGICA



NTRK

Sarcomas uterinos “Fibrosarcoma-like”

- Morfología fusocelular
- Afectación endocervical
- Atipia leve-moderada
- Pacientes pre-menopáusicas*
- Reordenamientos génicos: activación de receptores tirosin-quinasa

NTRK fusion Uterine Sarcoma

COL1A1-PDGFB fusion Uterine Sarcoma

RET fusion Uterine Sarcoma

FGFR-TACC1 fusion Uterine Sarcoma

IHQ:

- CD34, S-100, NTRK

Histopathology



Histopathology 2020, 76, 64–75. DOI: 10.1111/his.14008

REVIEW

Uterine mesenchymal tumours: recent advances

Amir Momeni-Boroujeni & Sarah Chiang

Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Received: 2 September 2020 | Accepted: 21 October 2020

DOI: 10.1002/gcc.22910

REVIEW ARTICLE

WILEY

NTRK and other recently described kinase fusion positive uterine sarcomas: A review of a group of rare neoplasms

Sabrina Croce¹ | Isabelle Hostein¹ | W Glenn McCluggage²

Neurofibrosarcoma Revisited

An Institutional Case Series of Uterine Sarcomas Harboring Kinase-related Fusions With Report of a Novel FGFR1-TACC1 Fusion

Kelly A. Devereaux, MD, PhD, Julianna J. Weiel, MD,* Anne M. Mills, MD,† Christian A. Kunder, MD, PhD,* and Teri A. Longacre, MD**

FUSION PLEX SARCOMAS (ARCHER)

Diagnóstico de tumores de partes blandas (RNA)

Fusiones en los genes:

ALK	ERG	GLI1	NCOA2	PRKCA	TFE3
BCOR	ESR1	HMGA2	NR4A3	PRKCB	TFG
BCOR ITD	EWSR1	JAZF1	NTRK1	PRKCD	USP6
BRAF	FGFR1	MDM2	NTRK2	RAF1	VGLL2
CAMTA1	FGFR2	MEAF6	NTRK3	RET	YAP1
CIC	FGFR3	MET	NUTM1	ROS1	YMHAE
CSF1	FOS	MGEA5	PAX3	SS18	
CTNNB1	FOSB	MKL2	PDGFB	STAT6	
EGFR	FOXO1	MYOD1	PHF1	TAF15	
EPC1	FUS	NCOA1	PLAG1	TCF12	

ARCHER Home Perform Analysis Completed Jobs Supporting Files Analysis Configuration Admin Help marta.sese@vhir.org

Fusions Archived In Glacier 2020_08_sarcomas / 2528_S1_L001_R1_001 Job Options

Variants

Assay Targets

Read Statistics

Low Med High

Unassigned

Review Complete

Sample History

Sample Comments

Visualize Sample

Search: []

(Strong Fusions & Oncogenic Isoforms) (Low Confidence Fusions) (All Results) (New) (Edit Columns) (Save Grid) (Reset Grid)

Actions	Classification	Report	Artifact	Genes	SS	Reads	%Reads	Strong	Brkpt	Cat	Type	InFrame	TO
[]	[]	[]	[]	COL1A1 → PDGFB	185	6188	95.52	True	chr17:48276587,chr22:39631879	Fusion		True	1

GSP2s Filters Reads (#/%) Start Sites

PDGFB_E_r_002_85_R_0_GSP2 [] [] 6188 / 95.52 185 [Quiver]

PDGFB_E_r_003_2_R_0_GSP2

exon:5 COL1A1 exon:2 PDGFB

ANÁLISIS DE FUSIONES Y DE REORDENAMIENTOS GÉNICOS EN TUMORES DE PARTES BLANDAS

Se ha procedido a la valoración del material, confirmando la presencia de más de un 50% de componente tumoral. Posteriormente se ha realizado el protocolo de extracción ARN mediante el protocolo del "Agencourt RNAdvance Tissue Kit" de Beckman Coulter. Se ha realizado el estudio mediante secuenciación masiva de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS) de reordenamientos y fusiones génicas en 26 genes relacionados con la patología de sarcomas de tejidos blandos, siguiendo las instrucciones del "Archer FusionPlex Sarcoma kit".

El panel detecta fusiones en los genes; ALK, CAMTA1, CCNB3, CIC, EPC1, EWSR1, FOXO1, FUS, GLI1, HMGA2, JAZF1, MEAF6, MKL2, NCOA2, NTRK3, PDGFB, PLAG1, ROS1, SS18, STAT6, TAF15, TCF12, TFE3, TFG, USP6, YWHAE

AREA TUMORAL: 90%

RESULTADO: Se han detectado las siguientes fusiones:
COL1A1-PDGFB [chr17:48269836, chr22:39631879]

Sarcoma uterino con fusión de COL1A1-PDGFB

- Cérvix/Cuerpo uterino
- Tamaño: 6 - 12 cm
- Densamente celular con atipia leve-moderada
- Células relativamente uniformes
- Núcleos ovoides-fusiformes y escaso citoplasma
- Patrón estoriforme y en espina de pescado

IHQ:

- CD34 + / S-100 -

Modern Pathology
<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0184-6>

USCAP

ARTICLE

Check for updates

Uterine and vaginal sarcomas resembling fibrosarcoma: a clinicopathological and molecular analysis of 13 cases showing common *NTRK*-rearrangements and the description of a *COL1A1-PDGFB* fusion novel to uterine neoplasms

Sabrina Croce^{1,2} · Isabelle Hostein¹ · Teri A. Longacre³ · Anne M. Mills⁴ · Gaëlle Pérot¹ · Mojgan Devouassoux-Shisheboran⁵ · Valérie Velasco¹ · Anne Floquet⁶ · Frédéric Guyon⁷ · Camille Chakiba⁶ · Denis Querleu⁷ · Emmanuel Khalifa¹ · Laetitia Mayeur¹ · Flora Rebier¹ · Sophie Leguellec⁸ · Isabelle Soubeyran¹ · W. Glenn McCluggage⁹

Gynecologic Oncology Reports 31 (2020) 100523

Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gynor

ELSEVIER

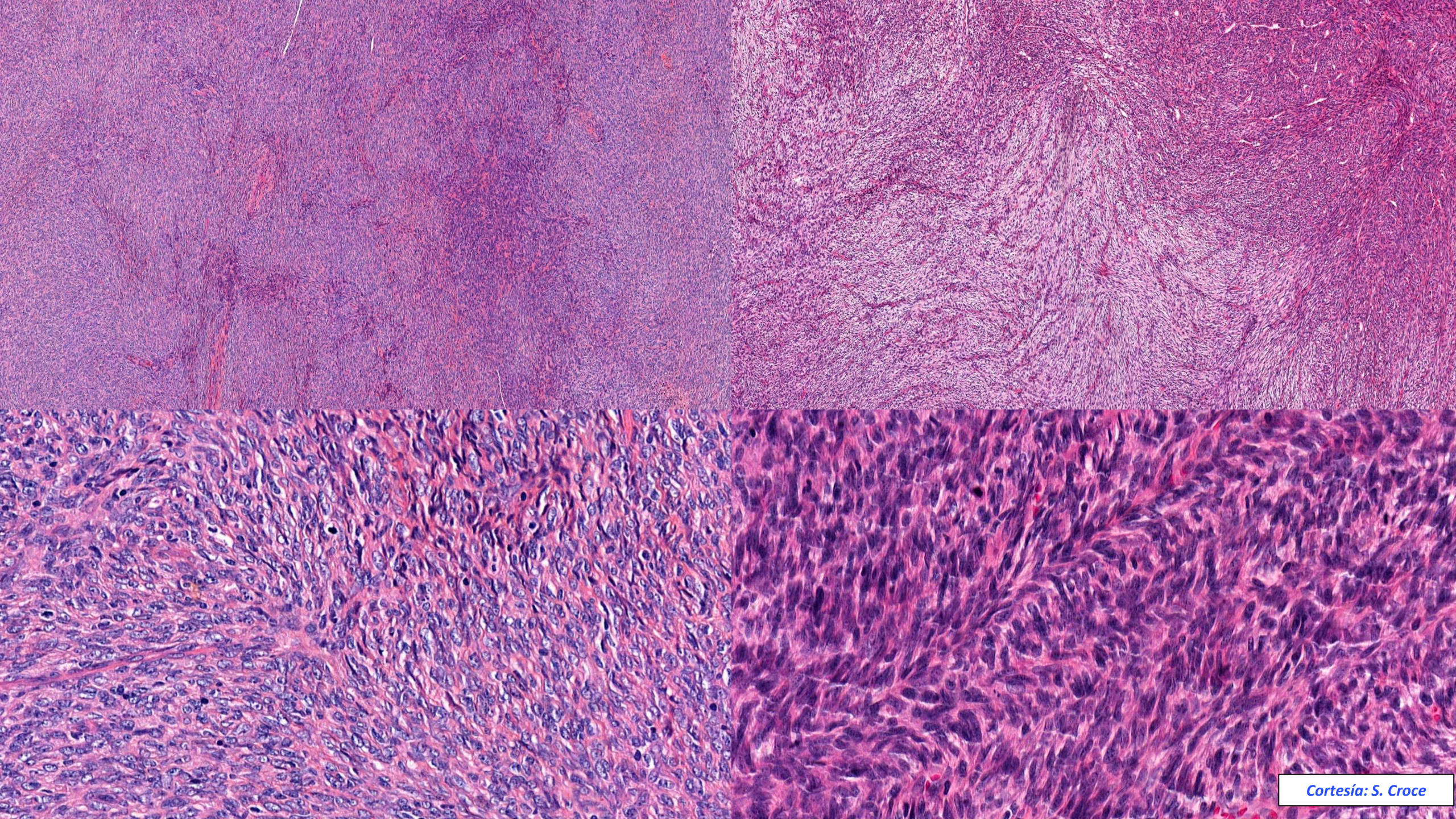
Check for updates

Case report

COL1A1-PDGFB fusion uterine fibrosarcoma: A case report with treatment implication

Samuel L. Grindstaff^{a,*}, Jessica DiSilvestro^b, Katrine Hansen^a, Paul DiSilvestro^b, C. James Sung^a, M. Ruhul Qudus^a

^a Department of Pathology and Laboratory Medicine, Women & Infants Hospital, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA
^b Program in Women's Oncology, Women & Infants Hospital, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA



Otros sarcomas uterinos con fusiones relacionadas a kinasas

➤ SARCOMA UTERINO CON FUSIÓN DE FGFR1

➤ SARCOMA UTERINO CON FUSIÓN DE RET

- Apariencia “Fibrosarcoma-like”
- Proliferación fusocelular uniforme
- Afectación cervical

IHQ:

- CD34, S-100 +
- SMA, desmina, caldesmon (-)
- ER, PR (-)

Uterine Cervical
Sarcoma With a Novel
RET-SPECC1L Fusion in

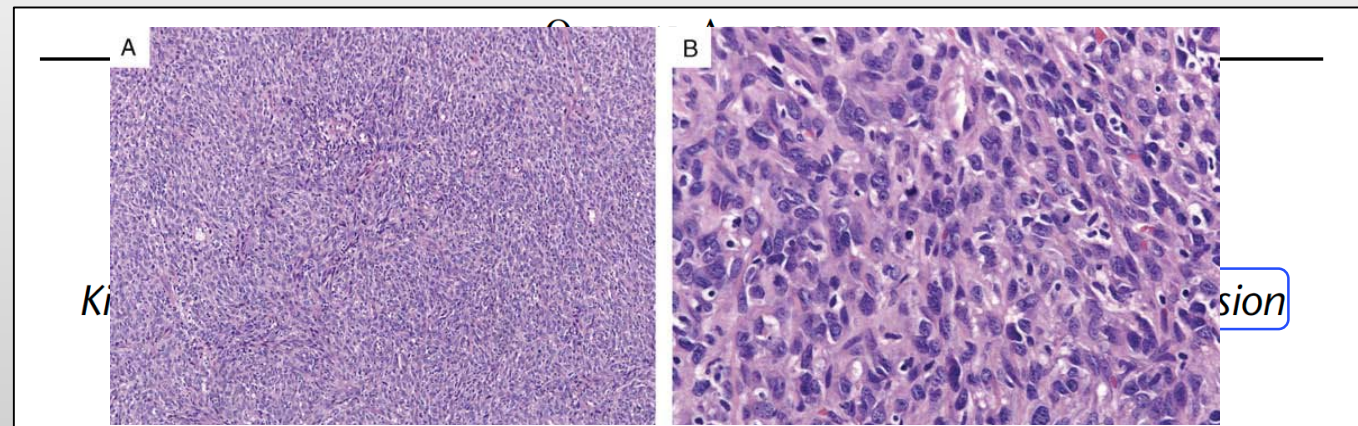
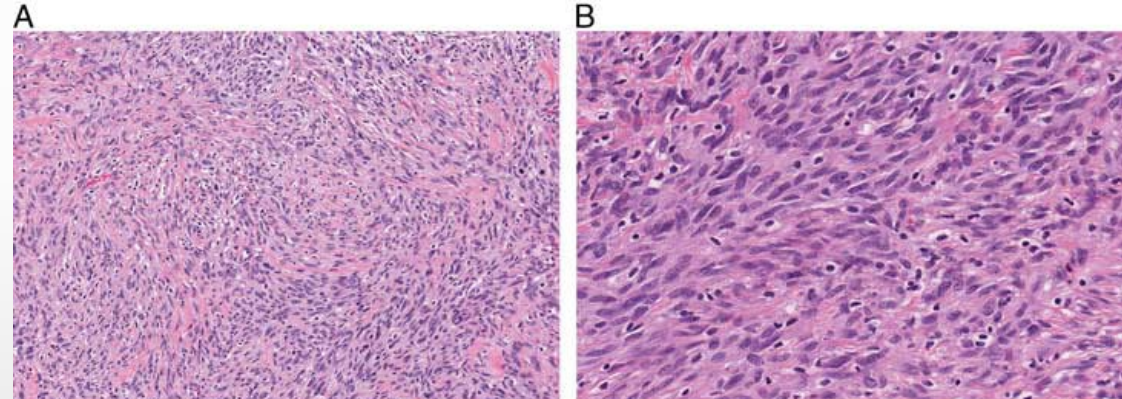


TABLE 5. Clinical, Histologic, and Molecular Features of Uterine Sarcomas Harboring Kinase-related Fusions Reported in the Literature

No.	References (Case No.)	Fusion	Age (y)	Site	Size (cm)	Surgery	FIGO Stage	Atypia	Necrosis	MI
<i>NTRK1</i> fusions										
1	Chiang et al ⁹ (1)	<i>TPM3-NTRK1</i>	46	CX	9.3	THBSO	IB	2+	Y	15
2	Chiang et al ⁹ (2)	<i>LMNA-NTRK1</i>	27	CP	16.3	THBSO	IB	2+	N	7
3	Chiang et al ⁹ (4)	<i>TPR-NTRK1</i>	42	CX	2.6	THBSO	IB	3+	N	30
4	Croce et al ¹⁰ (3)	<i>TPM3-NTRK1</i>	39	CX	NA	NA	NA	1+	Y	3
5	Croce et al ¹⁰ (4)	<i>TPM3-NTRK1</i>	44	CX	4.5	NA	IA	2+	N	3
6	Croce et al ¹⁰ (8)	<i>TPM3-NTRK1</i>	23	CX	3.0	NA	IA	2+	Y	5
7	Rabban et al ¹⁵	<i>TPR-NTRK1</i>	49	CX	NA	Polyp.	NA	1-2+	N	NS
8	Wells et al ¹¹	<i>TPM3-NTRK1</i>	30	CX	2.5	RAH-BS	IB	NA	N	2
9	Boyle et al ¹⁶	<i>TPM3-NTRK1</i>	42	CX	5.2	TH	IB	1-2+	N	8
<i>NTRK3</i> fusions										
10	Chiang et al ⁹ (3)	<i>RBPMS-NTRK3</i>	47	CX	14.0	THBSO	IB	2+	Y	12
11	Hodgson et al ¹³	<i>SPECCIL-NTRK3</i>	60s	CX	1.6	THBSO	IA	1-2+	N	N
12	Michal et al ¹²	<i>STRN-NTRK3</i>	26	CP	23.0	NA	NA	1+	Y	N
13	Croce et al ¹⁰ (5)	<i>EML4-NTRK3</i>	26	CX	12	NA	IB	2+	Y	3
<i>PDGFB</i> fusions										
14	Croce et al ¹⁰ (6)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	82	CX	8.2	NA	IB	1+	Y	8
15	Croce et al ¹⁰ (13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	48	CP	12	NA	IB	2+	N	20
16	Grindstaff et al ¹⁷	<i>COL1A1-PDGFB</i>	43	CP	21.5	TH	IVA	NA	Y	45
<i>RET</i> fusions										
17	Weisman et al ¹⁴	<i>RET-SPECCIL</i>	20	CX	3.4	Cone+SLN	IA	1-2+	N	4

Predominant degree of atypia scored as: 0, none; 1+, mild; 2+, moderate; 3+, severe.

AWD indicates alive with disease; BS, bilateral salpingectomy; BSO, bilateral salpingo-oophorectomy; CP, corpus; CX, cervix; D, diffuse; DES, desmin; DOD, dead of disease; F, focal; FU, follow-up; LVI, lymphovascular invasion; MI, mitotic index (number of mitotic figures/10 HPFs); NA, not available or assessed; NED, no evidence of disease; NS, not specified for particular case; polyp., polypectomy; R, rare; RAH, radical abdominal hysterectomy; SLN, sentinel lymph node dissection; TH, total hysterectomy; THBSO, total hysterectomy bilateral salpingo-oophorectomy; W, weak.

Sarcoma uterino con fusión de COL1A1-PDGFB

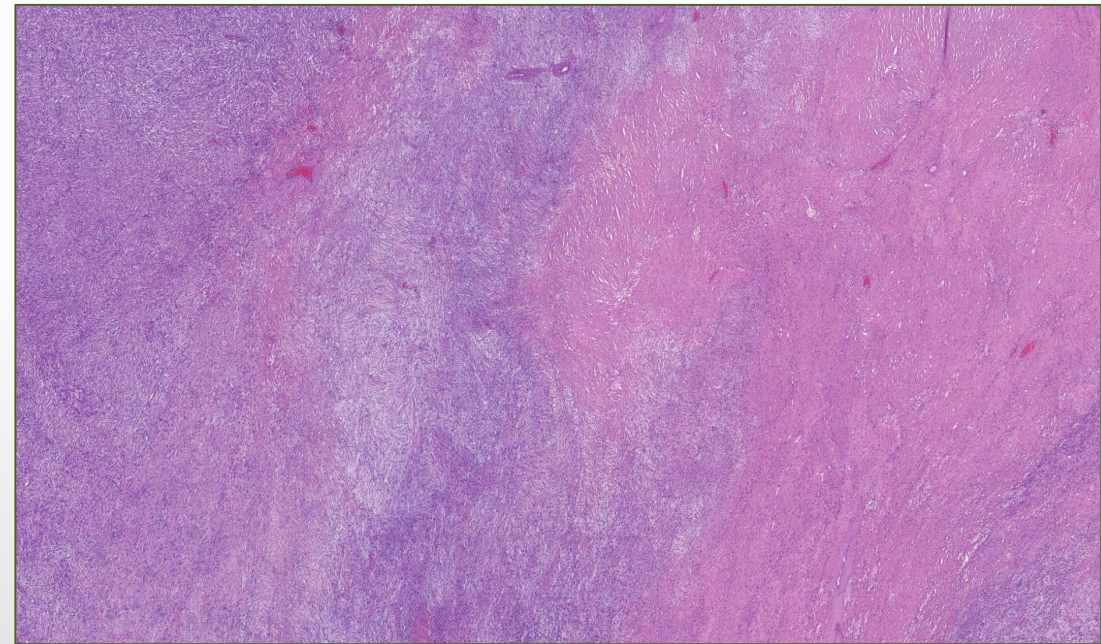


TABLE 2 Clinicopathological and genomic data of published COL1A1-PDGFB fusion uterine sarcomas

Case	Age (years)	Size (cm)	Tumor location	Tumor stage	Follow up (months)	Macroscopic appearance	Immunohistochemistry					Fusion	Technique	Reference
							Pan-Trk	Desmin	ER/PR	CD34	S100			
1	82	8.2	Cervix	IB	NED (10)	NA	-ve	-ve	-ve	+ve	-ve	<i>COL1A1-PDGFB</i>	FISH dual fusion	12
2	60	5,8	Cervix	IIIB	DOD (60)	NA	-ve	-ve	-ve	+ve	-ve	<i>COL1A1-PDGFB</i>	FISH dual fusion	12
3	48	12	Corpus	IB	Recent case	NA	-ve	-ve	-ve	+ve	-ve	<i>COL1A1-PDGFB</i>	FISH dual fusion	12
4	43	12	Corpus	IVA	AWD (2)	Pink-tan, white whorled	NA	-ve	NA	+ve	NA	<i>COL1A1-PDGFB</i>	Gene fusion study (RNA sequencing)	54

Abbreviations: AWD, alive with disease; DOD, dead of disease; NA, not available; NED, no evidence of disease.

Present case: Fusion	Age	Site	Size	Surgery	FIGO Stage	Atypia	Necrosis	MI
COL1A1-PDGFB	68	CP-CX	19	Pelvic exenteration	IVA	1-2+	Y	18

NEOPLASIAS FUSOCELULARES UTERINAS (CERVICALES)

No marcador específico

Sin reordenamientos específicos

Sarcoma uterino indiferenciado

APARIENCIA "FIBROSARCOMA-LIKE"

Marcadores de músculo liso -
ER/PR -
CD10, BCOR, Ciclina D1 -

CD34

STAT6 +

Tumor Fibroso Solitario

S-100 -

Fusión COL1A1-PDGFB

Marcadores melanocíticos

Melanoma

S100 +/-

MPNST

ALK +
ROS1 +

Reordenamientos De ALK

Tumor miofibroblástico inflamatorio

S100 +
CD34 +/-

Pan-TRK +

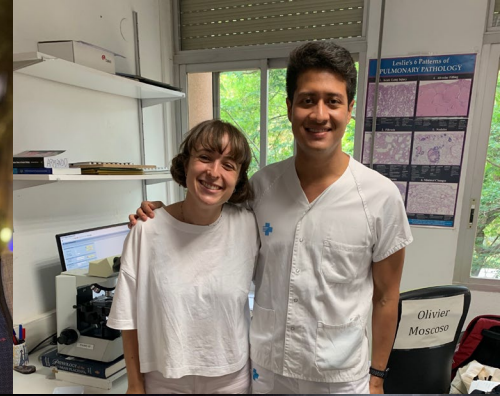
Reordenamientos de NTRK

Reordenamientos de RET y FGFR1

TAKE-HOME MESSAGES

- El diagnóstico de este tipo de sarcomas debe asociar la morfología, inmunohistoquímica y molecular.
- Gracias a técnicas moleculares, se están reconociendo nuevas entidades que en el pasado se catalogaban como UUS.
- Interés de descubrir estas entidades: podrían beneficiarse a terapias dirigidas.
- Síndrome de Stickler (*COLA11A1*)
 - No información de posible relación con procesos neoplásicos hasta la fecha.





FELICIDADES!



PATOLOGOS!