

SESSIÓ DE NOUS PATÒLEGS

**XV CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA
D'ANATOMIA PATOLÒGICA**

Mercedes Solórzano González

Hospital Universitari Parc Taulí

Cas clínic

- Pacient masculí de 84 anys amb FRCV (HTA, DL, DM2)

Consulta en 2020 per:

- Lesió cutània a regió mamària dreta de 7 anys d'evolució amb creixement progressiu

Història prèvia

1a visita 10/2016:
tumoració de 3 anys
d'evolució

Mamografia + ecografia:
engruiximent cutani
focal

Biòpsia punch:
fibrosi dèrmica focal

Biòpsia en cunya:
fibrosi cicatricial amb
reacció inflammatòria focal
de tipus cos estrany

**Visita de control
05/2017:**
Sense lesions

Pèrdua de seguiment



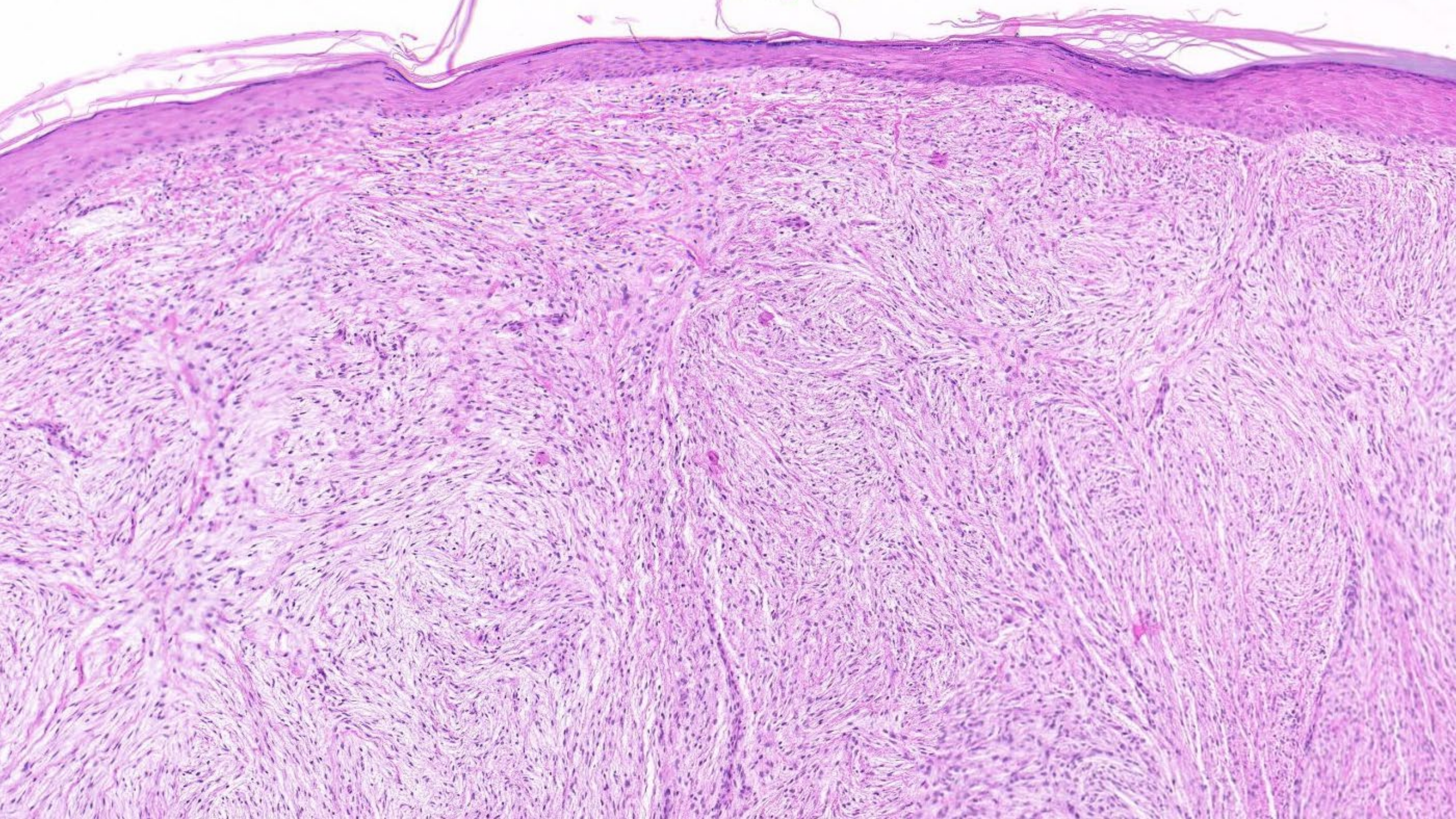
Lesió cutània tumoral nodular acromàtica,
de 2 cm de mida, sense adherència a
plans profunds

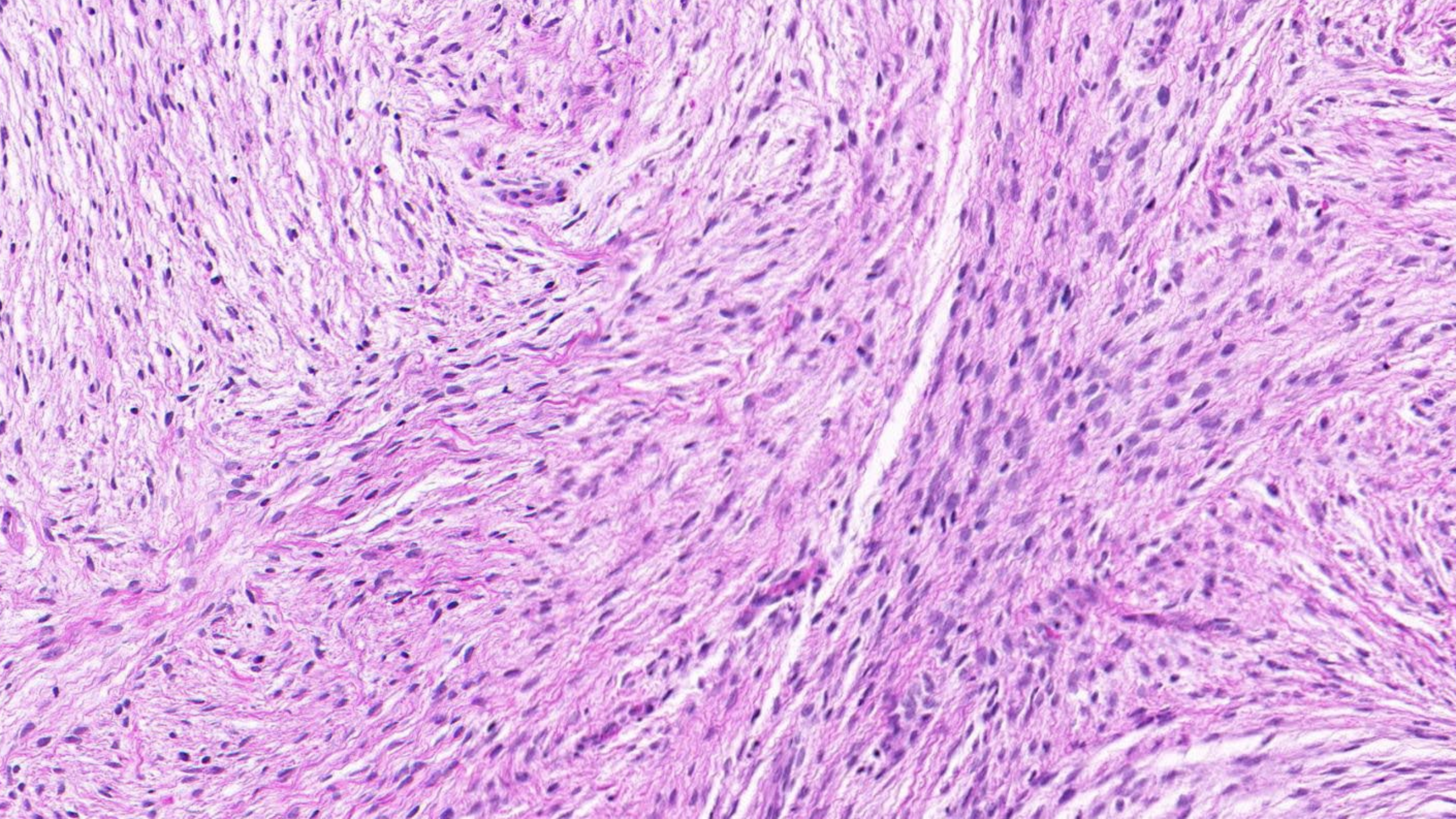


Vasos arborescents a
la superfície del tumor

Biòpsia punch 2020

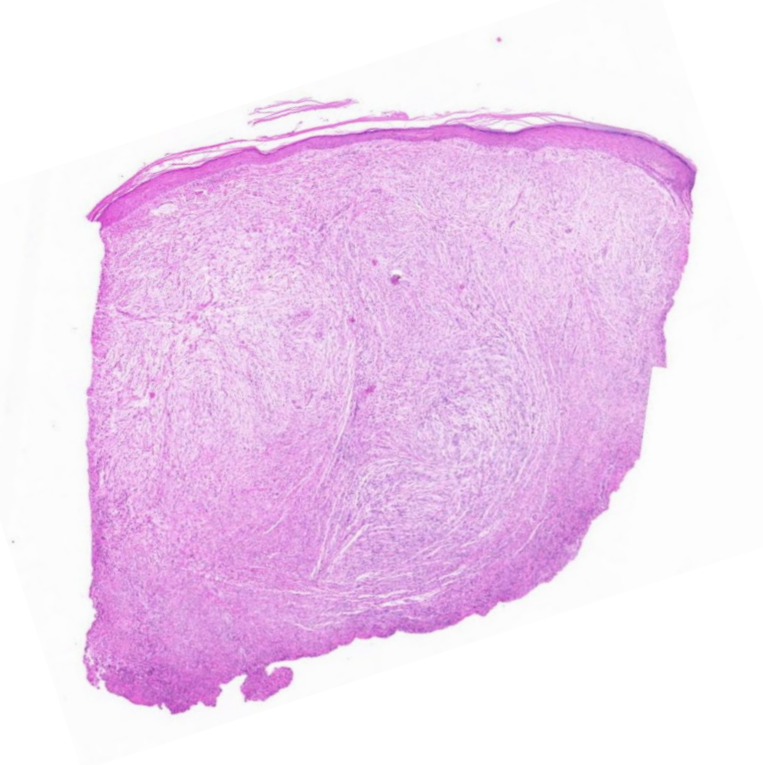






IHQ

- Positivitat: molt focal i feble CD34, actina múscul llis
- Negativitat: actina muscular específica, desmina, β -catenina, proteïna S100, SOX10, melanA, neurofilaments, p40, EMA, CK5/6
- Ki67 18%



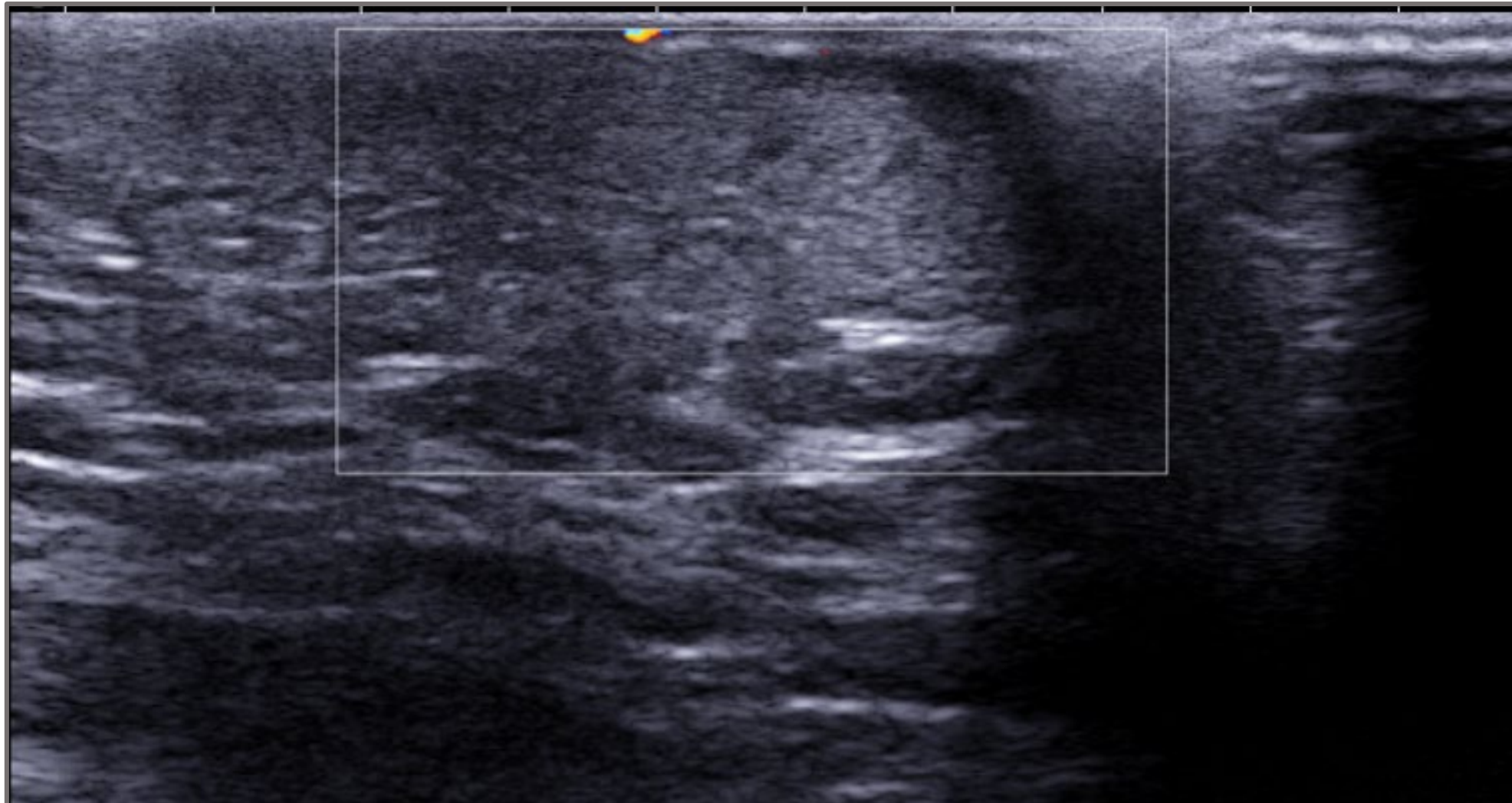
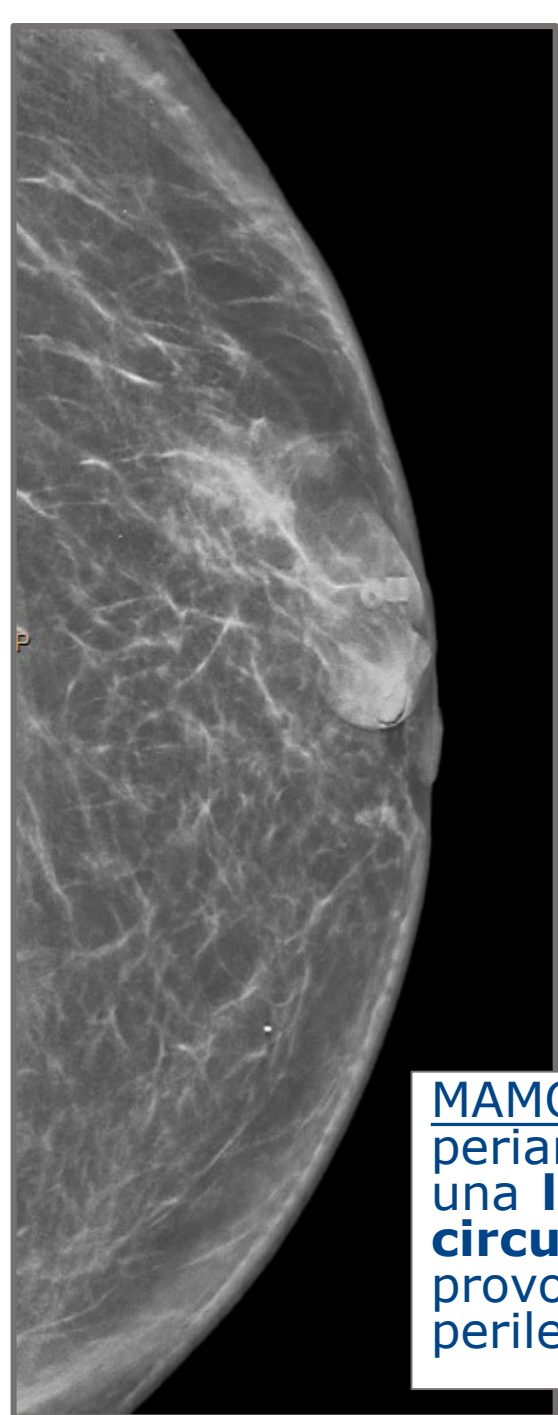
Pell, mama dreta. Biòpsia punch:

- INFILTRACIÓ DÈRMICA PER PROLIFERACIÓ MIOFIBROBLÀSTICA AMB DISCRETA ATÍPIA CITOLÒGICA I MODERAT ÍNDEX PROLIFERATIU (VEURE NOTA).

El diagnòstic diferencial es planteja entre:

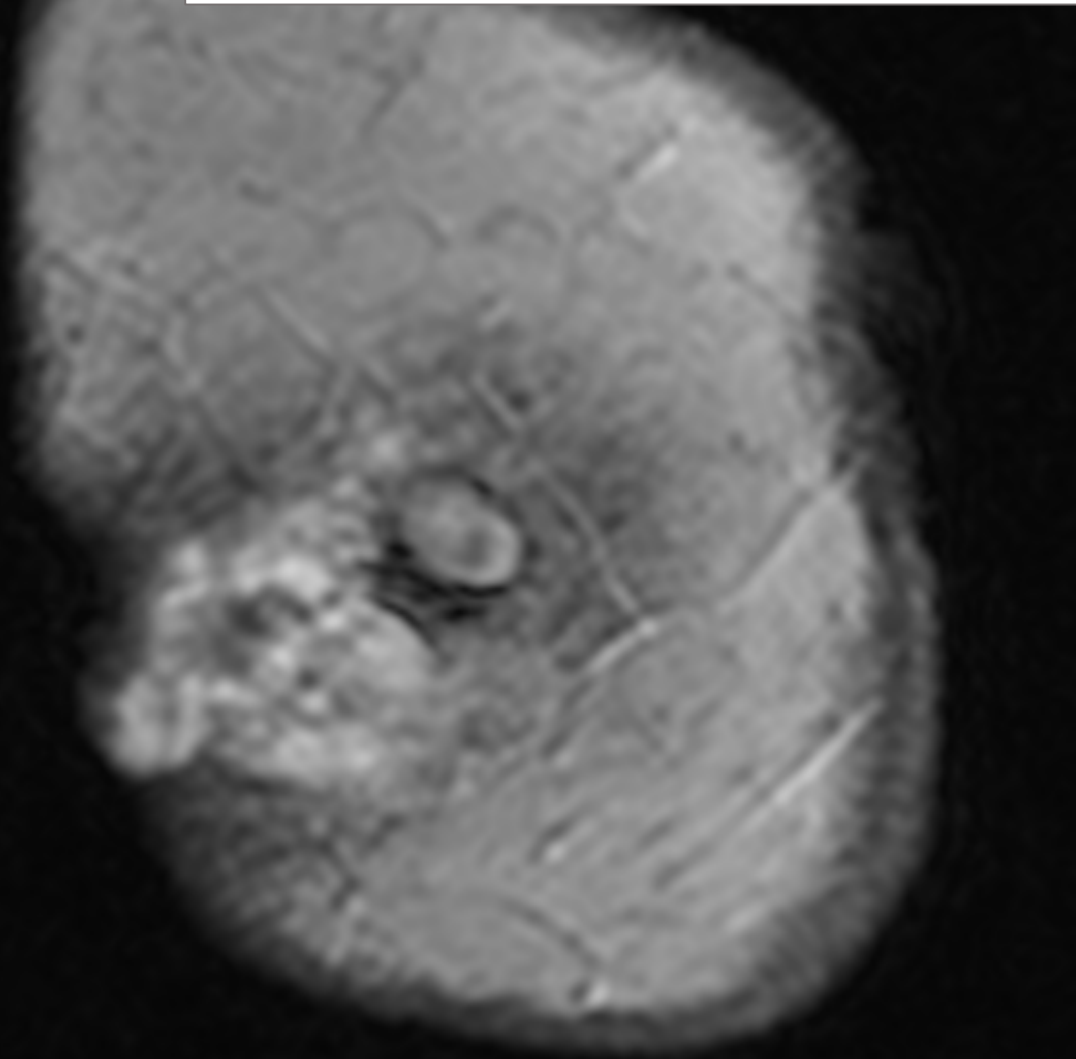
- **Fibromatosi**
- **Miofibroblastoma de mama**
- **Dermatofibrosarcoma protuberans**

Es recomana estudi d'imatge de la lesió i la seva exèresi completa

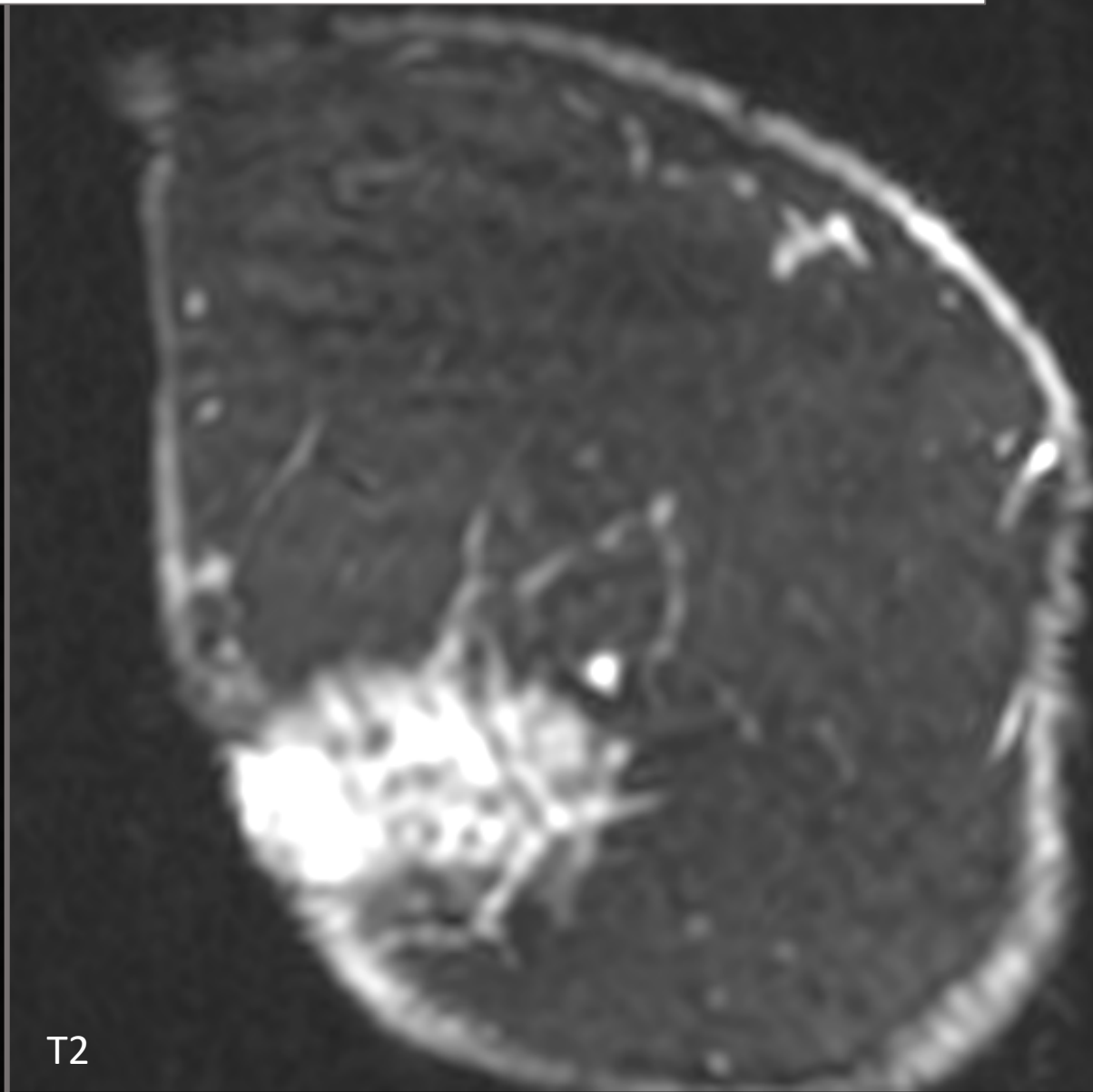


MAMOGRAFIA + ECOGRAFIA: lesió ovalada de marges circumscrits periareolar dreta, de 22 mm, que ecogràficament es va correspondre amb una **lesió en situació intradèrmica, de morfologia ovalada, marges circumscrits** i d'orientació paral·lela a la pell, doppler color negatiu, i que provoca compressió del parènquima adjacent amb discret edema perilesional intraparenquimàtic

RM: captació cutània de mides aproximades 45x40x13mm
(TxCCxAP) que engloba el complex areola-mugró dret



T1



T2

Exèresi de la lesió

Fus cutani de 9 x 3 cm amb representació de complexa areola-mugró

A la superfície, a <2 mm de mugró (integre):

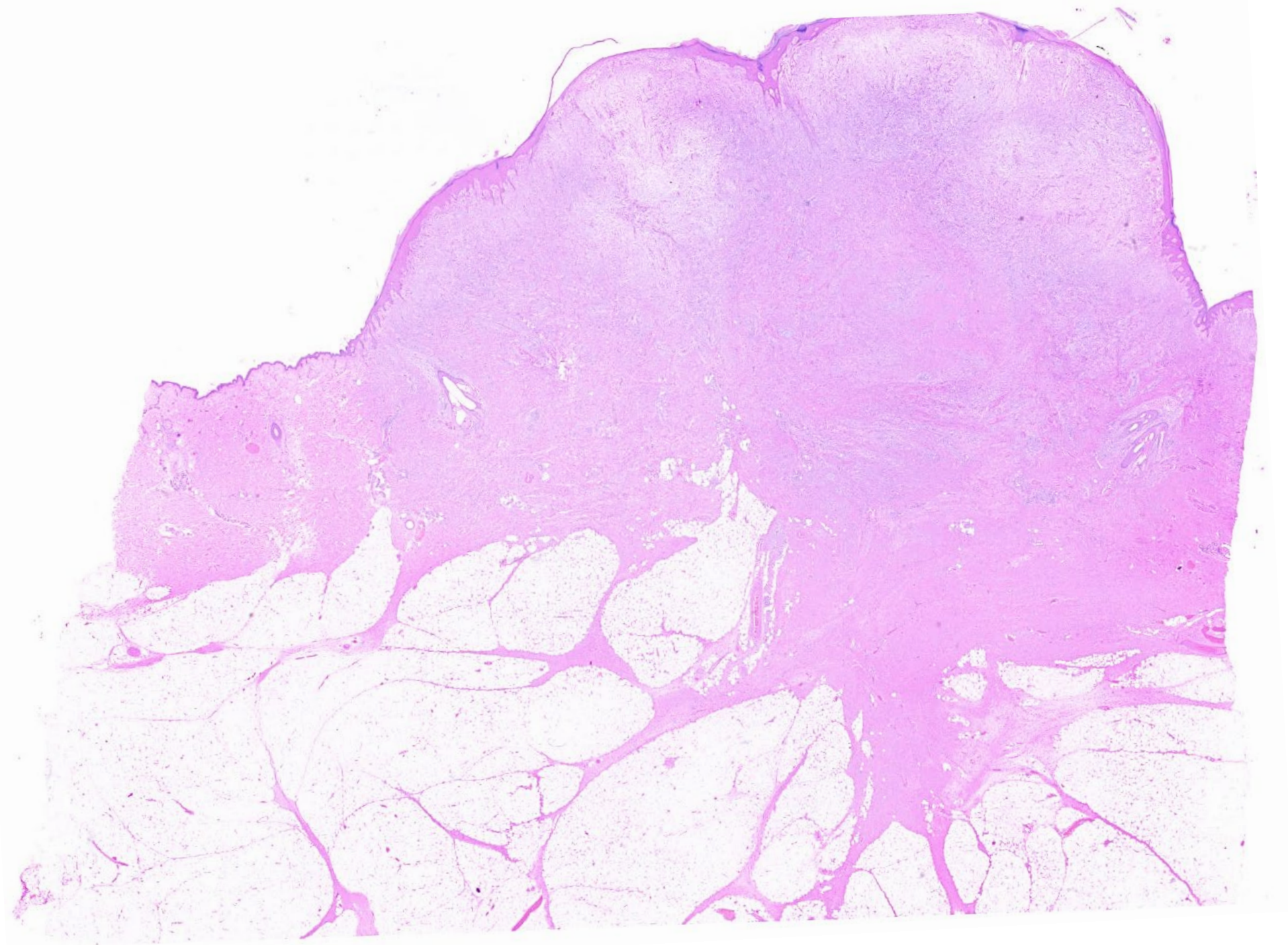
Lesió nodular sobrelevada de 3.7 x 2.5 cm, blanquinosa, amb superfície externa irregular amb formació de costra central

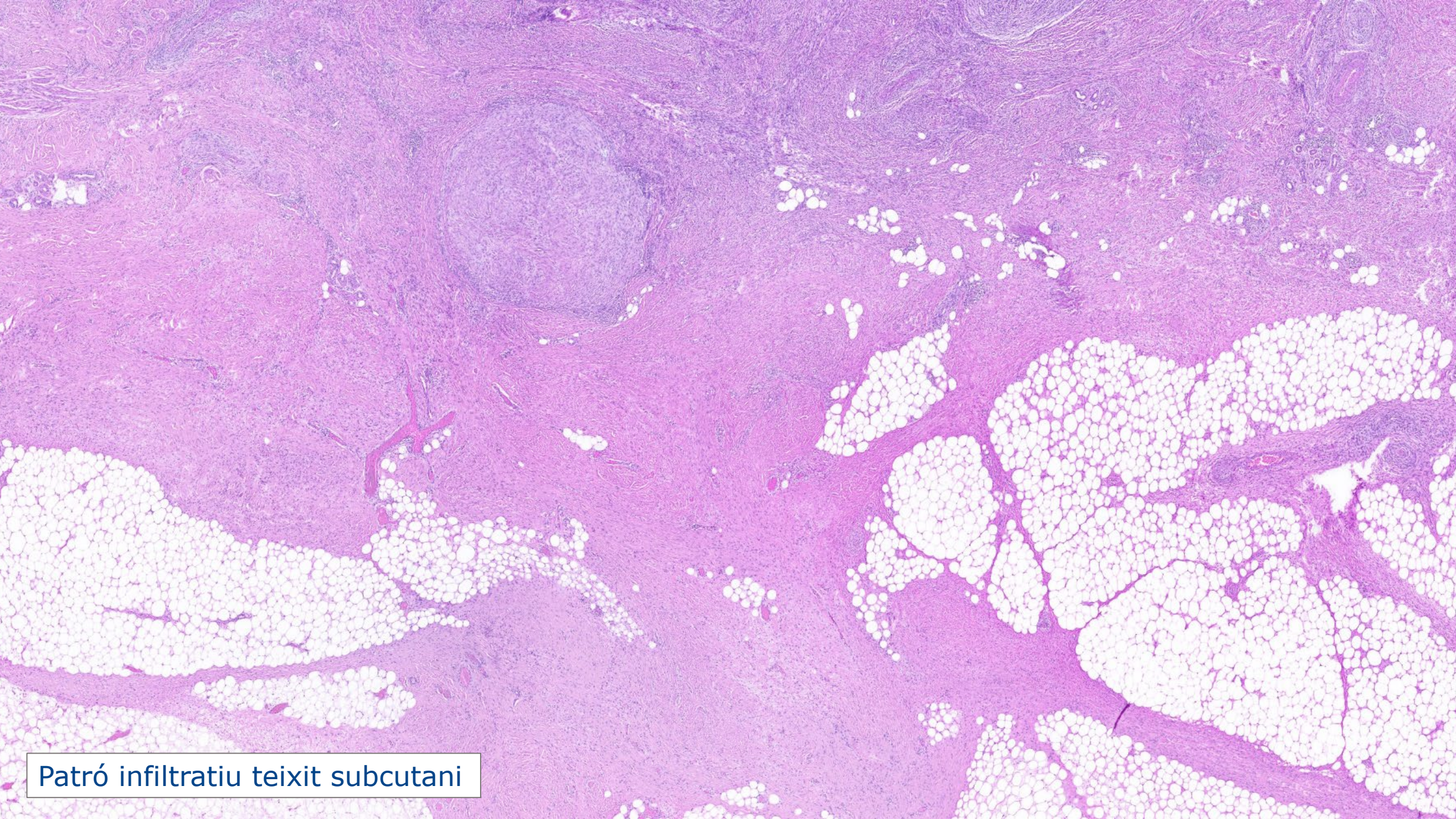


Seccions seriades sagitals:

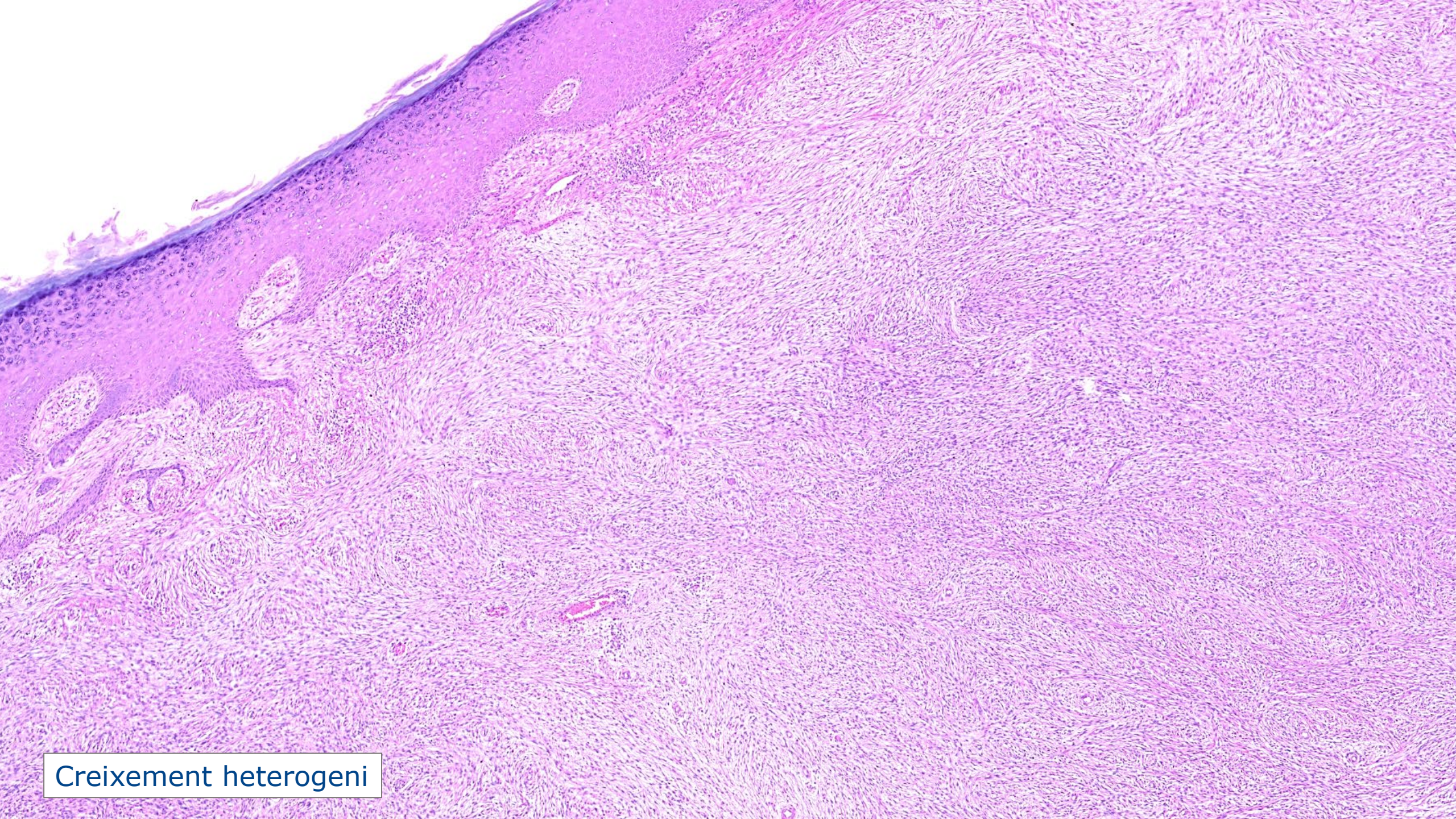
Lesió discretament mal delimitada amb un gruix d'1.8 cm, color blanquinós i consistència elàstica

La resta del parènquima: teixit adipós de color groguenc i consistència tova

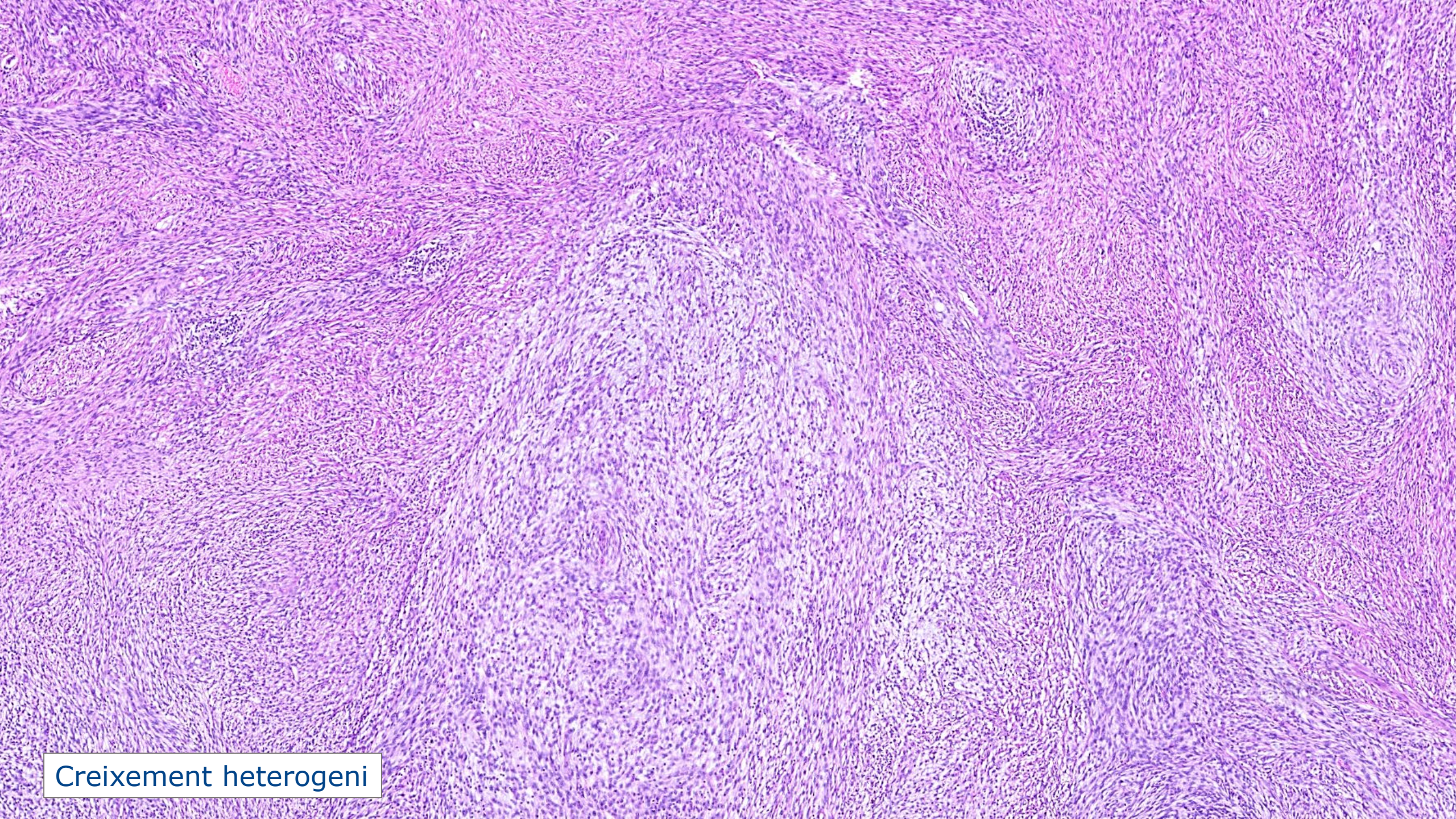




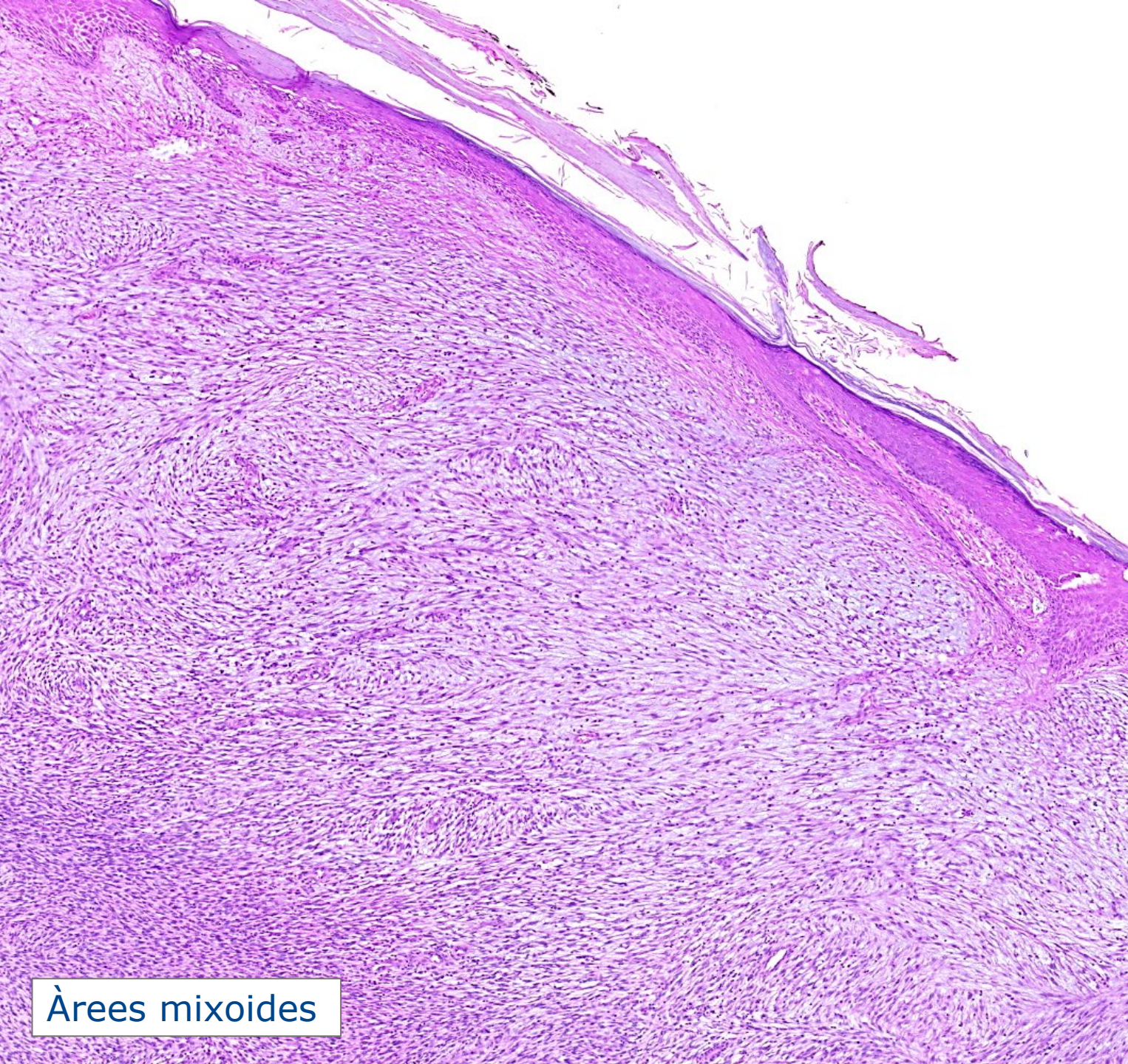
Patr6 infiltratiu teixit subcutani



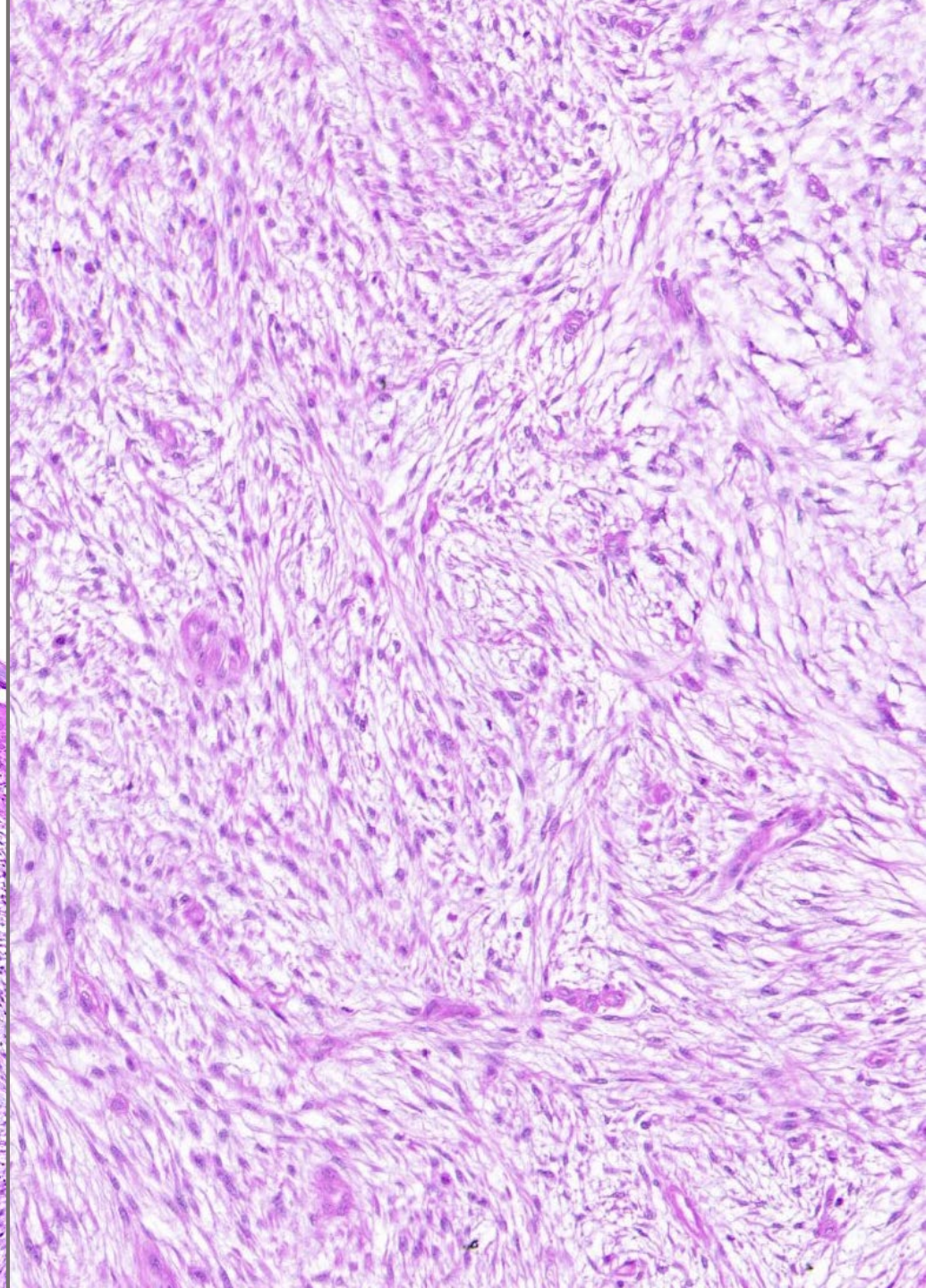
Creixement heterogeni

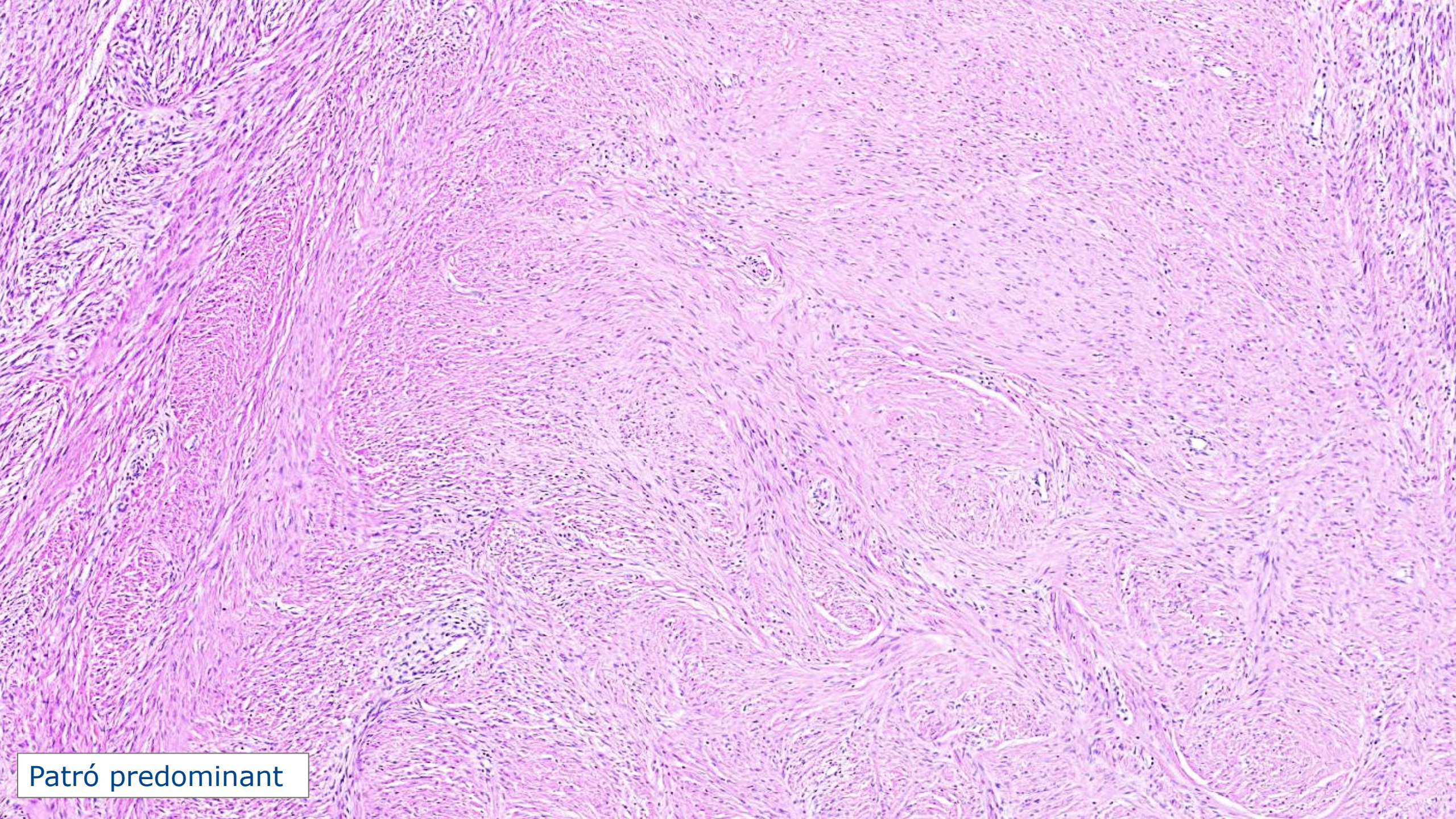


Creixement heterogeni

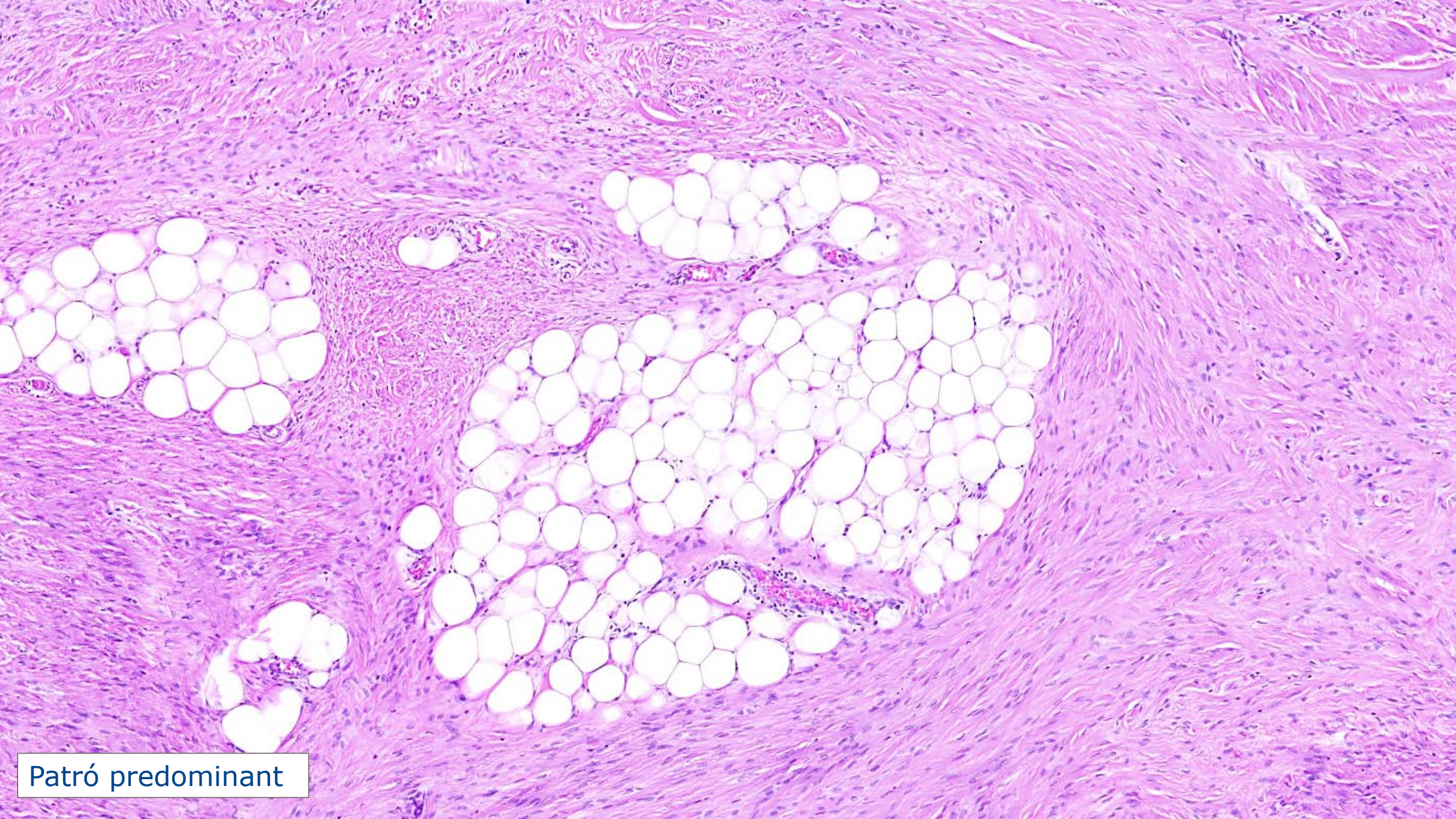


Àrees mixoides

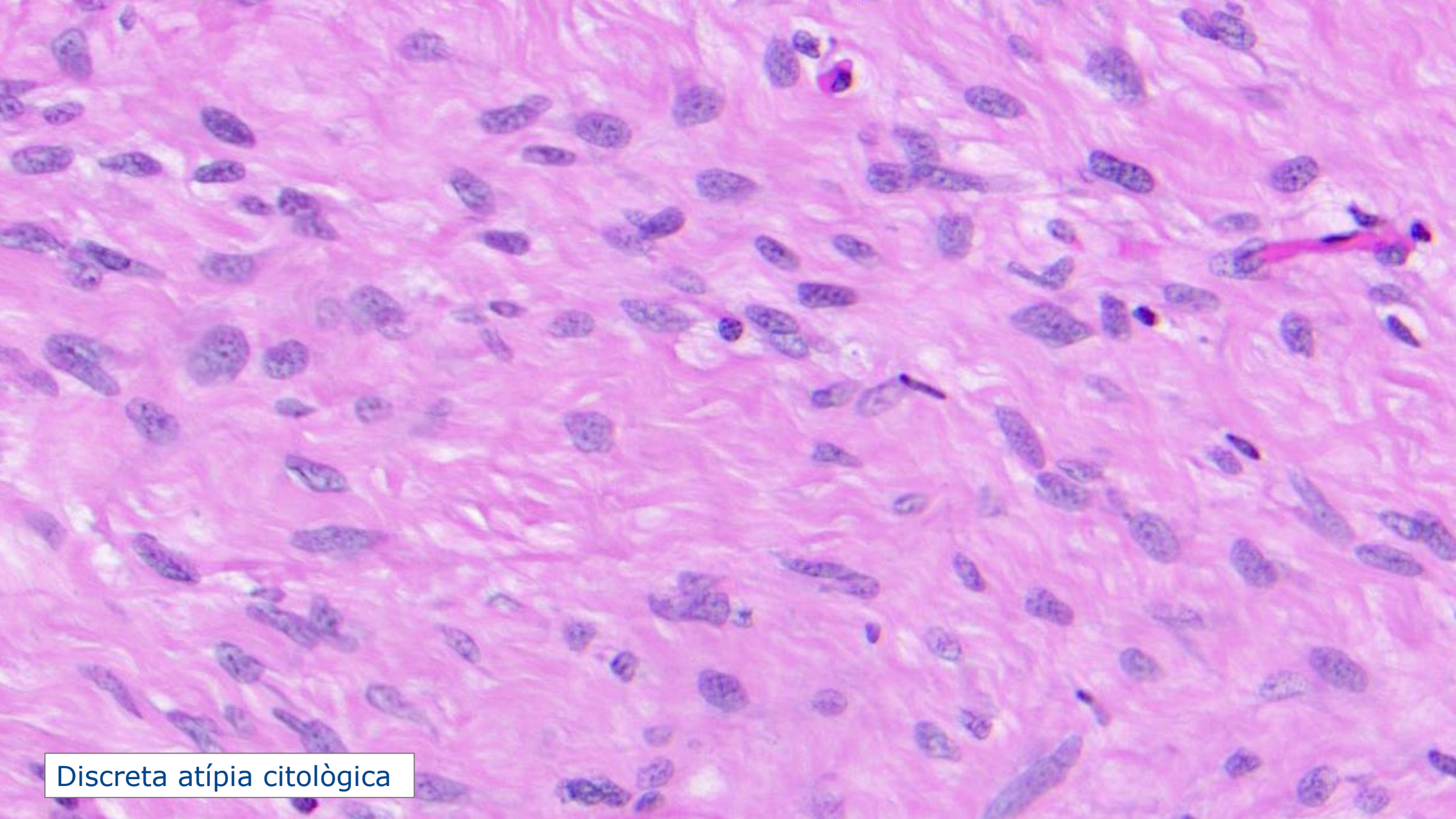




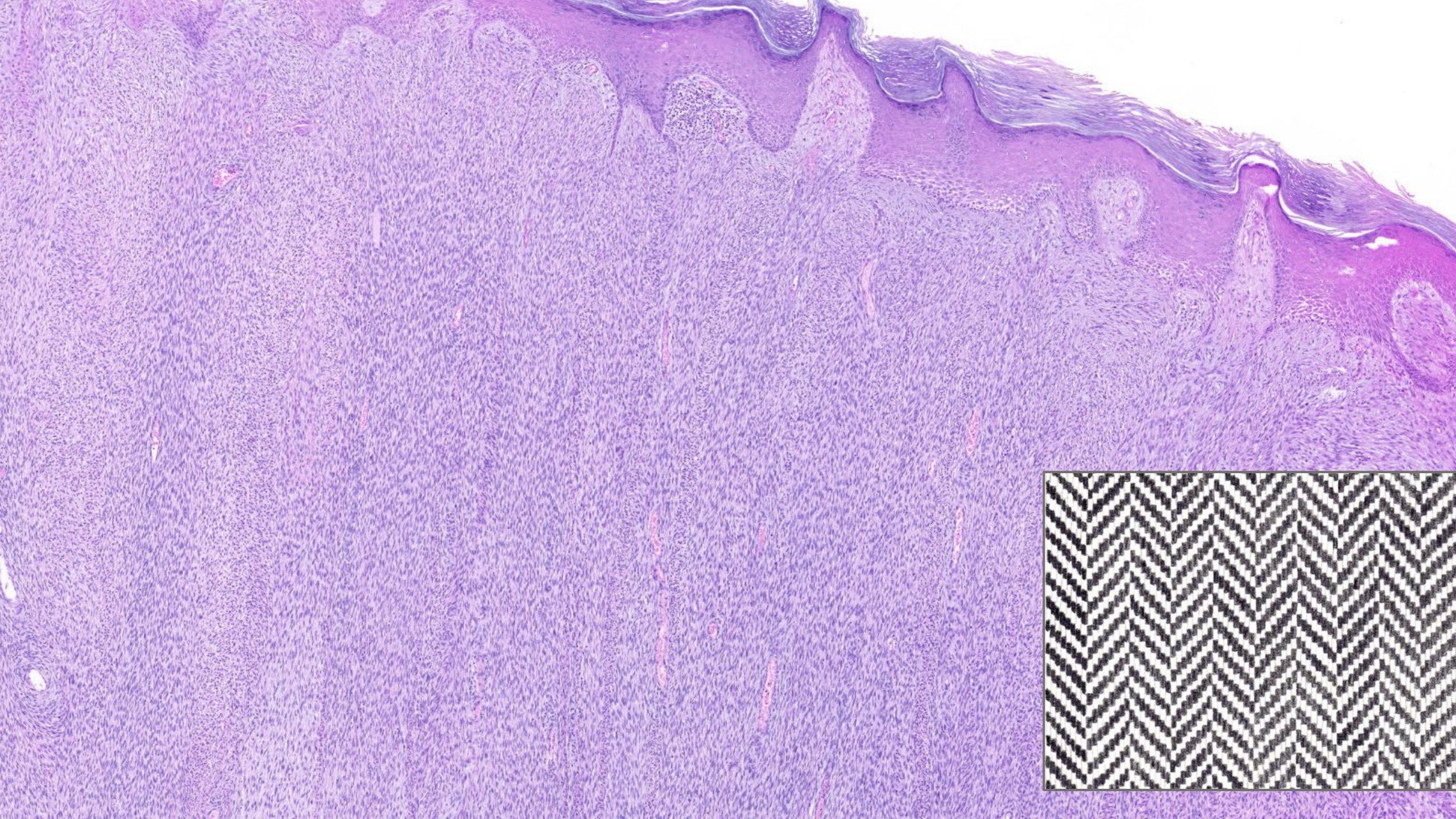
Patr6 predominant

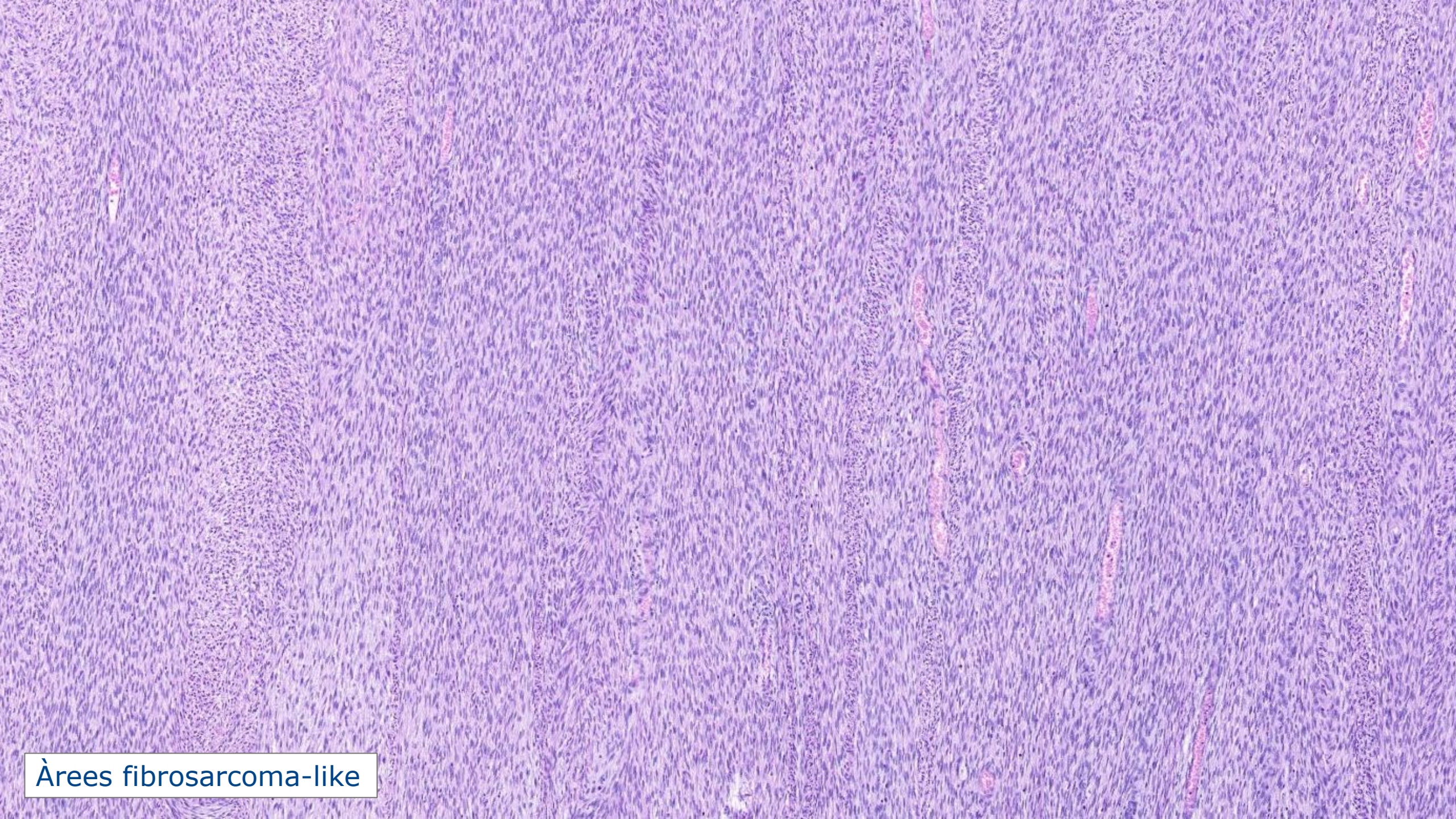


Patr6 predominant

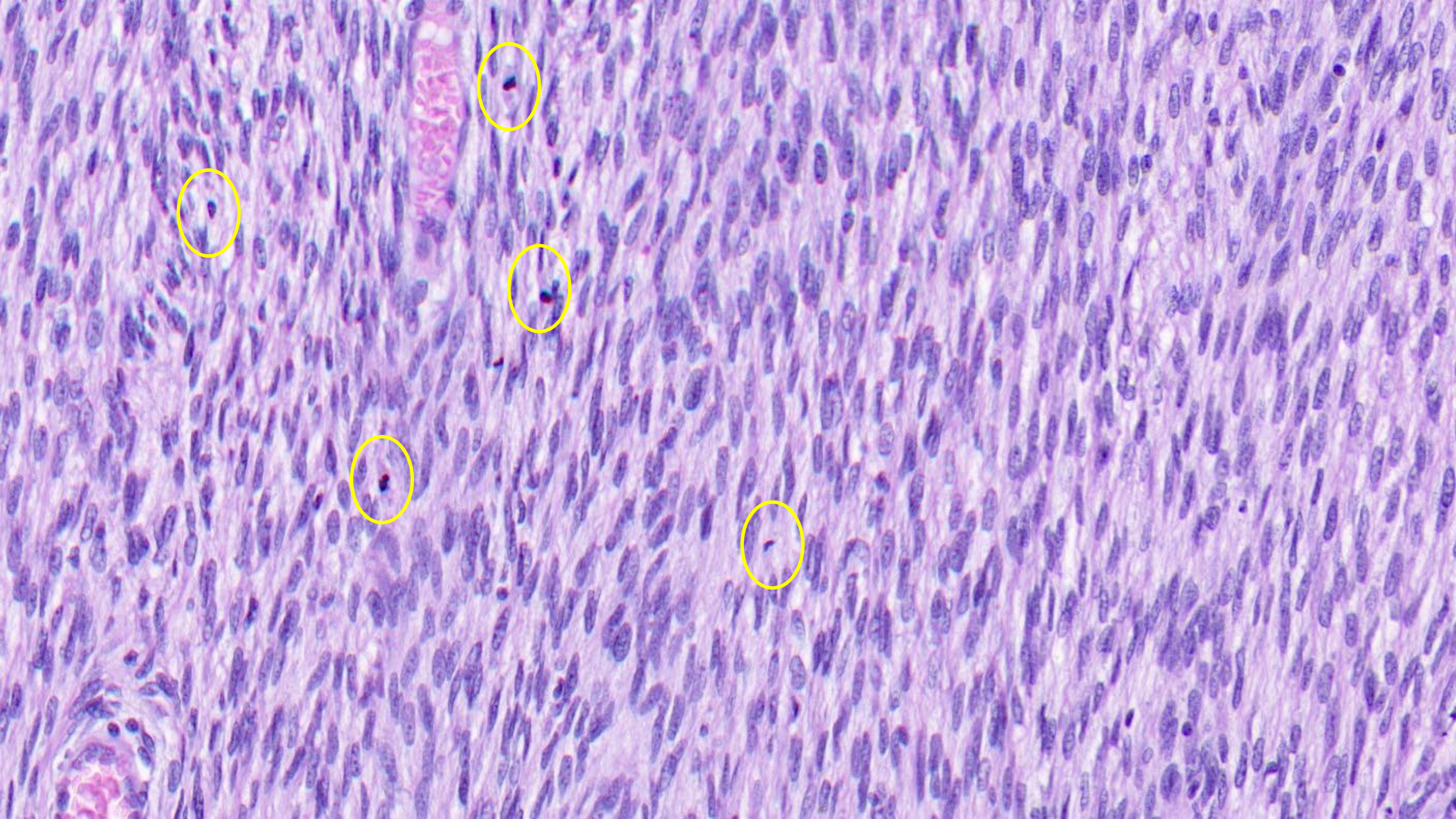


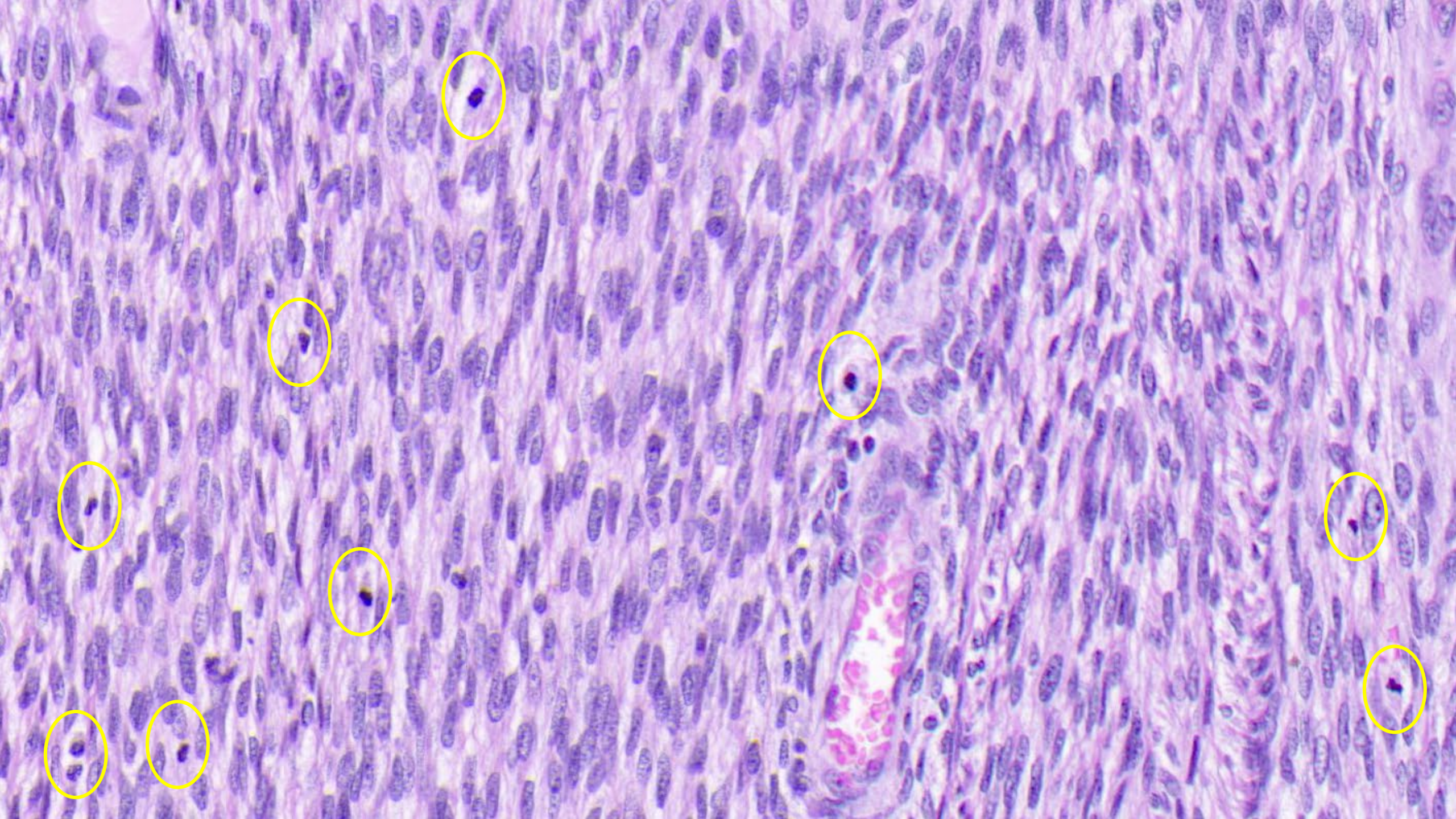
Discreta atípia citològica





Àrees fibrosarcoma-like





Diagnòstic diferencial

DESCARTAR LESIONS NO MESENQUIMALS

- Carcinoma escamós fusocel·lular
- Melanoma fusocel·lular

LESIONS MESENQUIMALS

LESIONS MESENQUIMALS

- Dermatofibrosarcoma protuberans

Fase fibrosarcomatosa

- Neoplàsia fusocel·lular amb reordenament de NTRK

Població pediàtrica/adults joves

- Tumors estirpe muscular:

- Leiomiosarcoma

Atípia citològica, citologia més característica

- Menys probables:

- Tumor fibrós solitari

Relativa bona delimitació, trama vascular característica

- Tumor maligne de la beina nerviosa perifèrica

Localització profunda, història NF1, atípia citològica

LESIONS MESENQUIMALS

Neoplàsies miofibroblàstiques menys probables, però descartar:

- **Mixofibrosarcoma** (subcutis, patró més plexiforme, atípia citològica, trama vascular curvilínia)
- **Sarcoma fibromixoide de baix grau (LGFMS)** (adults joves, prof>>sup)
- **Sarcoma miofibroblàstic** (cap i coll, atípia citològica)
- **Tumor miofibroblàstic inflamatori** (molt infreq cutani, component inflamatori)
- **Fibromatosis cutània tipus desmoide** (molt infreq, monotonia morfològica)
- **Fascitis nodular intradèrmica** (antec trauma, creixement ràpid, autolimitada)
- **Fibrosarcoma tipo adult** (exclusió)

Estudi immunohistoquímic

CKAE1-AE3/CAM5.2/CK5.6	HMB45	Actina de múscul llis
	Melan-A	Desmina
	Proteïna S100	β -catenina
	SOX10	ALK
		CD34
		MUC4
		EMA
		CD68
		CD99
		Vimentina

NEGATIVUS

SOX10

HMB45, melan-A

**Actina de múscul
lis, desmina**

ALK

**CKAE1-AE3/
CAM5.2/CK5.6**

MUC4

EMA

CD68

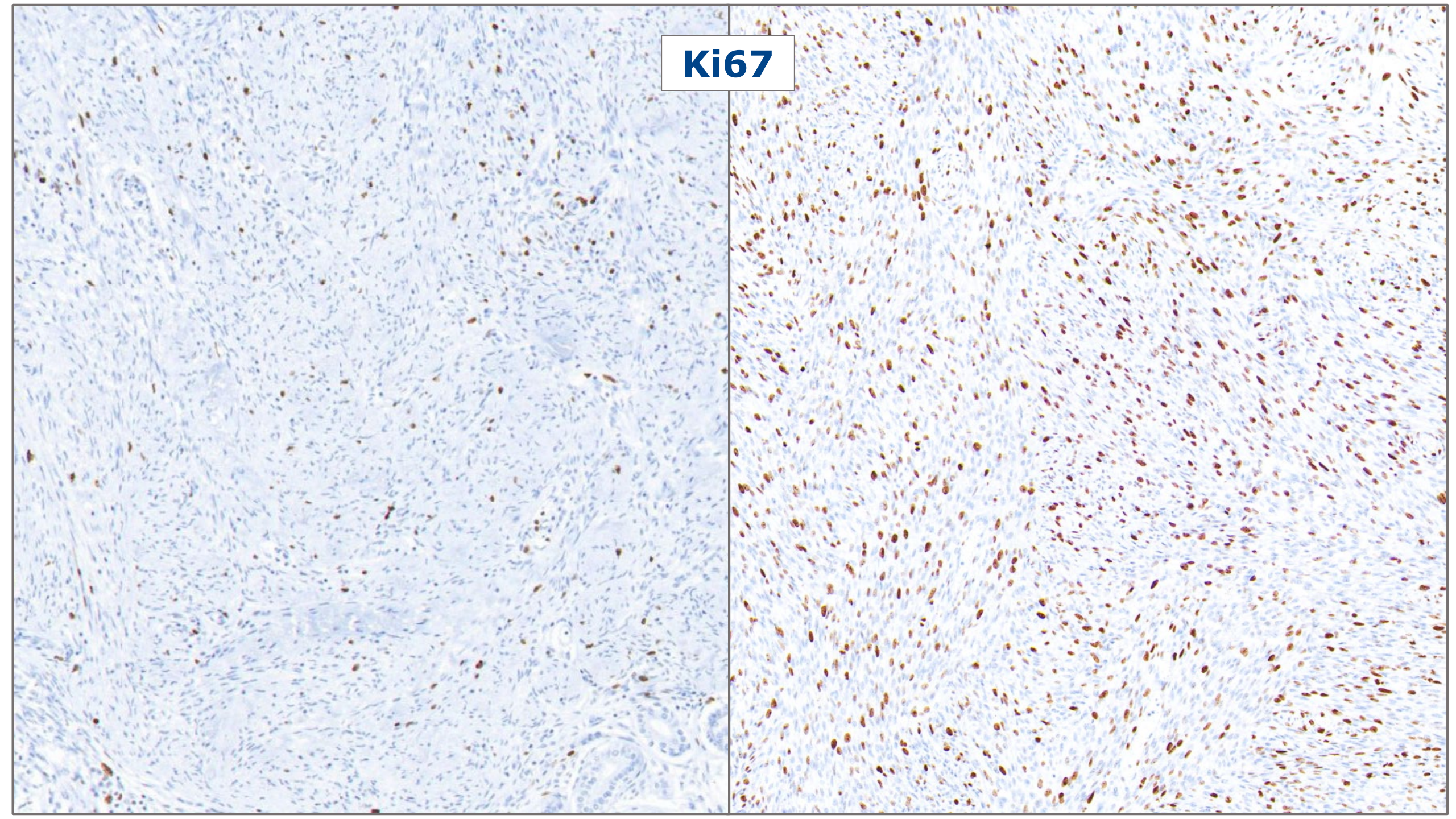
β-catenina

CD99

CD34

S100

Ki67



Diagnòstic

- **PROLIFERACIÓ FUSOCEL·LULAR** INFILTRANT
EXTENSAMENT DERMIS I TEIXIT SUBCUTANI AMB LLEU/
MODERADA ATÍPIA CITOLOÒGICA (GRAU HISTOLÒGIC FNCLCC:
2) I **EXPRESSIÓ FOCAL DE PROTEÏNA S100 I CD34**

El diagnòstic diferencial es planteja amb **dermatofibrosarcoma protuberans**, tot i que l'expressió de Proteïna S-100 hi aniria en contra

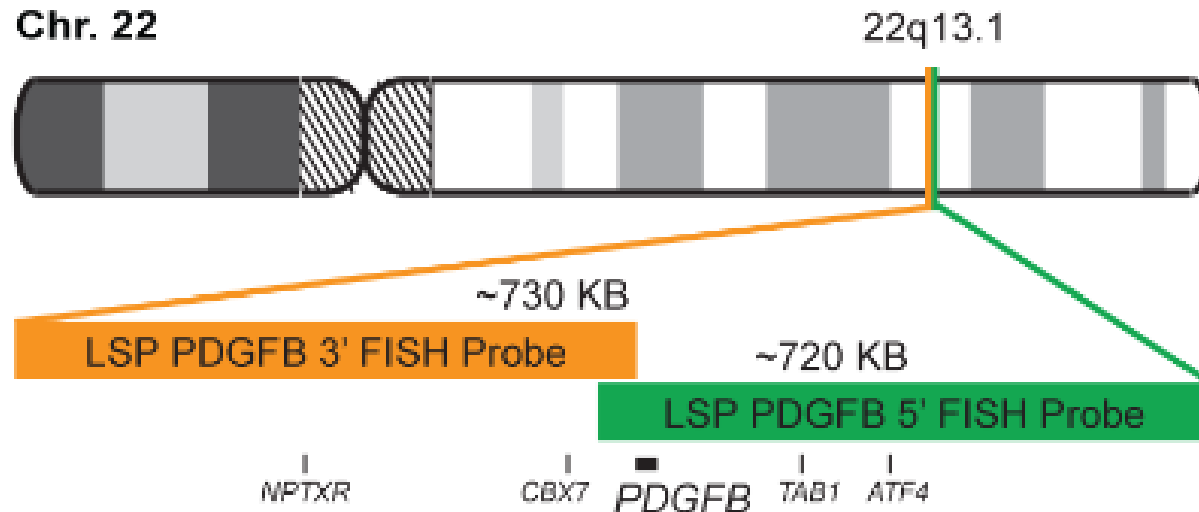
S'envia el cas a consulta a Hospital Universitari Vall d'Hebron:

→status *PDGFB*

DFSP → *COL1A1-PDGFB* / t(17;22)(q22;q13)

→descartar altres tumors molt infreqüents com el tumor fusocel·lular amb reordenament NTRK (tumor neural tipus lipofibromatosi)

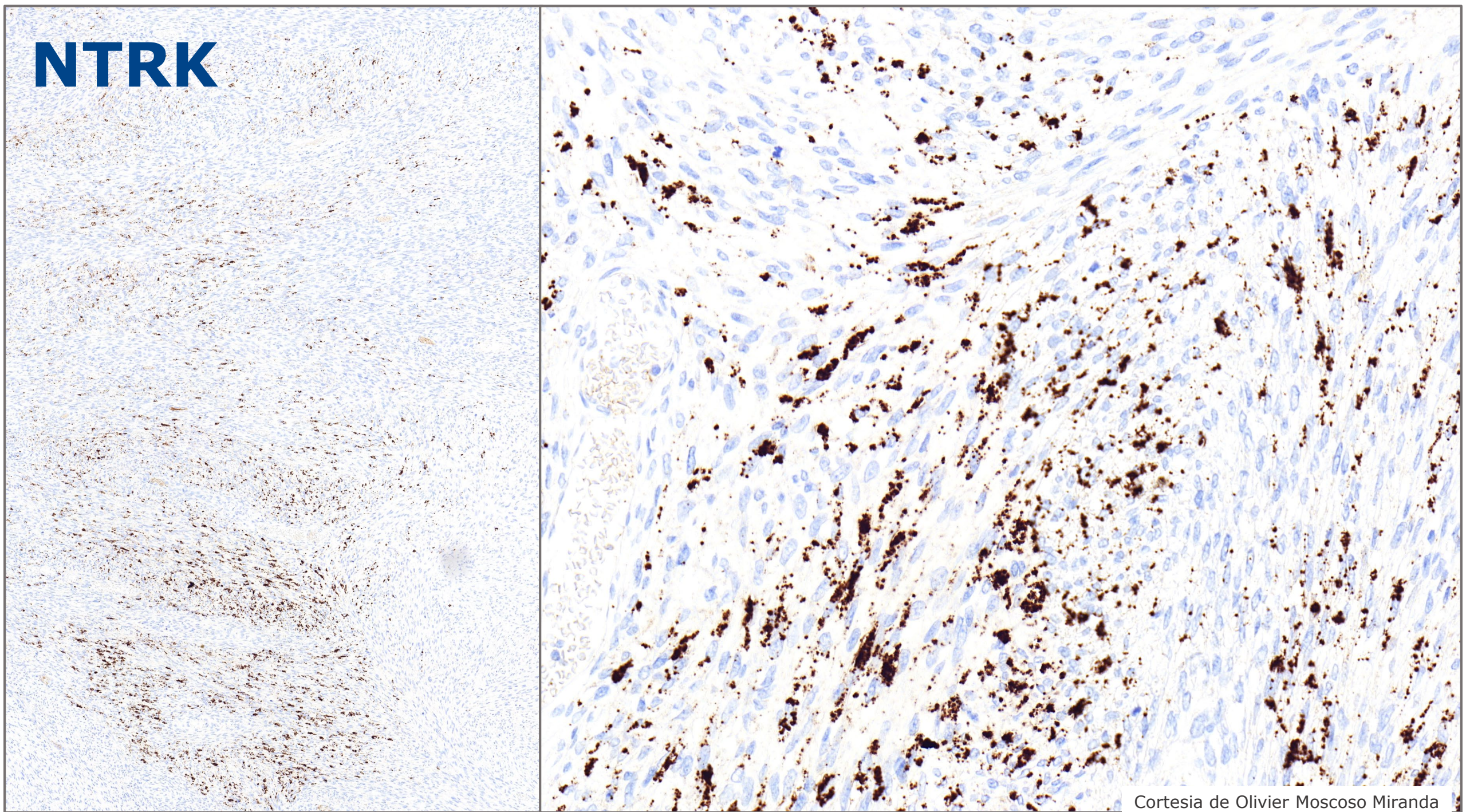
Status *PDGFB* t(17;22) (FISH break-apart)



NO REORDENAT

s'amplia panell d'immunohistoquímica

NTRK



NGS *Archer FusionPlex Expanded Sarcoma kit*

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, BCOR, BRAF, CSF1, EGFR, CTNNB1, ERG, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOS, FOSB, MDM2, MET, MGEA5, MYOD1, NR4A3, **NTRK1**, **NTRK2**, NUTM1, PAX3, PHF1, PRKCB, RAF1, RET, YAP1

Absència de fusions gèniques detectades

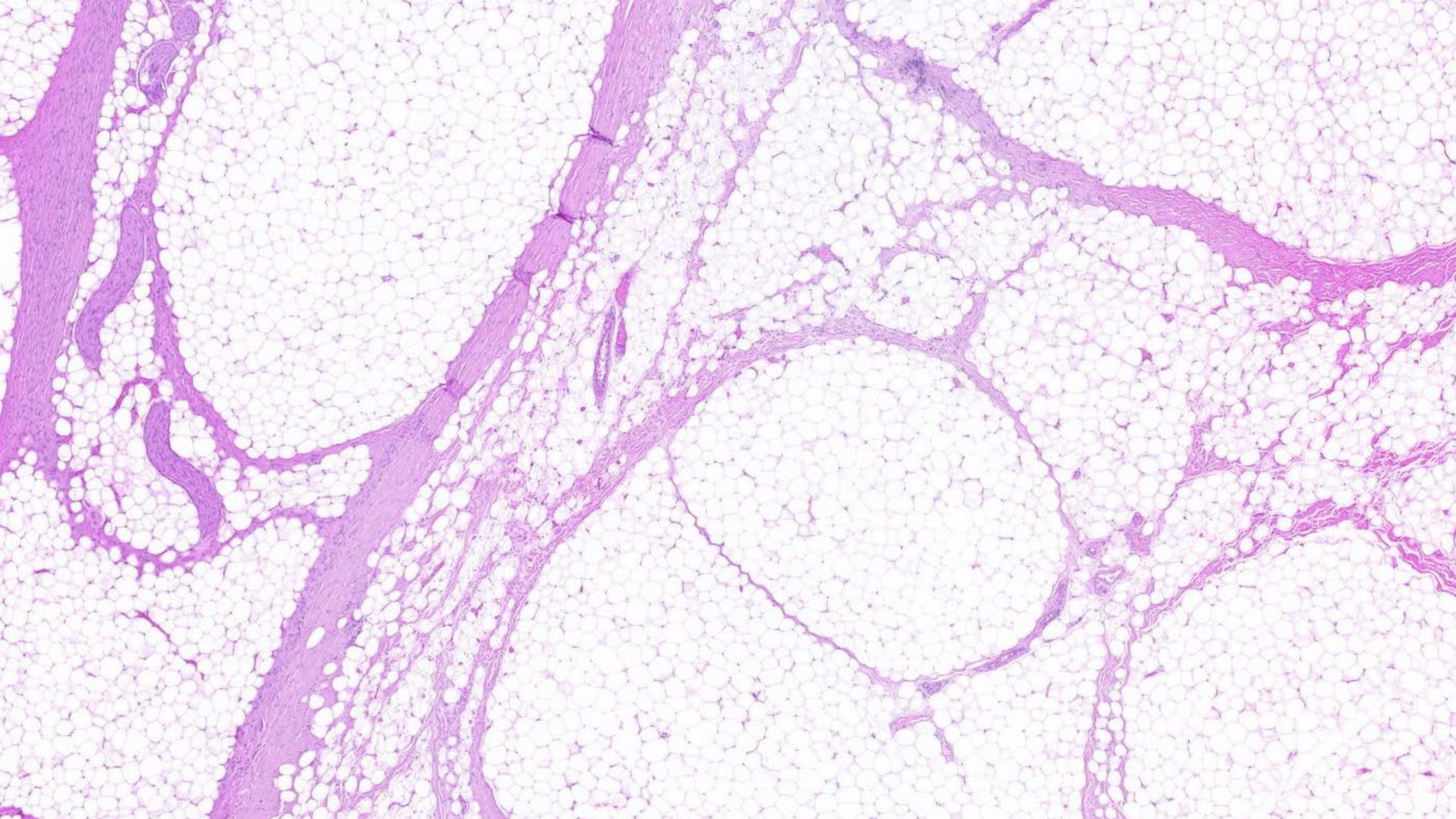
Diagnòstic

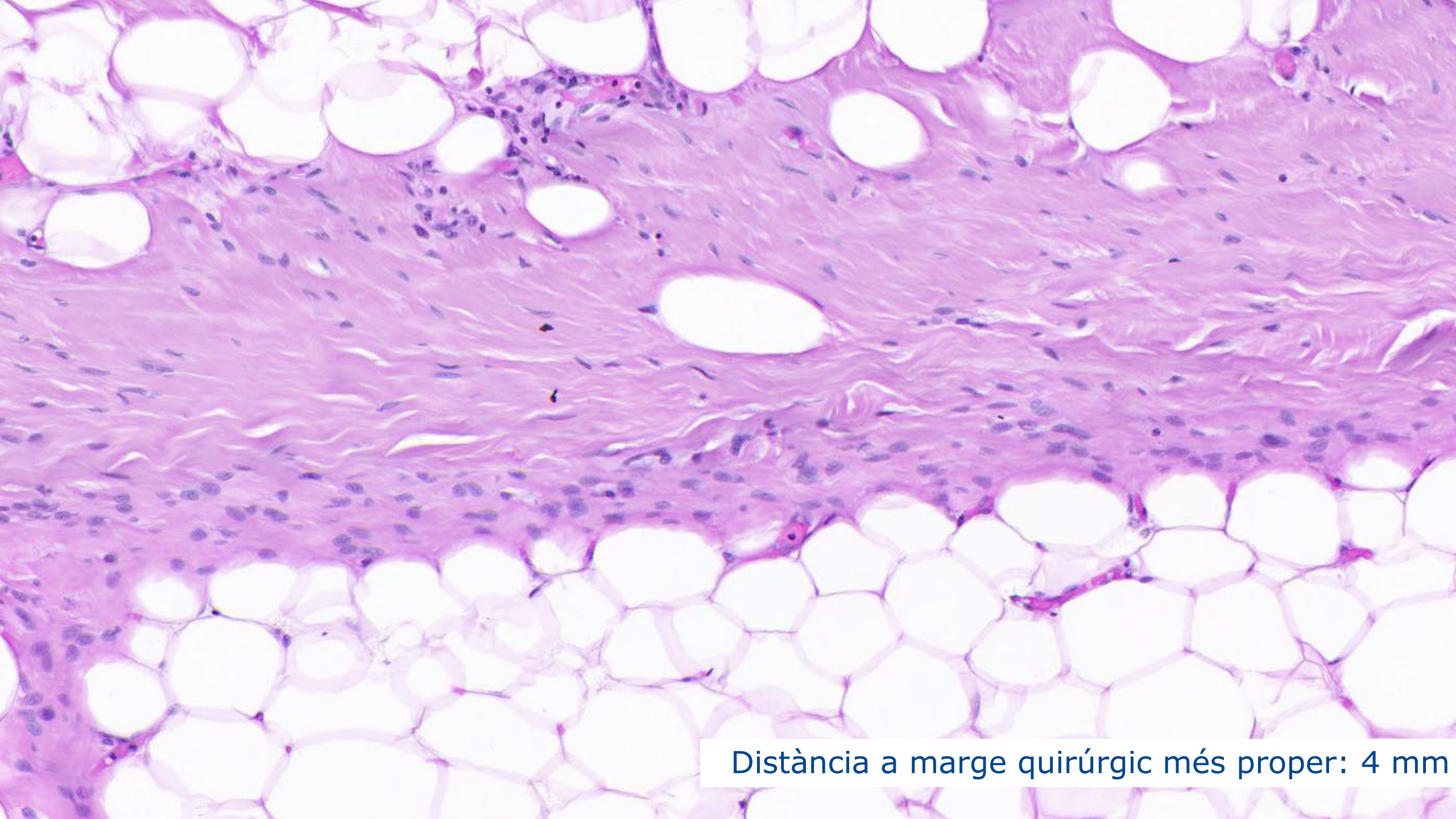
- LESIÓ FUSOCEL·LULAR SUPERFICIAL INFILTRATIVA AMB CANVIS MORFOLÒGICS E IMMUNOHISTOQUÍMICS QUE SUGGEREIXEN COM PRIMERA OPCIÓ DIAGNÒSTICA EL **TUMOR NEURAL TIPO LIPOFIBROMATOSIS**

- L'edat del pacient juntament amb l'absència de reordenaments gènics (Sarcoma FusionPlex, Archer) són característiques poc comuns en aquests tumors
- El principal diagnòstic diferencial es planteja amb el dermatofibrosarcoma protuberans per al qual no es troba ni la característica positivitat de CD34 ni el reordenament de *PDGFB*

Es tracta de lesions infiltratives amb potencial tendència a la recidiva local

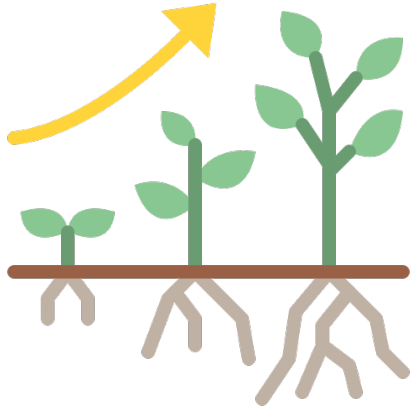
Valoració de marges quirúrgics





Distància a marge quirúrgic més proper: 4 mm

Tumor neural tipus lipofibromatosi (LPFNT)



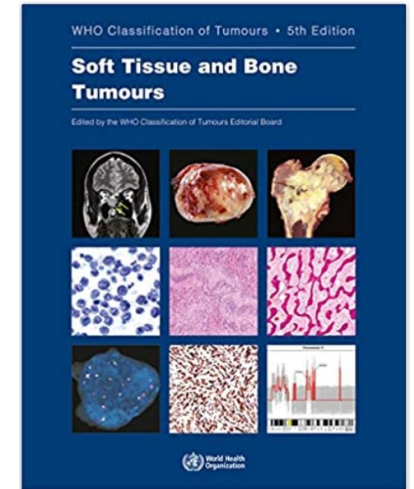
**NEOPLÀSIA
FUSOCEL·LULAR AMB
REORDENAMENT DE NTRK**

GRUP EMERGENT

EPIDEMIOLOGIA: nens i adults joves, més excepcionals en edat avançada

LOCALITZACIÓ: sup=prof, extremitats i tronc

HISTOLOGIA: **ampli espectre morfològic**



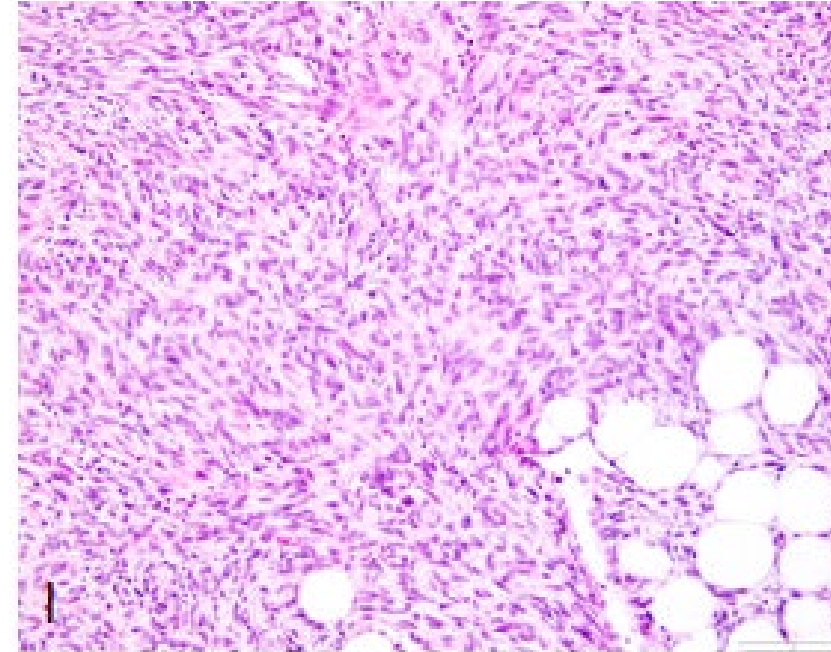
Recurrent *NTRK1* Gene Fusions Define A Novel Subset Of Locally Aggressive Lipofibromatosis-Like Neural Tumors

Narasimhan P. Agaram¹, Lei Zhang¹, Yun Shao Sung¹, Chun Liang Chen¹, Catherine T. Chung², Cristina R. Antonescu^{1,*}, and Christopher D.M. Fletcher^{3,*}

AMPLI ESPECTRE MORFOLÒGIC

Patró infiltratiu lipofibromatosi

Discreta atípia citològica
(+)CD34/S100



IHQ/GEN: **coexpressió S100/CD34, pan-TRK (+), SOX10 (-)**
Reordenament d'*NTRK1* (10/14 casos, 71%), 1 *ALK*, 1 *ROS1*

Tumors fusocel·lulars amb fusió de quinases

- A més dels LPFNT, tumors de parts toves amb morfologies semblants a fibrosarcoma infantil o MPNST amb coexpressió de CD34/S100 amb fusió de *NTRK1* i altres quinases→

ESPECTRE MORFOLÒGIC

NTRK1/2/3, RAF1, BRAF, RET, MET

- No establert encara la **correlació morfologia-event genètic** ni la freqüència de tumors amb diferents patró

NTRK1 → patró LPFNT

- La **coexpressió de CD34/S100 pot ser focal o inclús negativa** → petites biòpsies!

Antonescu et al. *Am J Surg Pathol*, 2019

Flucke et al. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017

Suurmeijer et al. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019

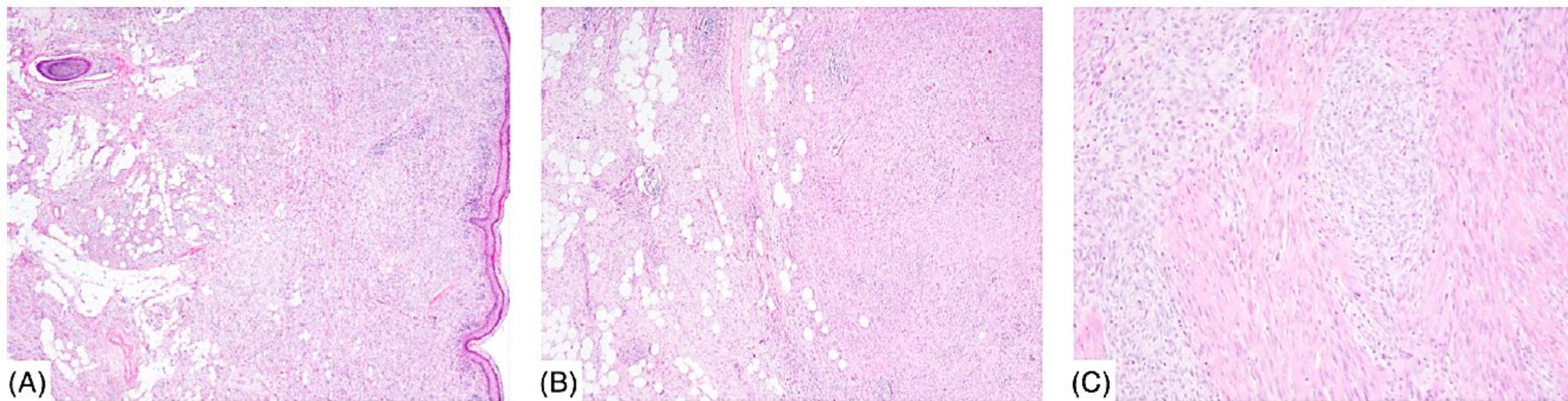
Suurmeijer et al. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018

Kao et al. *Genes Chromosomes Cancer*, 2020

Soft tissue tumors characterized by a wide spectrum of kinase fusions share a lipofibromatosis-like neural tumor pattern

Yu-Chien Kao^{1,2}, Albert J. H. Suurmeijer³, Pedram Argani⁴, Brendan C. Dickson⁵, Lei Zhang⁶, Yun-Shao Sung⁶, Narasimhan P Agaram⁶, Christopher D. M. Fletcher⁷, Cristina R. Antonescu⁶

Casos híbrids (patrons LPFNT + sòlid)



Nomenclatura?

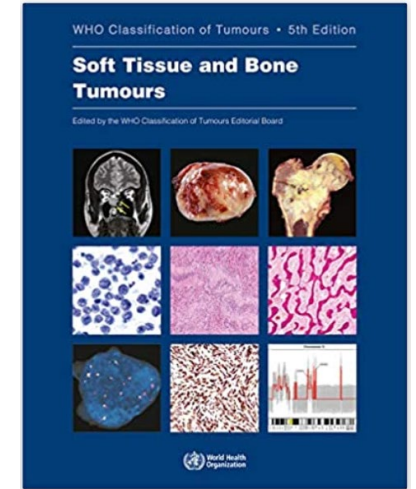
Segons morfologia? (patró LPFNT...)

Segons fusió de quinasa? (tumor amb fusió d'*NTRK*)

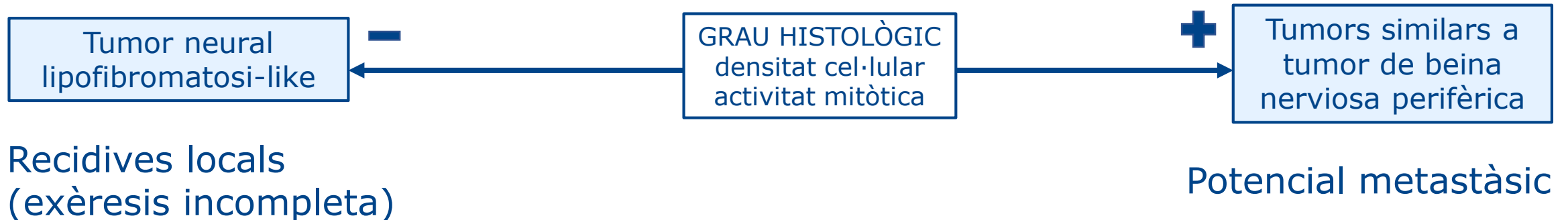
Tumor neural tipus lipofibromatosi (LPFNT)

TRACTAMENT: cirurgia, marges?

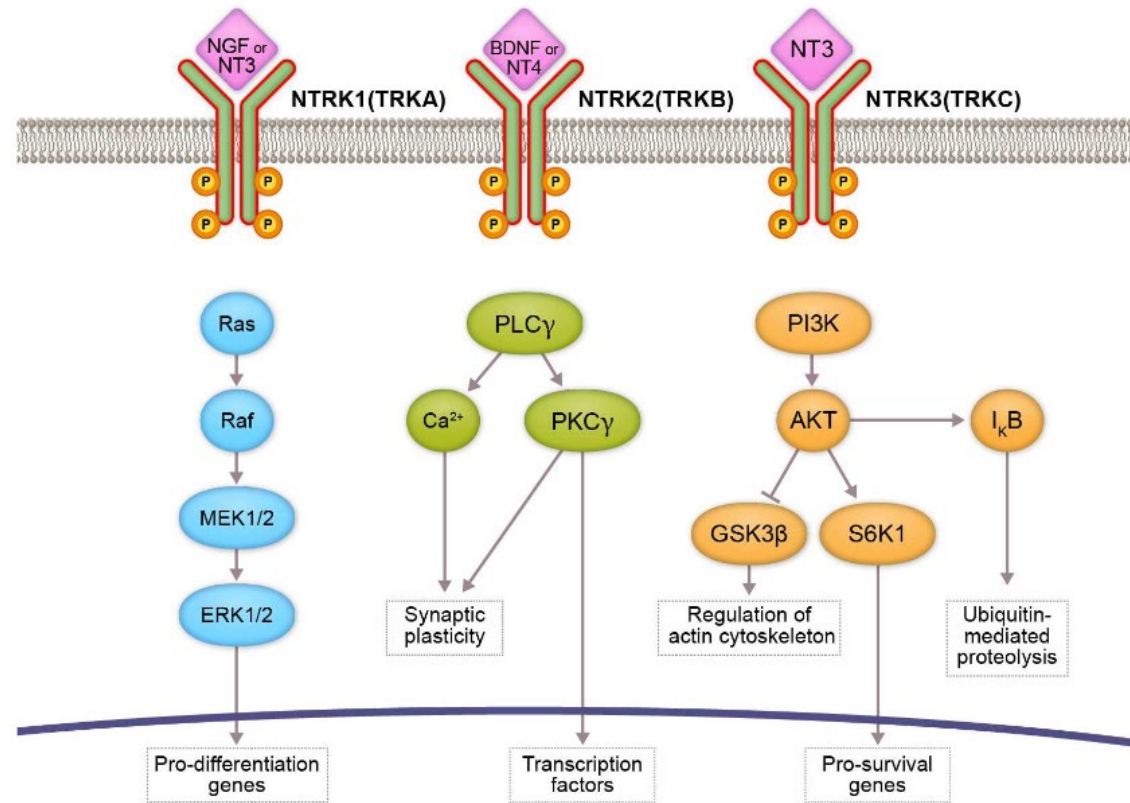
- Es recomana extirpació completa amb marges i seguiment clínic estret
- No consens sobre marges de seguretat
- Si no ressecables → teràpia dirigida mitjançant inhibidors tirosin-quinasa



PRONÒSTIC: segons grau histològic



NTRK



activació oncogènica del receptor quinasa de la tropomiosina (TRK-A, TRK-B, TRK-C)

NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy

Emiliano Cocco¹, Maurizio Scaltriti^{1,2}, and Alexander Drilon^{3,4,*}

Eficàcia del tractament (entrectinib, larotrectinib) en tumors amb reordenament d'**NTRK** (resposta >75%) en **qualsevol edat o tipus histològic tumoral**

Immunohistoquímica pan-TRK en tumors mesenquimales

TABLE 1. Summary of Immunohistochemical Staining for pan-TRK

Tumor Type	Total Cases	Diffuse Pan-TRK Positive (%)	0	1+	2+	3+	4+
Infantile fibrosarcoma	15	14 (93)	0	1	0	4	10
Lipofibromatosis-like neural tumor	5	5 (100)	0	0	0	1	4
Other pediatric spindle cell tumors and mimics	190	16 (8)	137	29	8	7	9
Lipofibromatosis	5	0 (0)	5	0	0	0	0
Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy	10	5 (50)	3	2	0	1	4
Fibrous hamartoma of infancy	15	5 (33)	2	5	3	2	3
Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans	20	3 (15)	9	4	4	3	0
Low-grade myofibroblastic sarcoma	10	1 (10)	8	1	0	0	1
Spindle-cell rhabdomyosarcoma	20	1 (5)	15	4	0	0	1
Synovial sarcoma	20	0 (0)	15	5	0	0	0
Malignant peripheral nerve sheath tumor	20	0 (0)	14	5	1	0	0
Low-grade fibromyxoid sarcoma	20	0 (0)	19	1	0	0	0
Nodular fasciitis	20	0 (0)	20	0	0	0	0
Desmoid fibromatosis, extra-abdominal	15	0 (0)	15	0	0	0	0
Myofibroma	15	1 (7)	12	2	0	1	0

0, <5%; 1+, 5-25%; 2+, 25-50%; 3+, 50-75%; 4+, 75-100%.

* Diffuse pan-TRK positivity was defined as moderate-to-strong staining in at least 50% of cells.

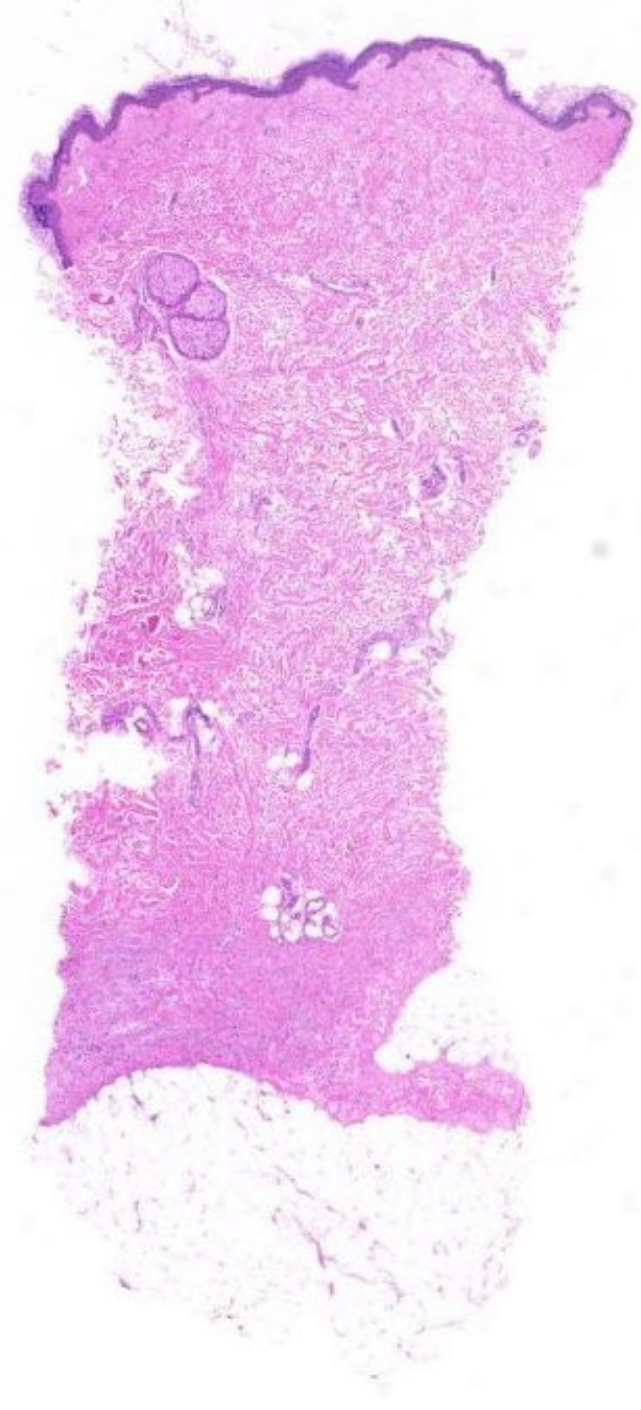
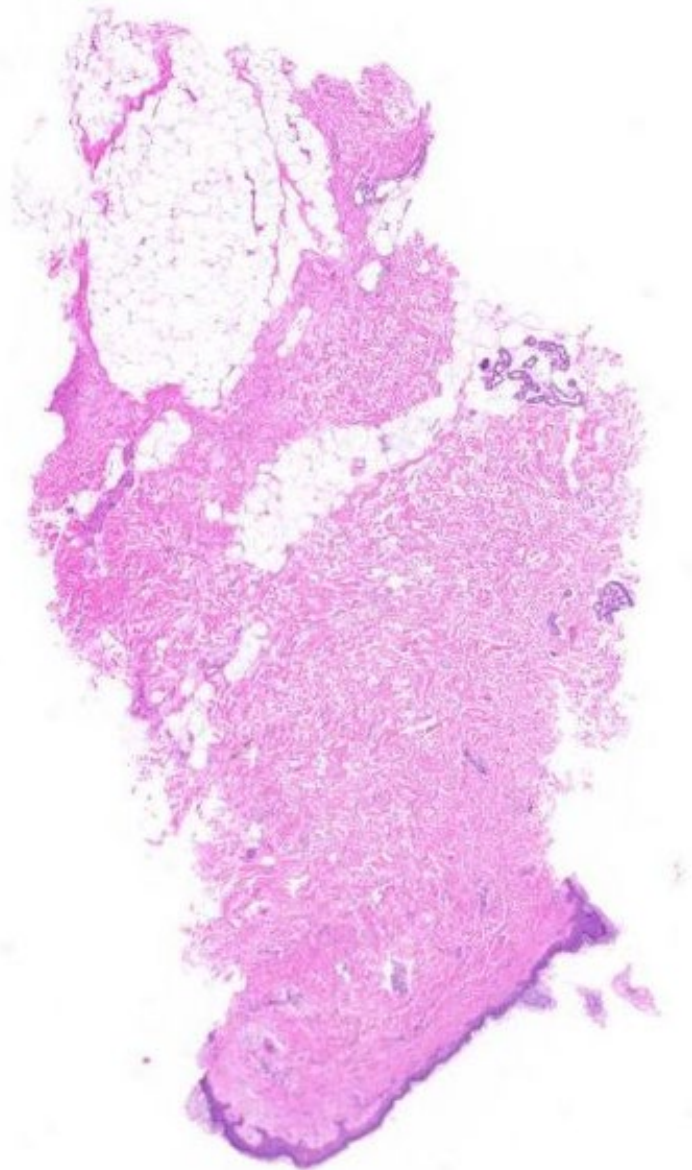
Seguiment

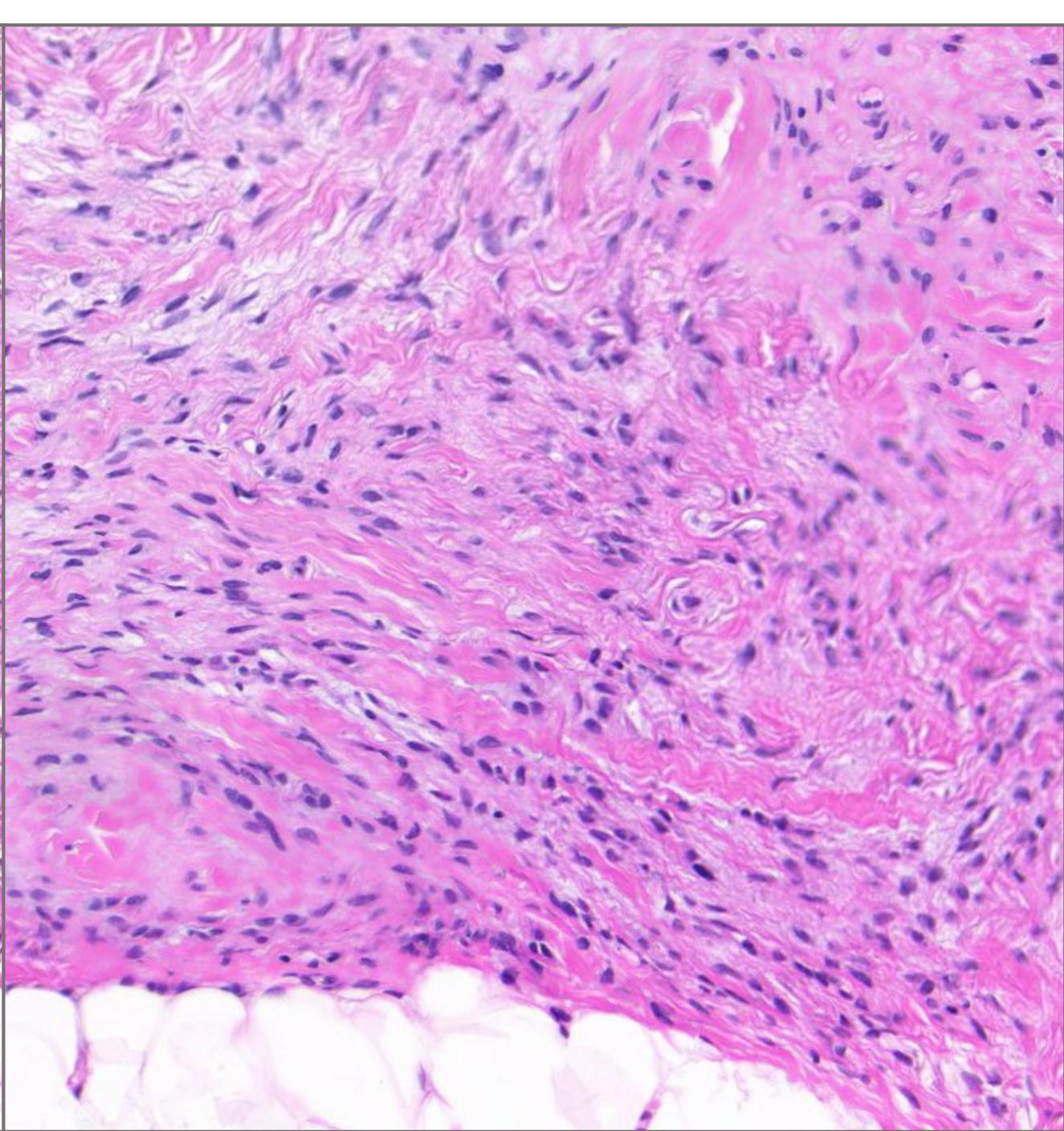
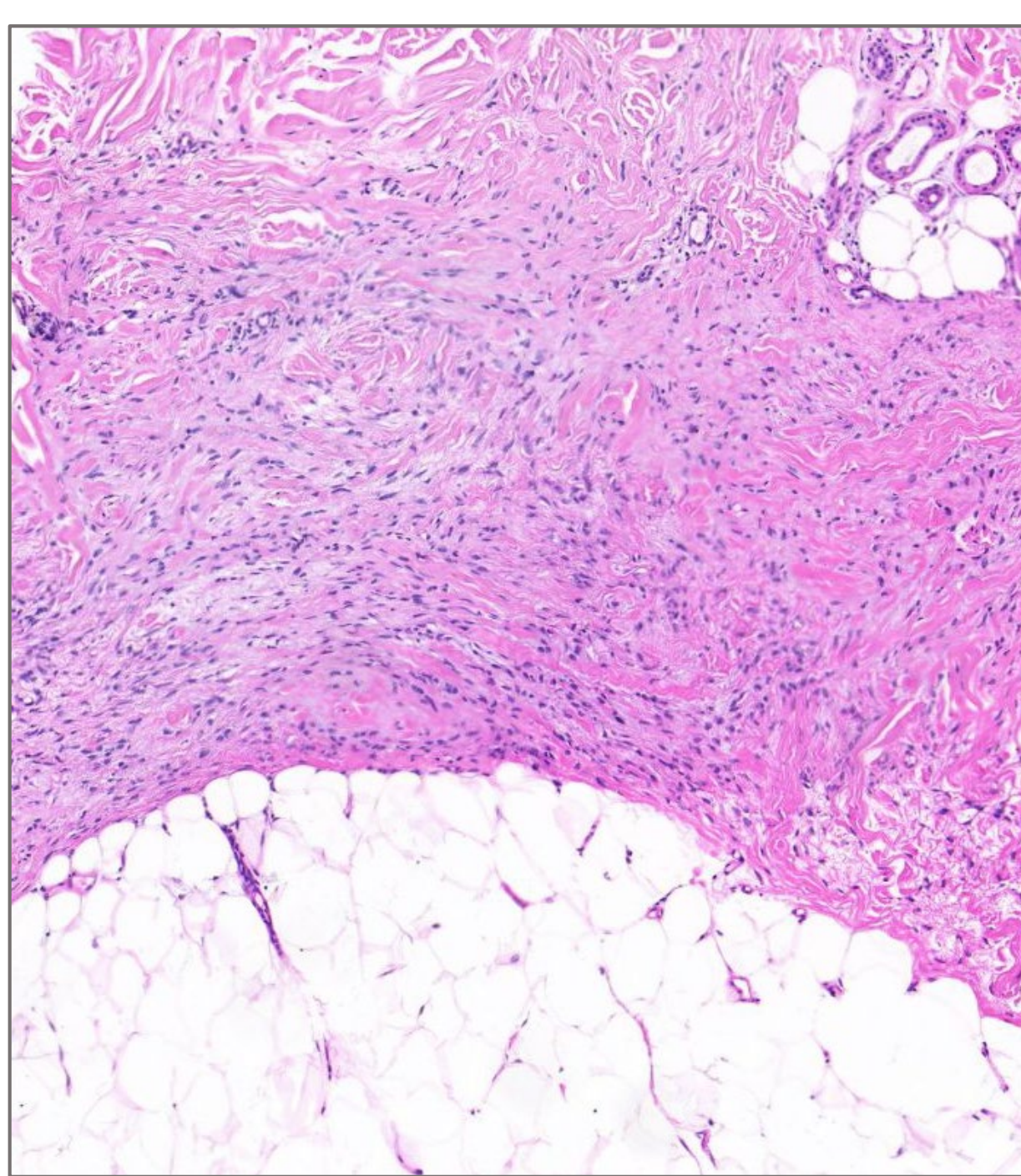
Seguiment

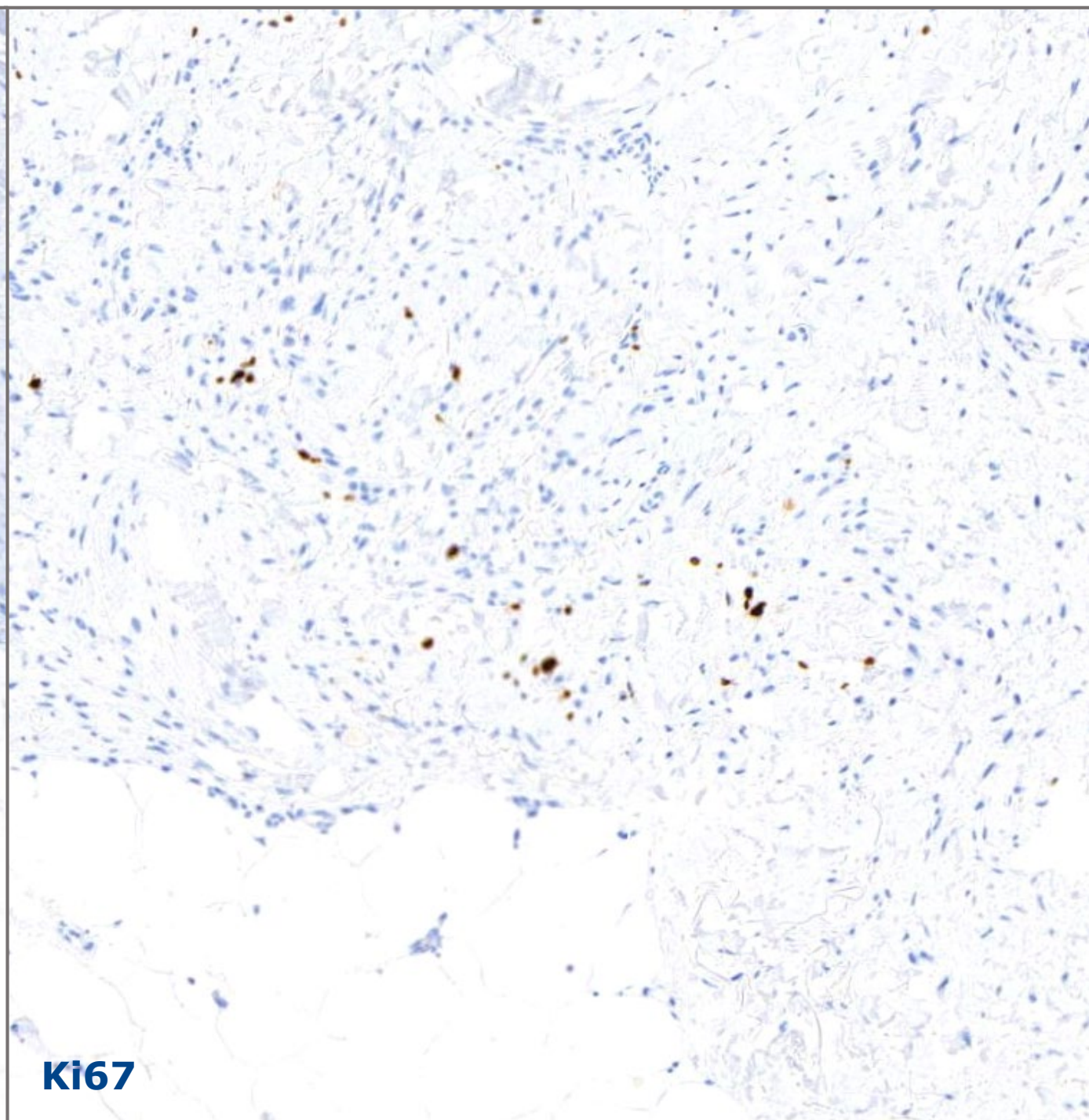
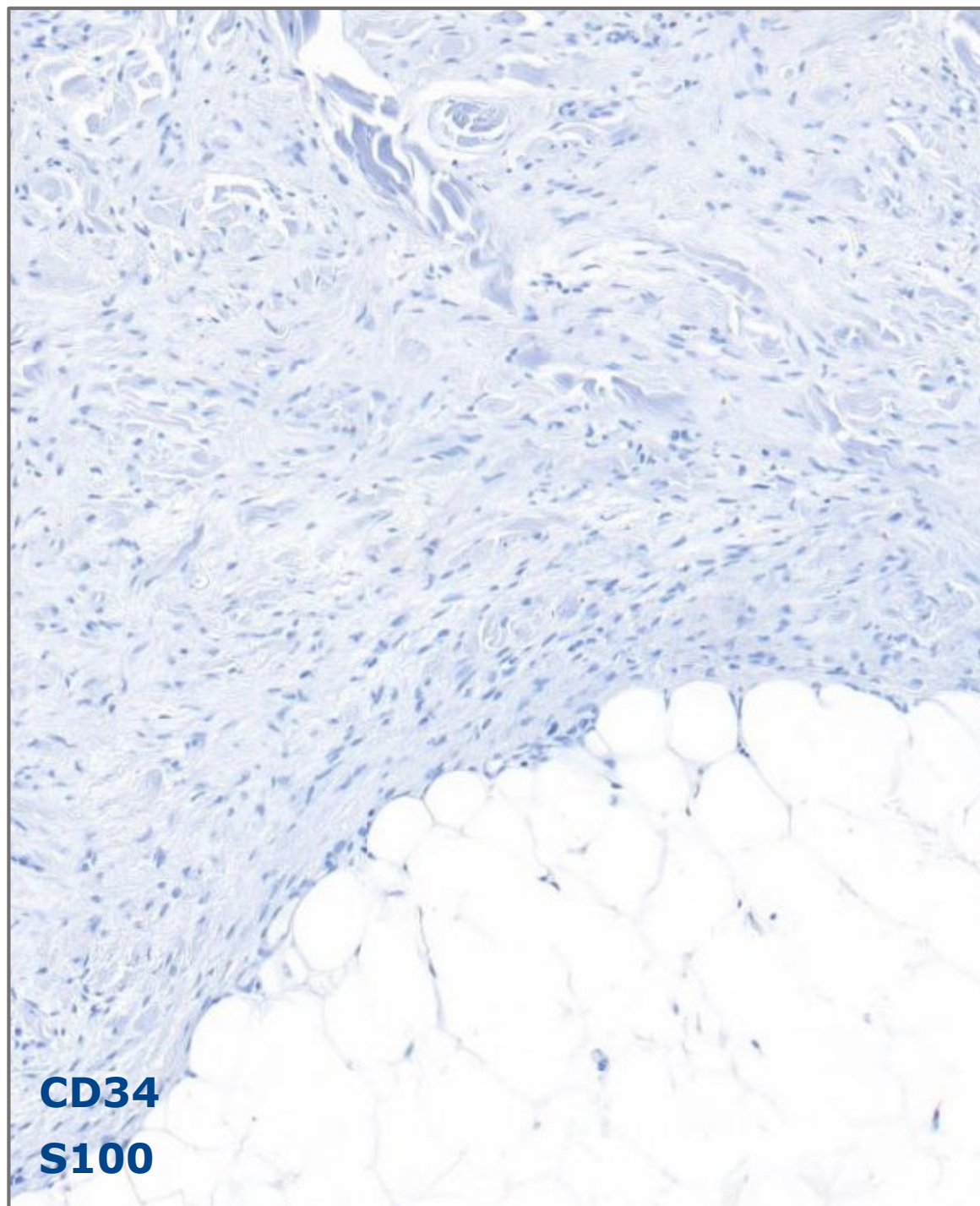
NOV '21 (9 mesos post-cirurgia)

- EF: nòdul a la zona media-externa de la cicatriu
- ECOGRAFIA: canvis en relació a mastectomia dreta, sense evidència de lesions focals
- TC tòrax i abdomen superior: no s'observen signes de disseminació
- Biòpsia punch per a descartar recidiva local

Biòpsia punch



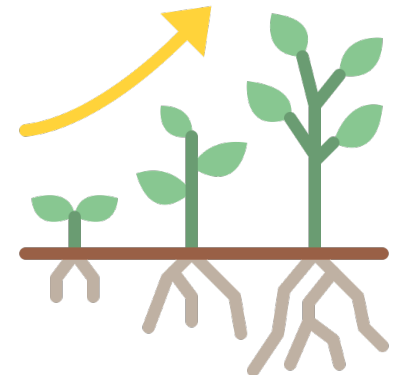




Conclusions

- Moltes entitats fusocel·lulars són difícils de classificar → avaluació descriptiva (marges, trets agressius, probable diferenciació cel·lular) amb correlació clínicopatològica per a un diagnòstic més probable
- Neoplàsia fusocel·lular, especialment en població pediàtrica i adults joves → screening pan-TRK
- La coexpressió de CD34/S100 en aquestes entitats pot ser focal o inclús negativa → repte diagnòstic en biòpsies petites, dificultat marges qx
- Neoplàsias amb reordenament de NTRK, igual que la meua especialitat...

emerging



XV CONGRÉS

de la Societat Catalana
d'Anatomia Patològica

27 i 28 de maig de 2022

Universitat de Vic Universitat Central de Catalunya



ORGANITZADORS



AMB EL SUPORT



GRÀCIES



**EQUIP TAULÍ,
GRÀCIES!!!**





