



Sociedade Brasileira de Patologia

## **Caso do mês**

### **Abril/2016 - A**

Shenia Lauanna O. Rezende Bringel  
Médica residente (R3)  
Departamento de Anatomia Patológica



**A.C. Camargo**  
Cancer Center



## História clínica

---

- Masculino, 64 anos, ex-tabagista, HIV-positivo e diabético insulino-dependente, com nódulo cervical à direita há 1 ano e crescimento progressivo há 3 meses.
- Evoluiu com lesão em lábio inferior à direita, dor local e sangramento.



# Exames de imagem

---

- Uma tomografia computadorizada mostrou extensa tumoração em topografia de mucosa jugal à direita, com extensão para pele, comissura labial e mandíbula, medindo cerca de 8 cm no maior eixo.

Foi realizada ressecção ampla da lesão,  
incluindo pele, lábio e mandíbula

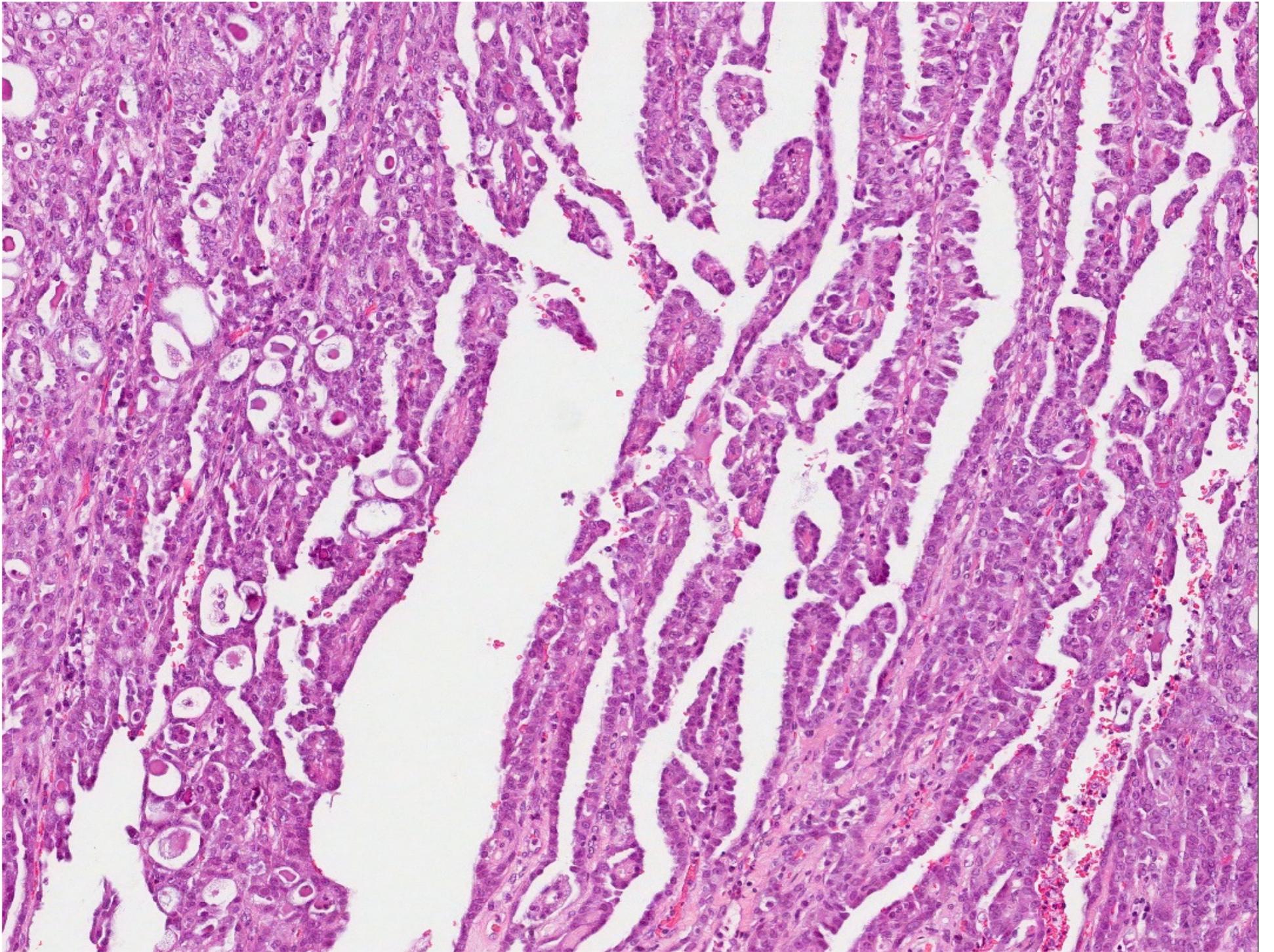
- Lesão infiltrante, ulcerada, firme e esbranquiçada
- Desde o rebordo alveolar até partes moles e pele da face
- Medindo 7,0 cm no maior eixo
- Aos cortes, a lesão é esbranquiçada, com áreas friáveis e necróticas

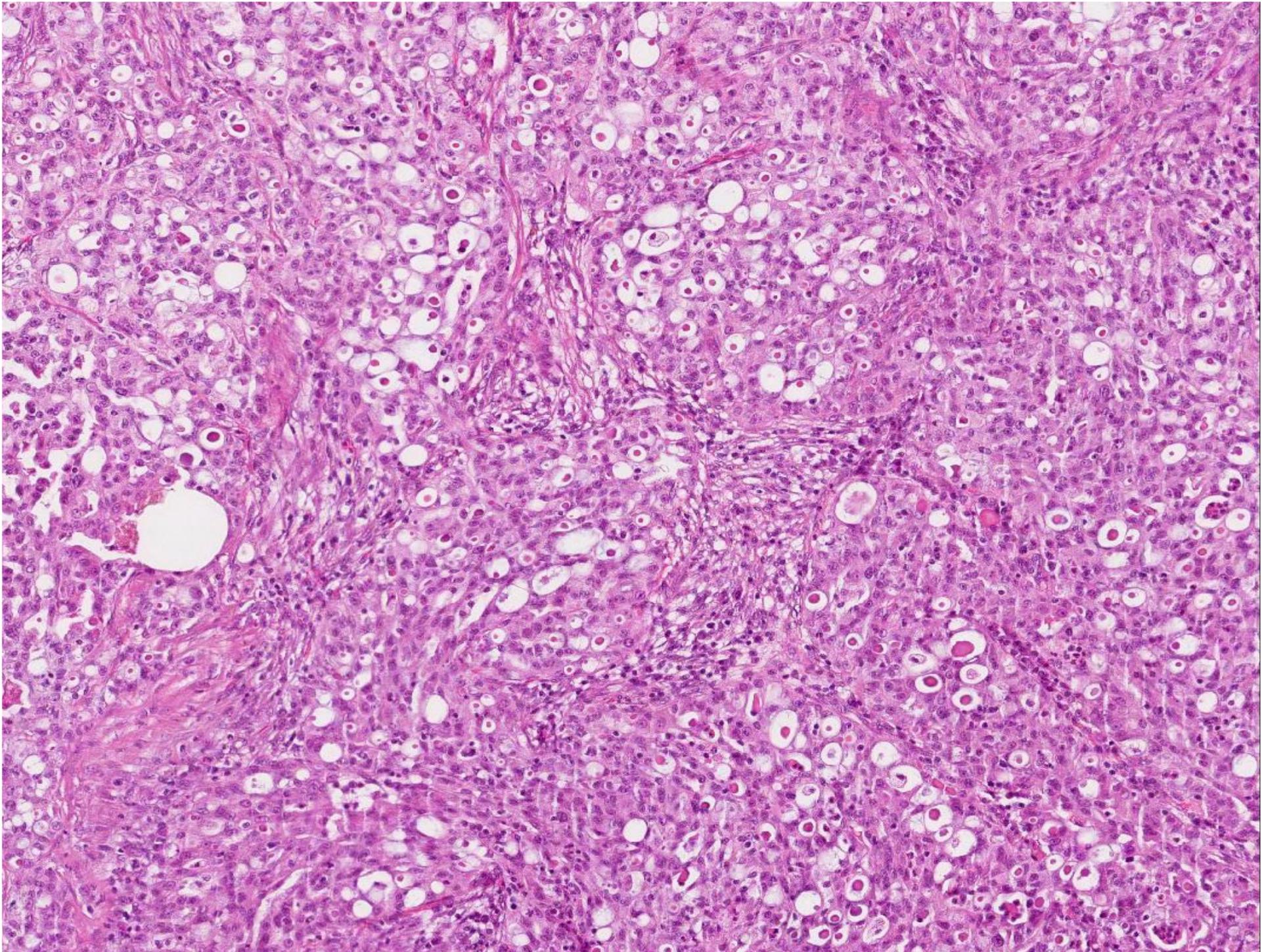


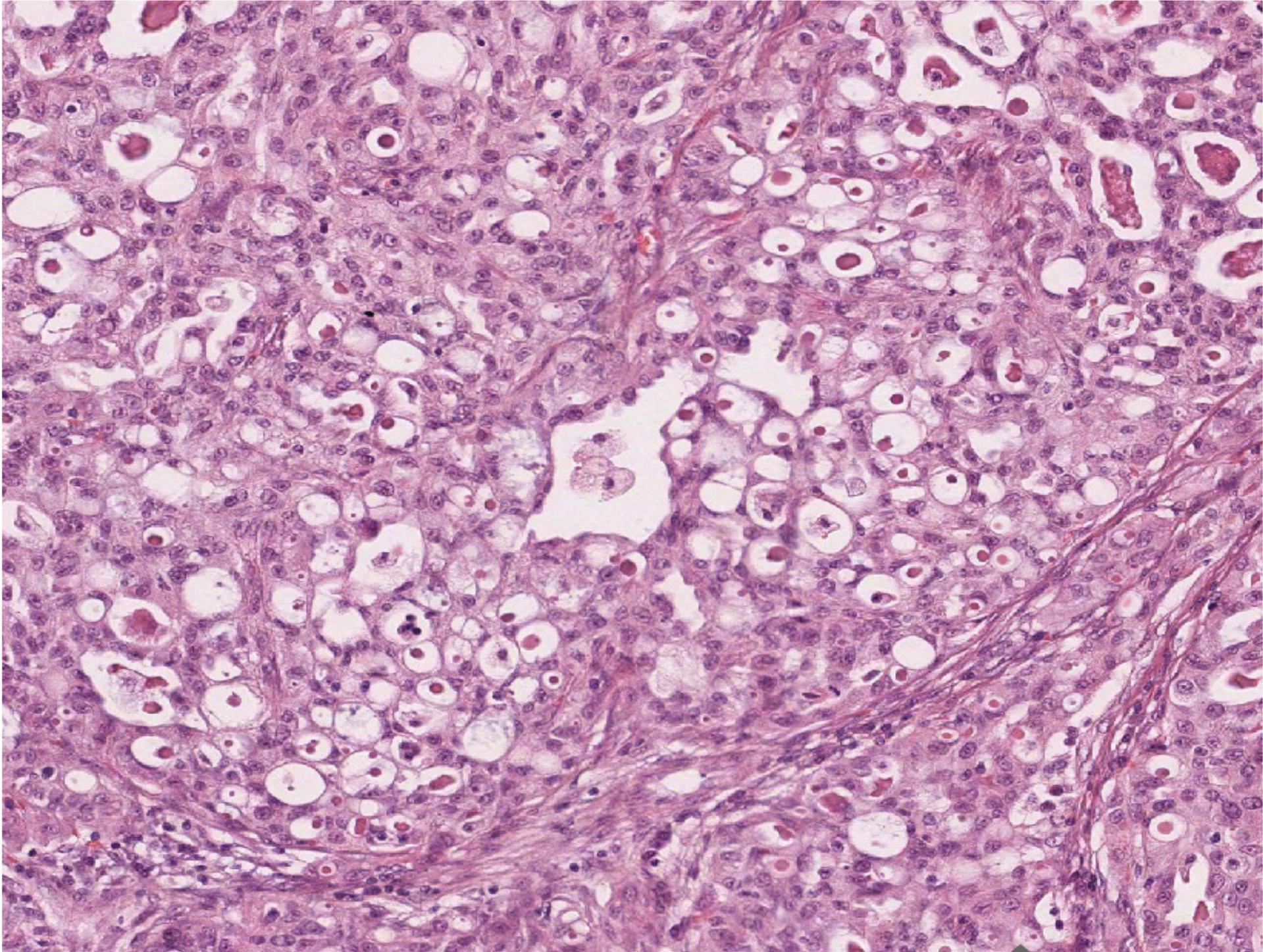
A.C. Camargo  
Cancer Center

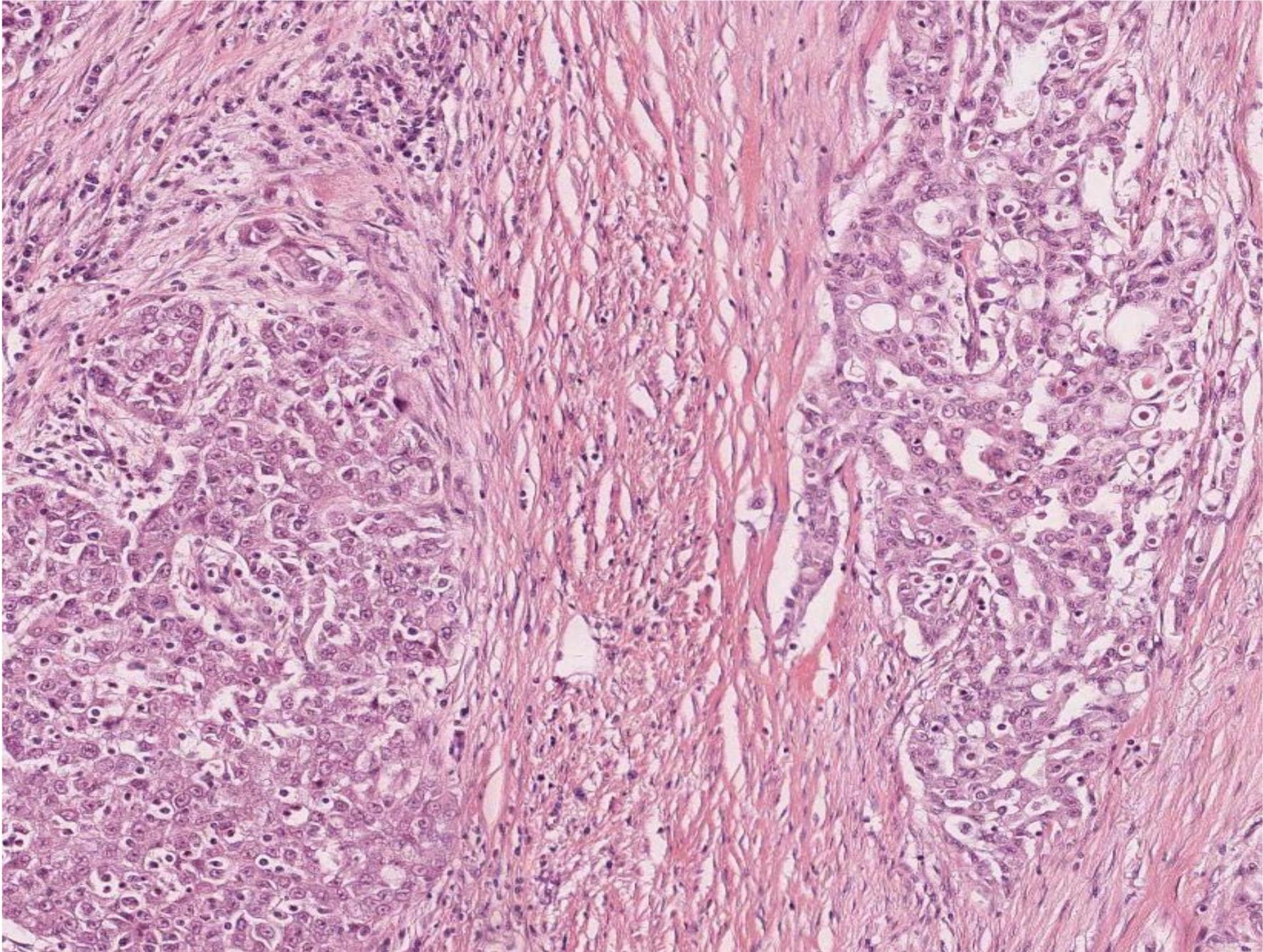
---

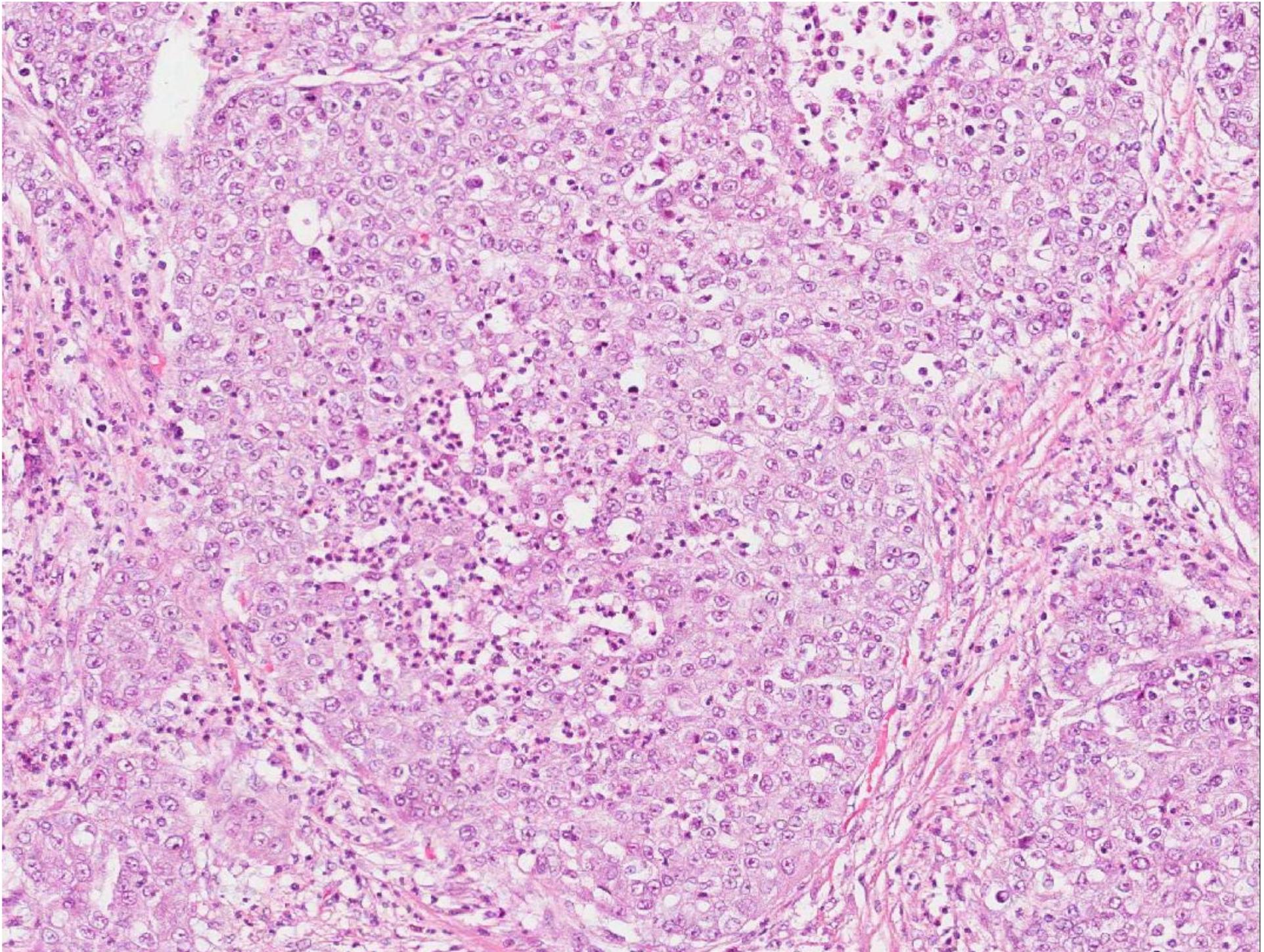
# Microscopia

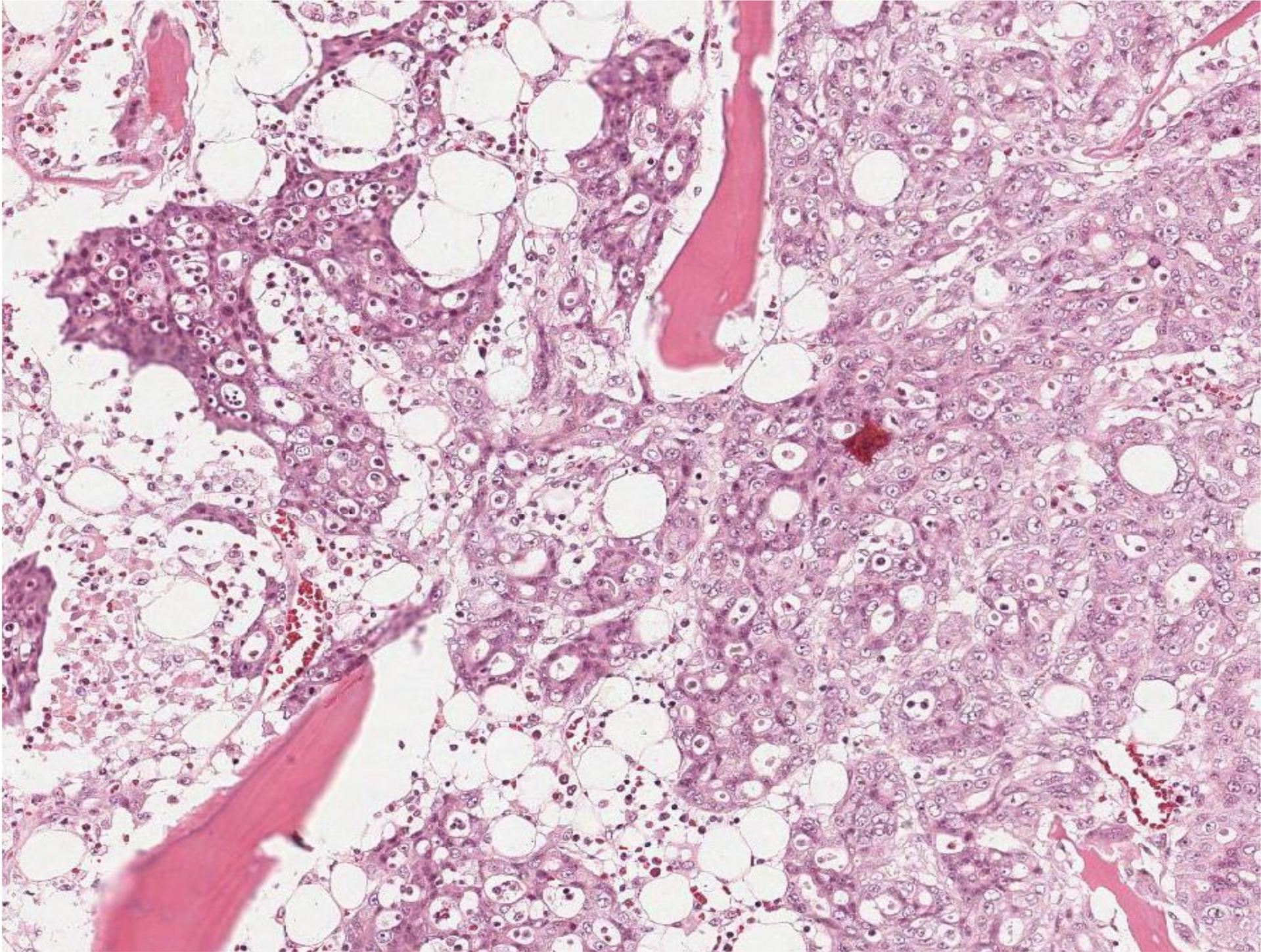










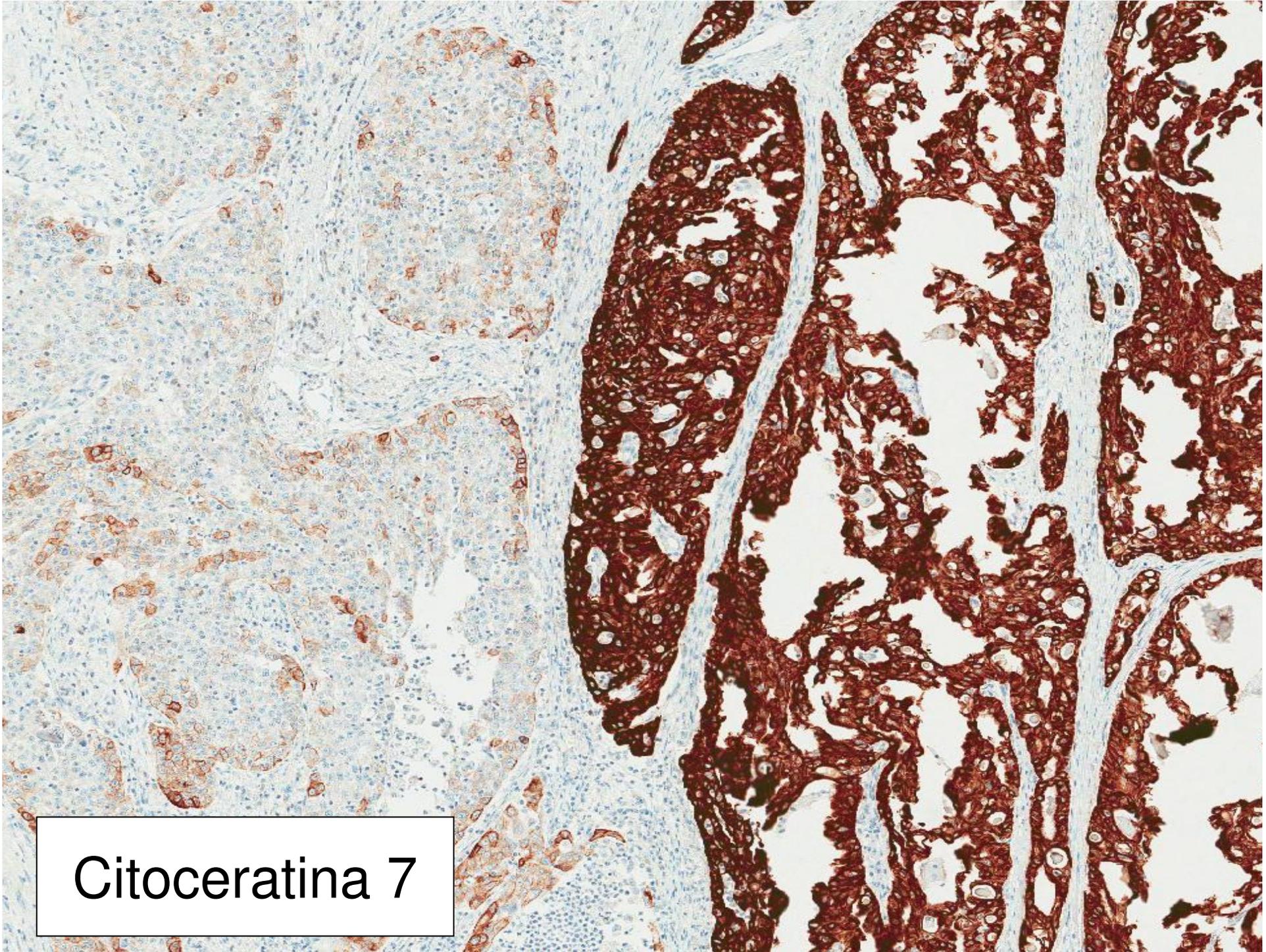




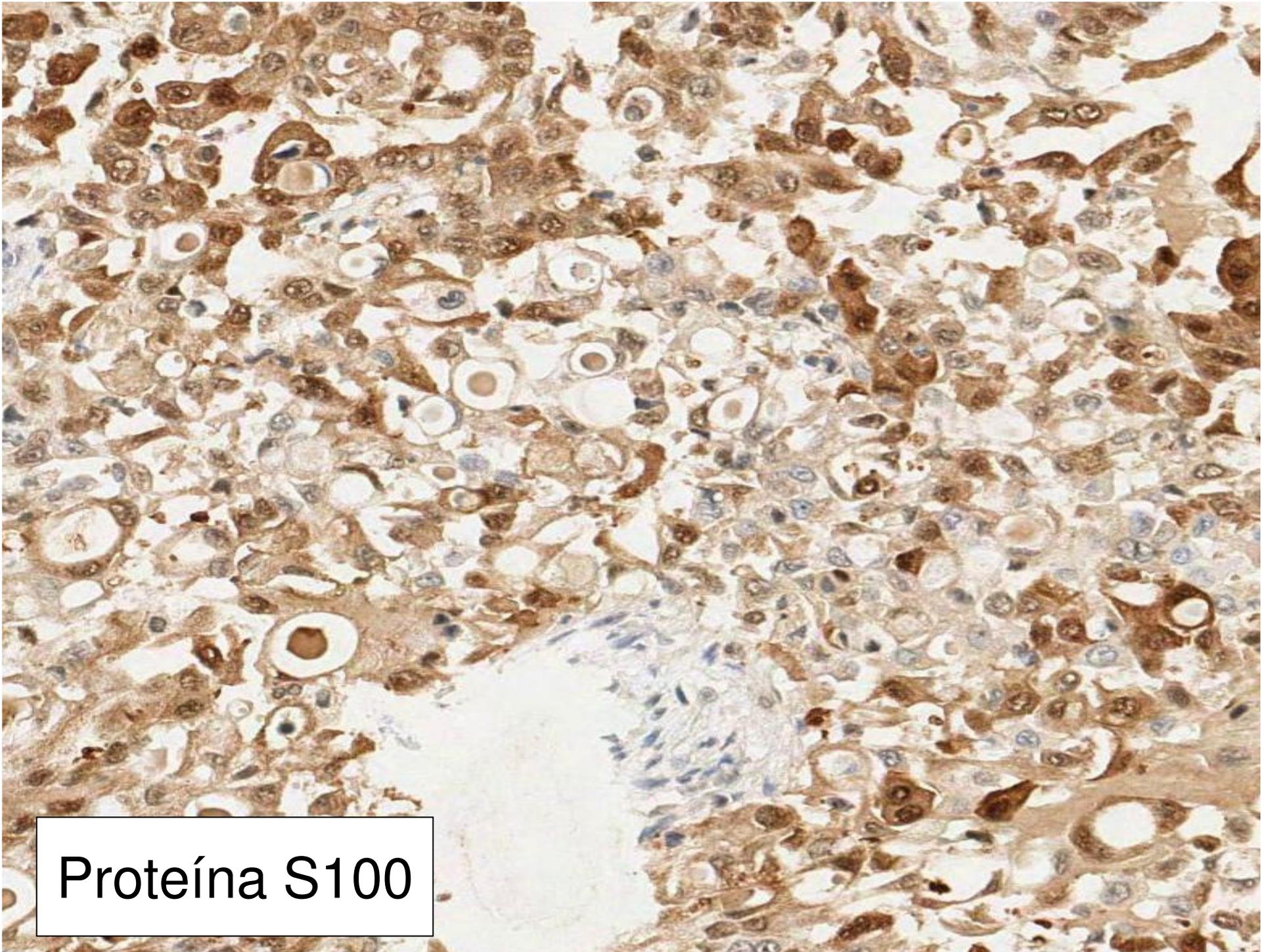
A.C. Camargo  
Cancer Center

---

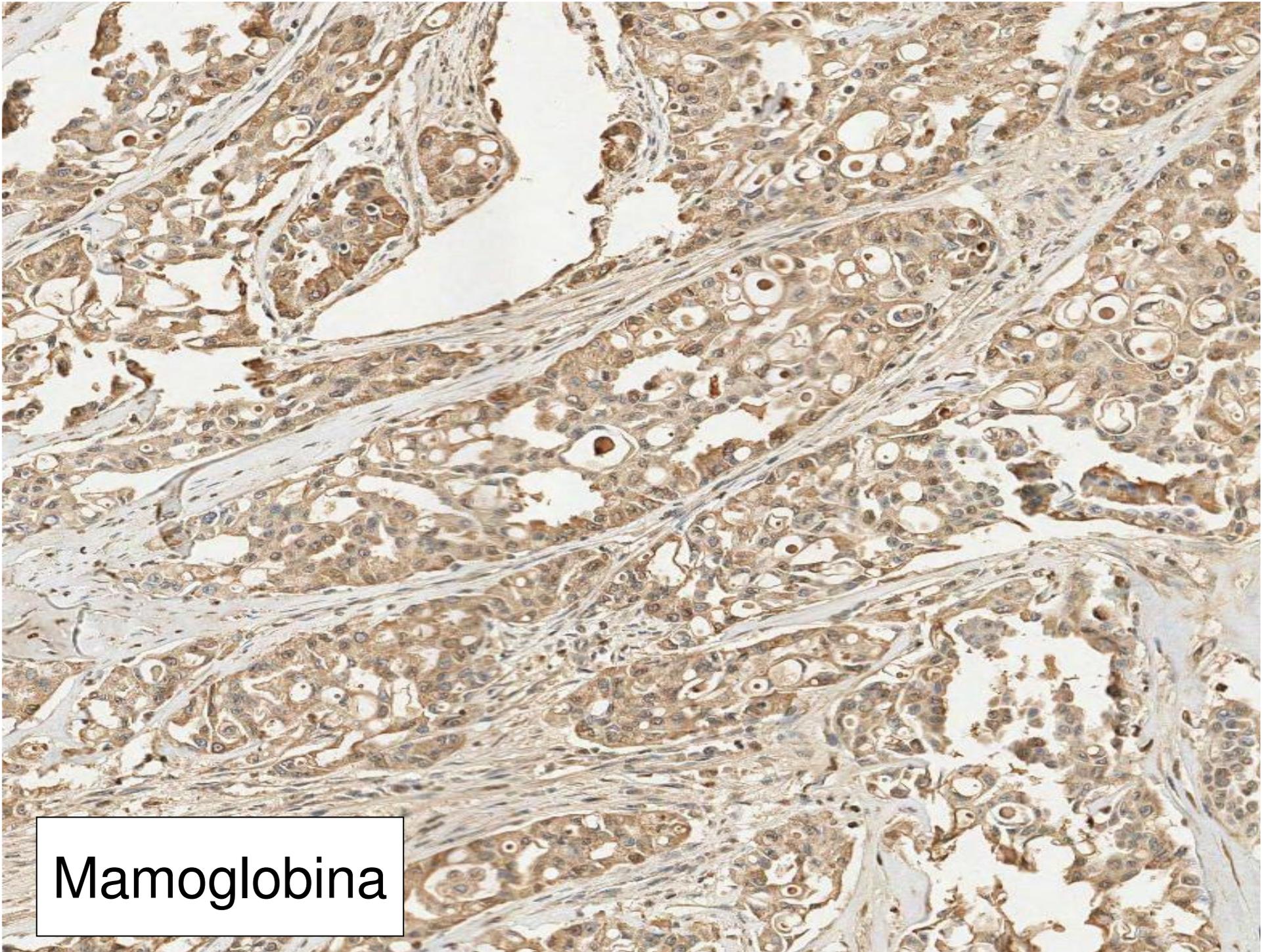
# Imunoistoquímica



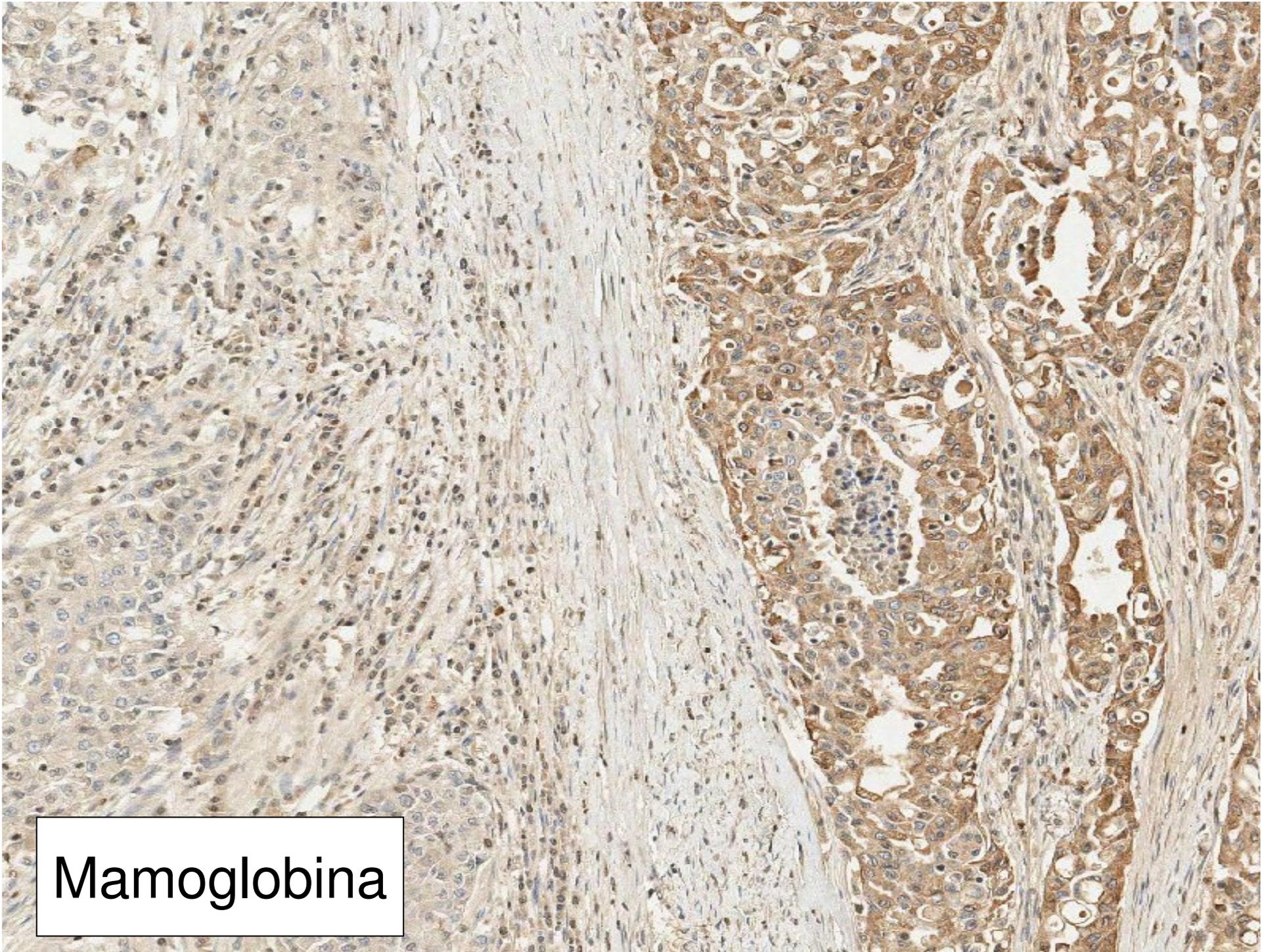
Citocerotina 7



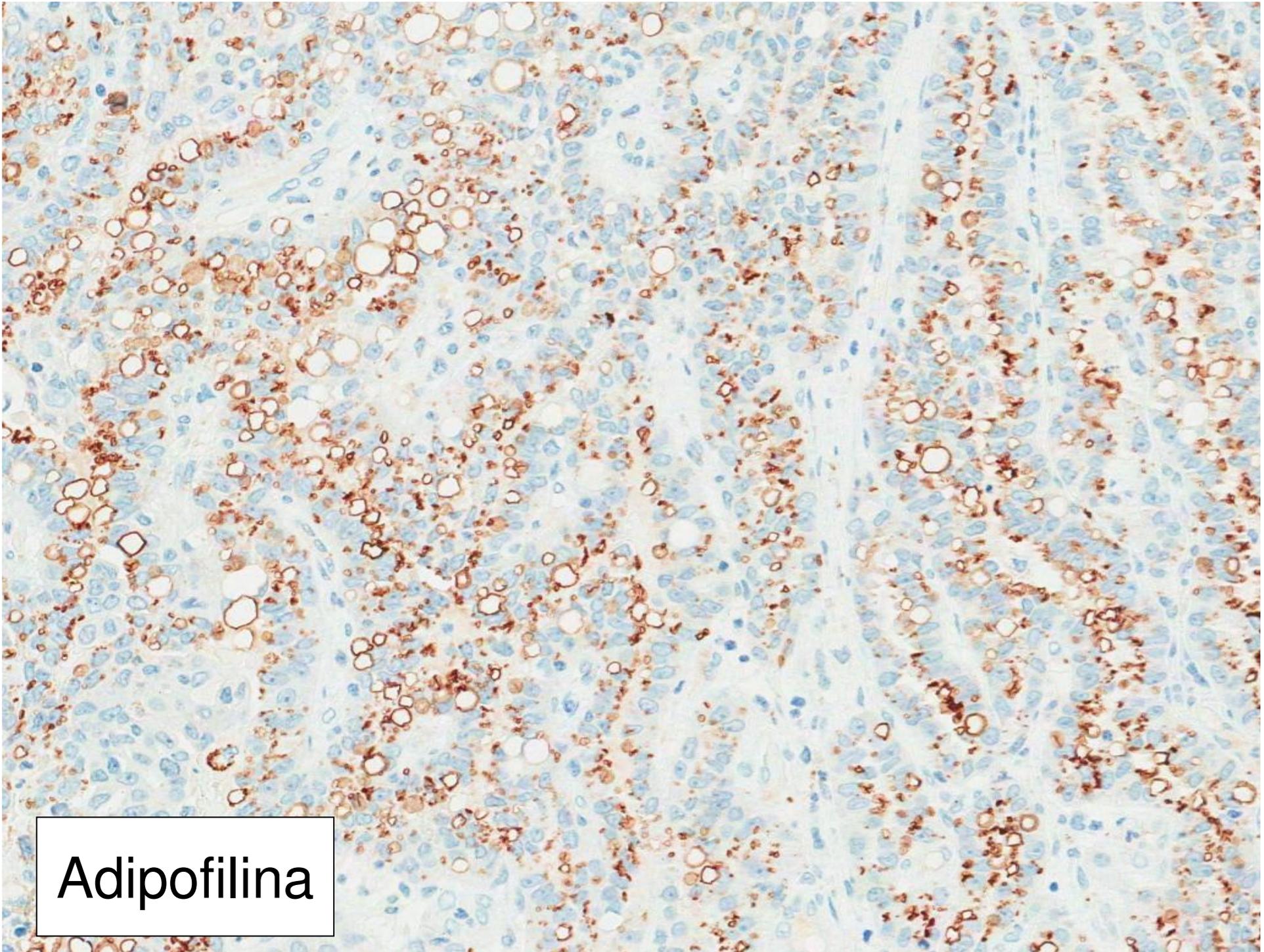
Proteína S100



Mamoglobina



Mamoglobina



Adipofilina



POSITIVO	NEGATIVO
CK7	p63
34 $\beta$ E12	
Adipofilina	
Proteína S-100	
Mamoglobina	



**Com base nos achados morfológicos e  
imunohistoquímicos, qual o seu  
diagnóstico?**



# Diagnóstico final

---

- Carcinoma secretório de glândula salivar (análogo ao mamário), com transformação de alto grau.



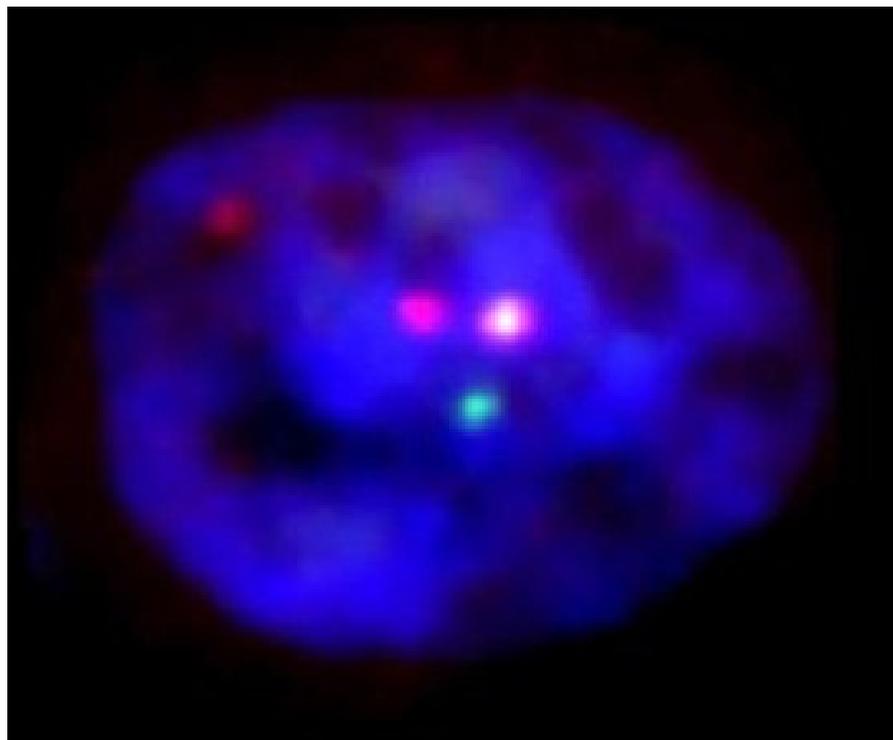
A.C. Camargo  
Cancer Center

---

# Biologia molecular

# FISH (*break-apart*)

Realizamos a pesquisa de rearranjo do gene *ETV6* através de método de FISH, utilizando sonda para o gene *ETV6* (LSI *ETV6* Dual Color Breakapart DNA probe; Vysis®), em material proveniente do nosso serviço com hipótese diagnóstica de Carcinoma secretório análogo mamário.



## RESULTADO:

- Presença de rearranjo do gene *ETV6*, presente no componente de baixo e alto grau.

**Conclusão:** A presença de rearranjo do gene *ETV6* é compatível com o diagnóstico de Carcinoma secretório análogo mamário com transformação de alto grau.

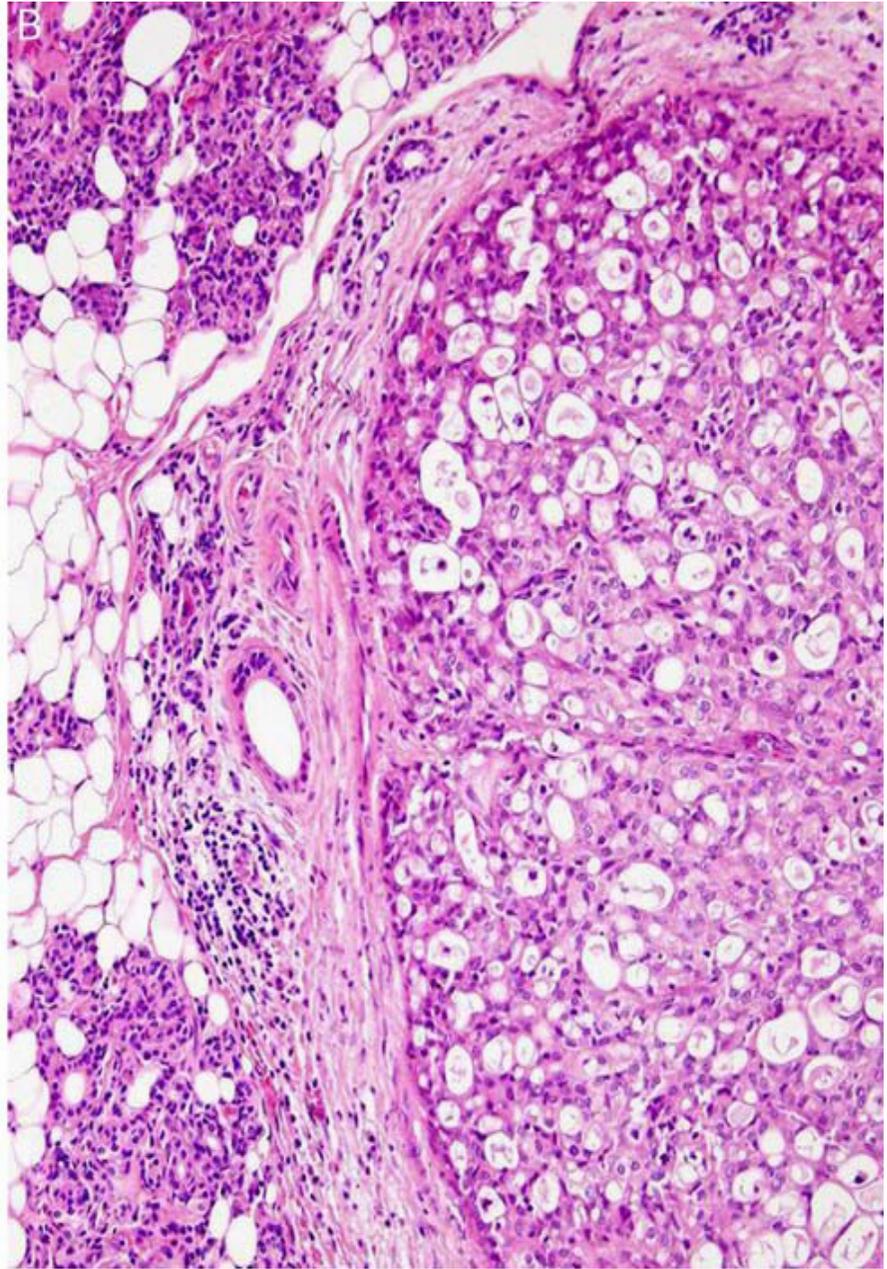
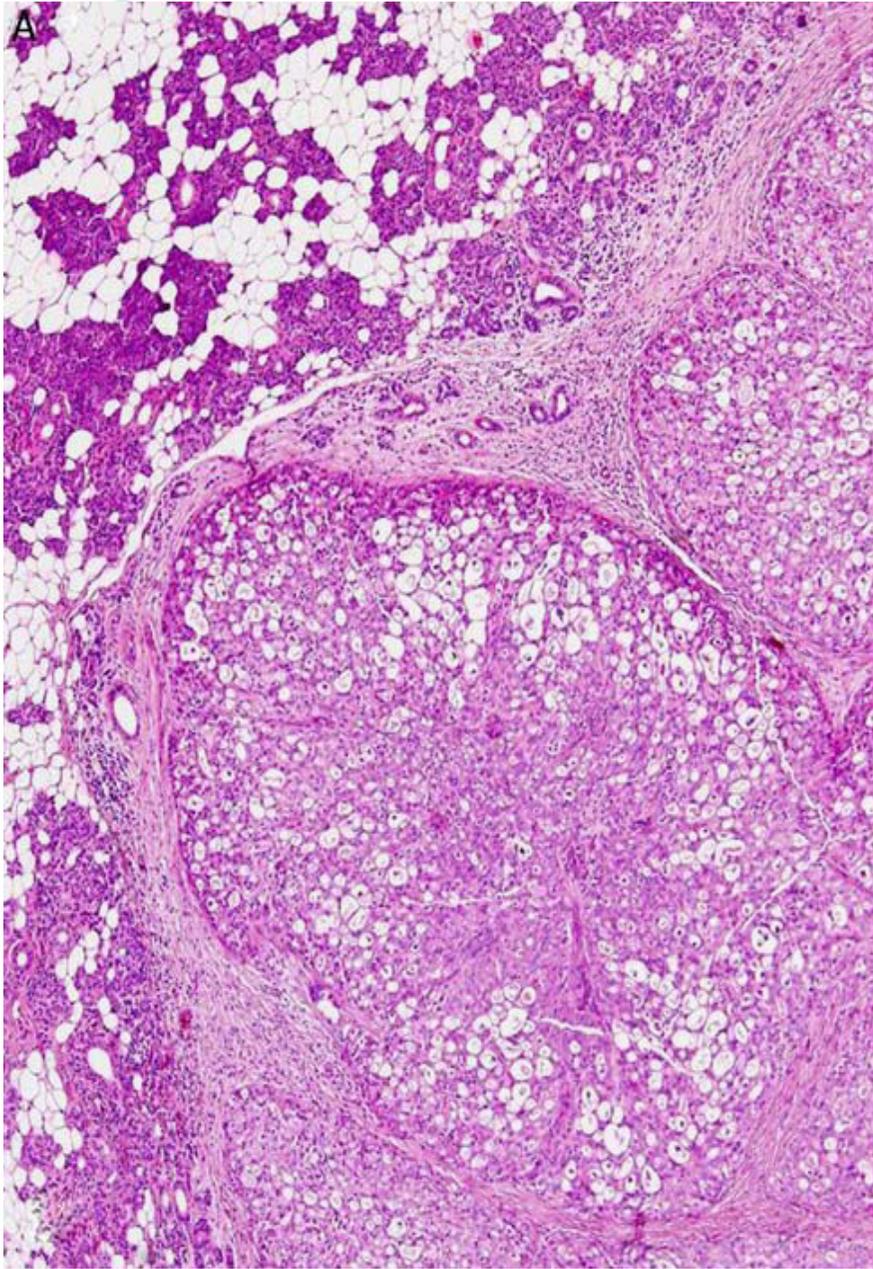
# Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands, Containing the *ETV6-NTRK3* Fusion Gene: A Hitherto Undescribed Salivary Gland Tumor Entity

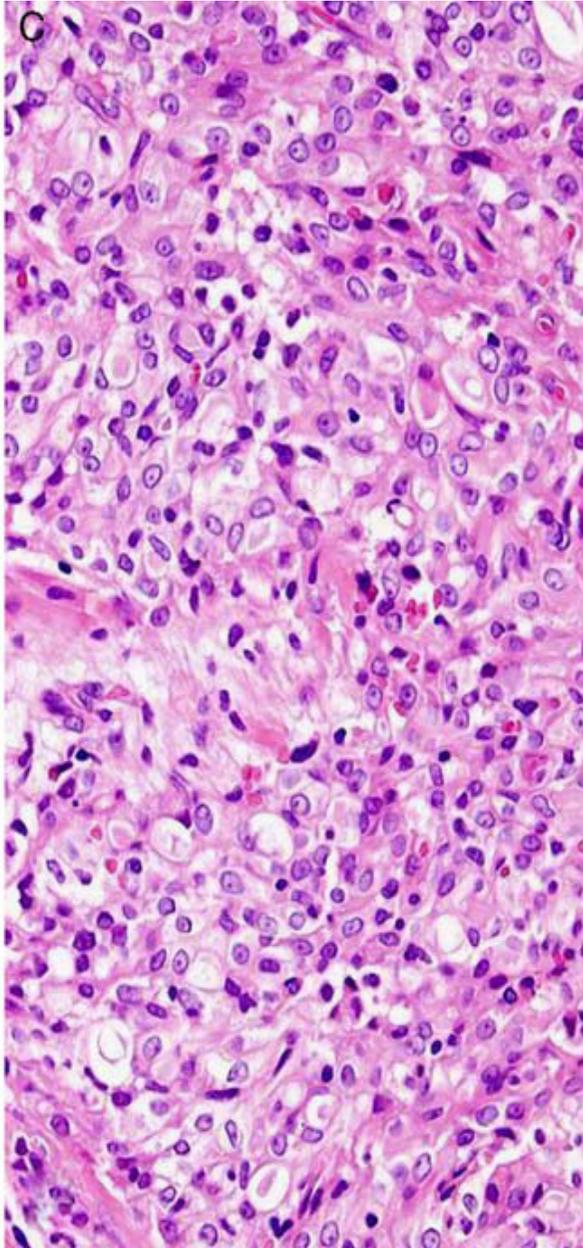
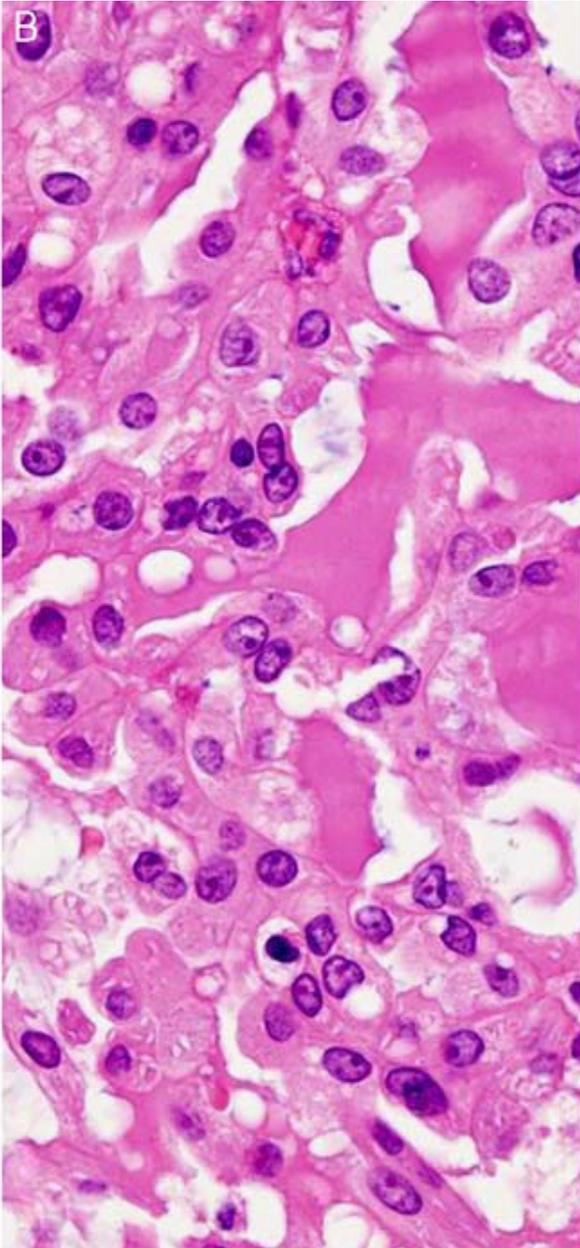
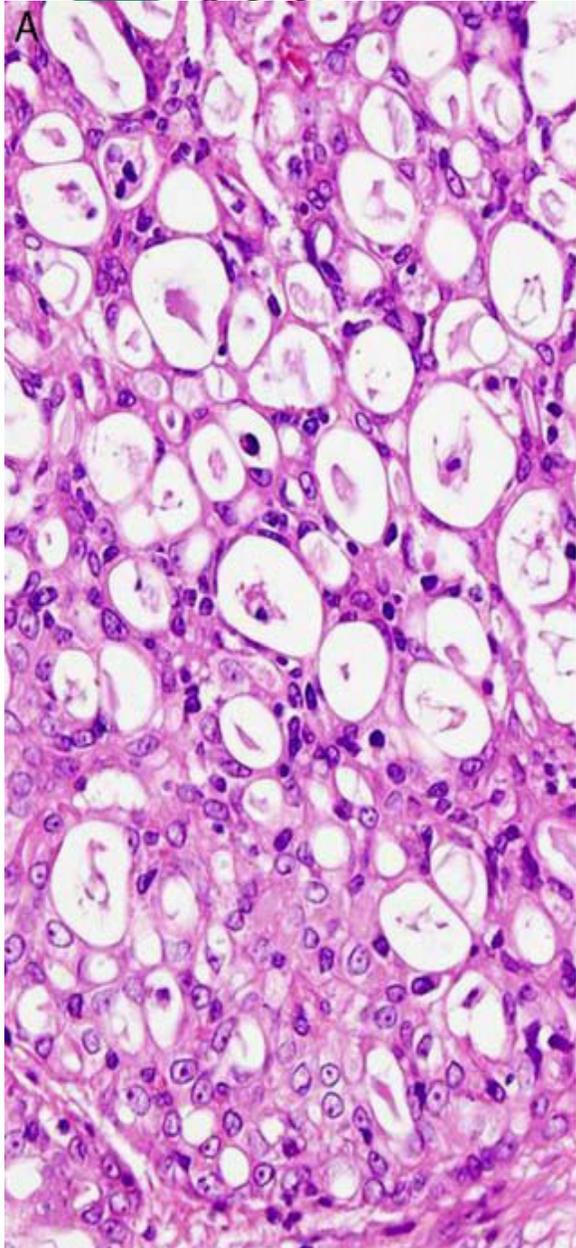
*Alena Skálová, MD, PhD,\*† Tomas Vanecek, PhD,‡ Radek Sima, MSc,‡ Jan Laco, MD,§  
Ilan Weinreb, MD,|| Bayardo Perez-Ordonez, MD, FRCPC,|| Ivo Starek, MD, PhD,¶  
Marie Geierova, MD,# Roderrick HW. Simpson, MD, \*\* Fabricio Passador-Santos, MD, ††  
Ales Ryska, MD, PhD,§ Ilmo Leivo, MD, †† Zdenek Kinkor, MD, PhD,† and Michal Michal, MD\**

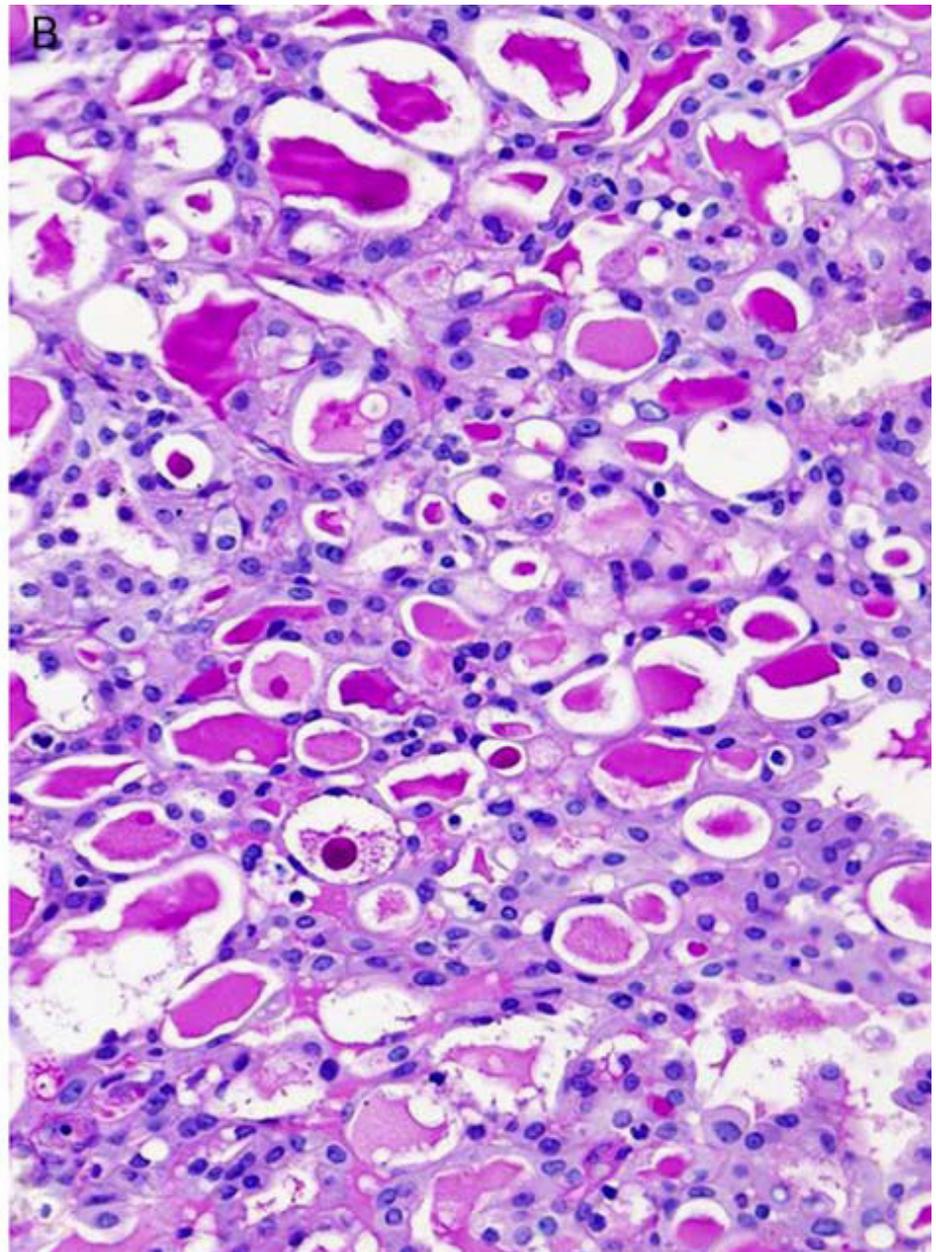
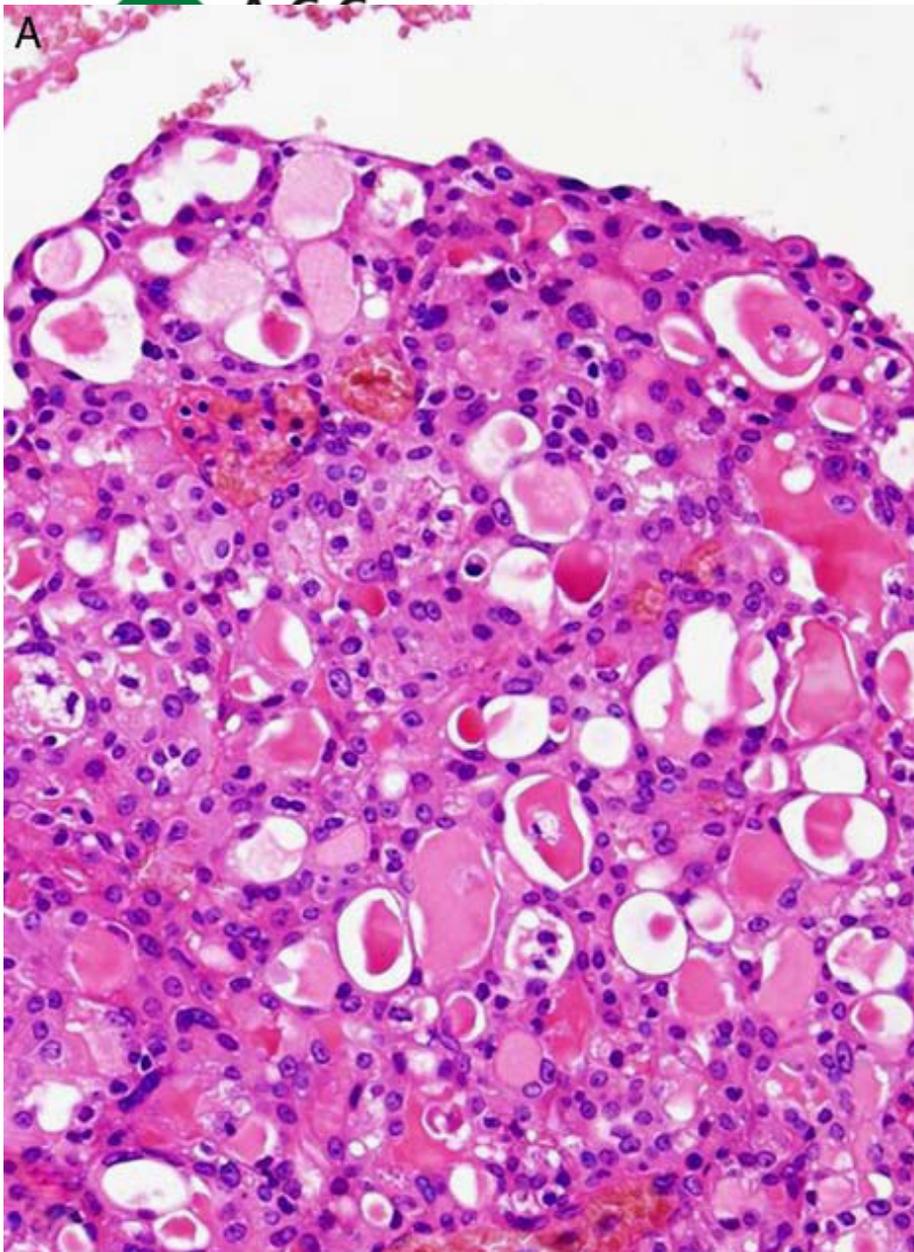
- Hirokawa et al relatou semelhanças clínico-patológicas e imuno-histoquímicas entre o Carcinoma secretório mamário e Carcinoma de células acinares da glândula salivar.
- 16 casos de carcinomas de glândulas salivares com morfologia e imuno-histoquímica semelhantes ao Carcinoma secretório mamário.
- Previamente diagnosticados como variantes do Carcinoma de células acinares ou Cistoadenocarcinoma tipo não especificado.
- Morfologia: padrão microcístico e áreas sólidas com abundante material secretório PAS positivo nos microcistos.

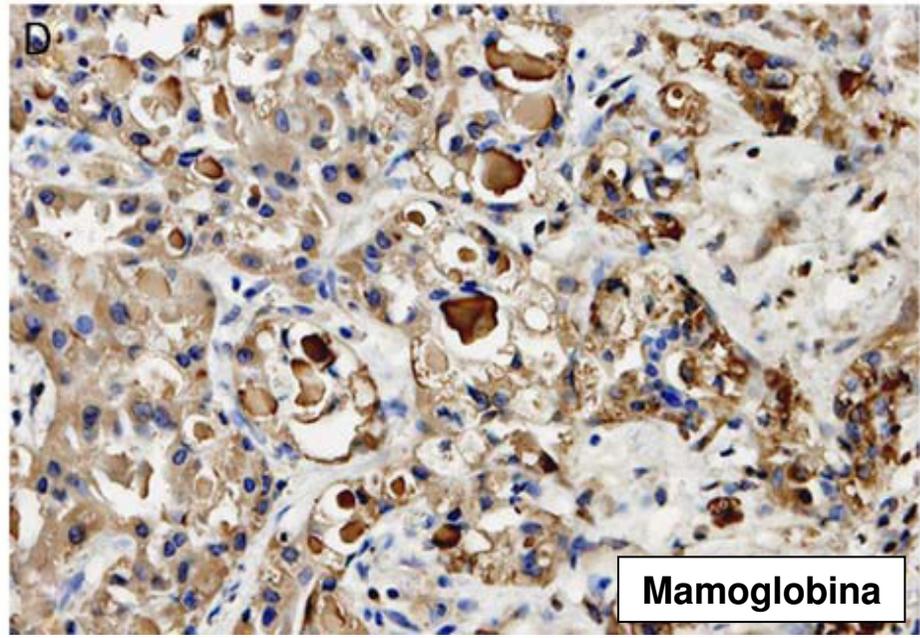
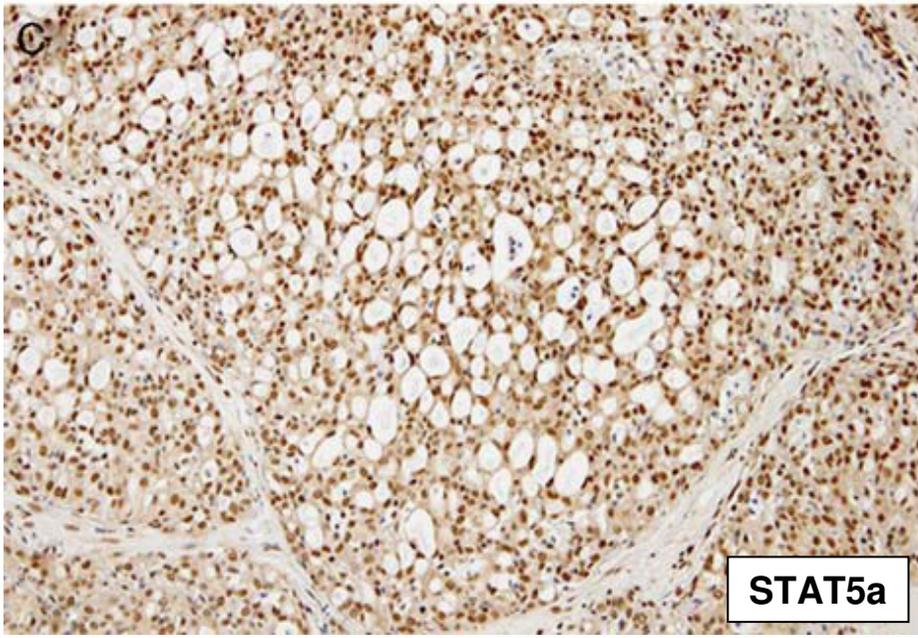
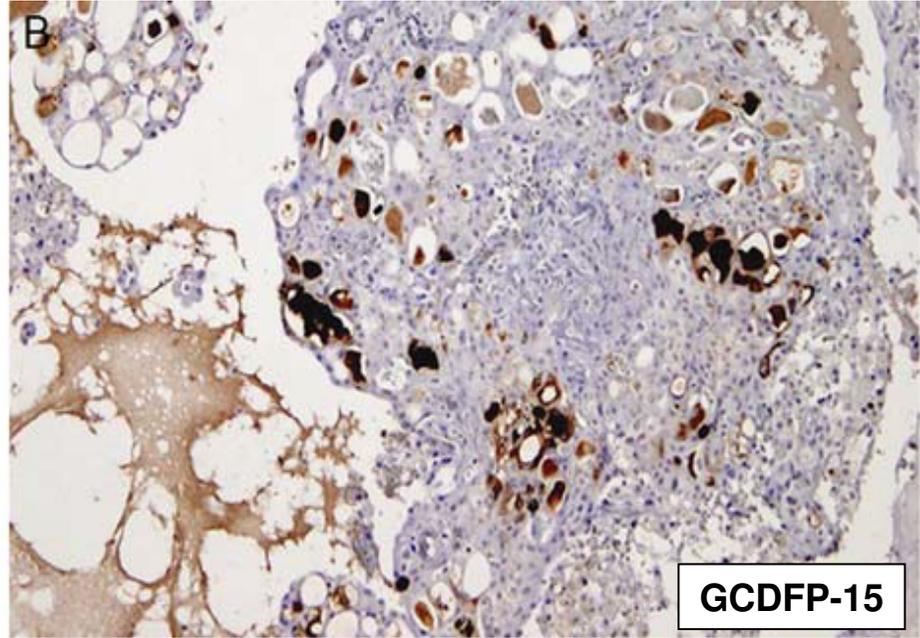
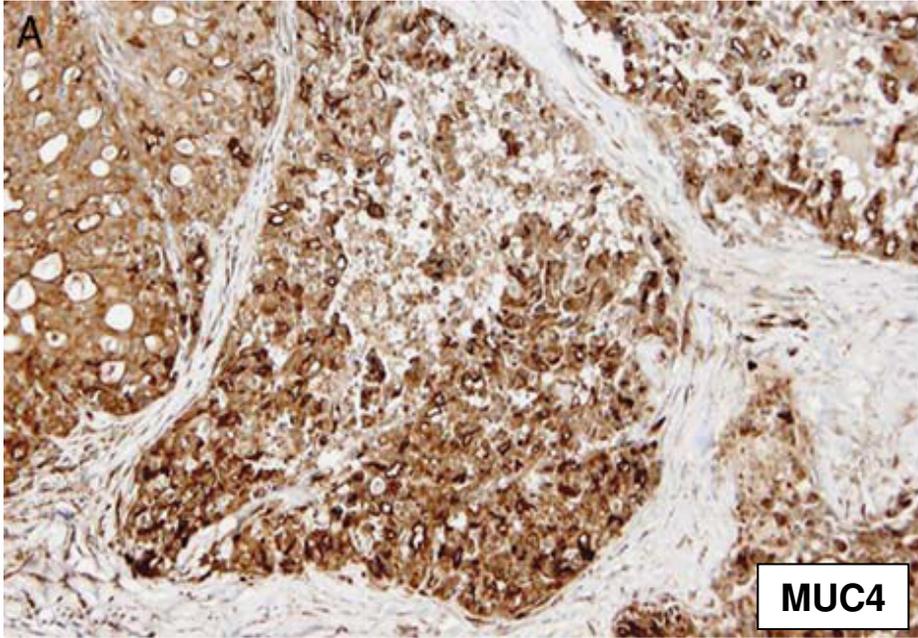
30 CASOS ESTUDADOS	QUANTIDADE
Carcinoma de células acinares	12
Carcinoma mucoepidermoide (baixo e alto grau)	6
Carcinoma adenoide cístico	4
Cistoadenocarcinoma cribriforme de baixo grau	1
Carcinoma ductal de glândula salivar	1
Adenocarcinoma tipo não especificado	3
Adenoma pleomórfico	2

\* PAS com e sem diastase, Mucicarmim e Alcian blue.











**TABLE 3. Summary of Immunohistochemical Studies**

IHC Marker	MASC No. Cases: 15	Mammary SC (Positive Controls) No. Cases: 4	Conventional Aci CC, (Negative Controls) No. Cases: 12
S-100 protein	15/15	4/4	4/12
Vimentin	15/15	4/4	3/12
CK7	15/15	4/4	8/9
CK8	15/15	4/4	2/10
CK19	15/15	2/4	2/10
CK18	15/15	4/4	9/10
GCDFP-15	8/11	3/4	4/10
Mamma globin	15/15	4/4	1/11
STAT 5a	15/15	4/4	7/11
MUC1	11/12	4/4	6/8
MUC4	9/11	4/4	0/8
EMA	9/9	4/4	NT
Ki-67	5-28%	5-10%	5-50%
P63	0/9*	0/4*	0/6
Calponin	0/9	0/4	0/6
EGFR	0/9	0/4	0/6
c-erbB-2	0/9	0/4	0/6
ER	0/9	0/4	0/6
PR	0/9	0/4	0/6
AR	0/9	1/4	0/6

\*The cells are negative, but strongly positive reaction in secretory material.

AciCC indicates acinic cell carcinoma; IHC, immunohistochemical; MASC, mammary analogue secretory carcinoma; NT, not tested; SC, secretory carcinoma.



**TABLE 4. Results of Molecular Genetic Study: Samples of MASCs**

		Control Genes			Fusion Transcript	FISH	Summary
		$\beta$ 2M	PBGD	PGK	ETV6-NTRK3	ETV6 Break	
51/F	Case 1	+	+	–	+	NA	+
44/F	Case 2	+	+	–	+	NA	+
48/M	Case 3	+f	–	–	NA	+	+
		+	+	–	+	+	+
55/M	Case 4	+	+	+	+	+	+
34/M	Case 5	+	+	–	+	NA	+
53/M	Case 6	+	+	+	+	+	+
53/M	Case 7	+	+	–	+	+	+
55/F	Case 8	+	+	+	–	NA	–
26/M	Case 9	+	+	+	+	+	+
35/F	Case 10	+f	–	–	NA	NA	NA
46/M	Case 11	+	+	+	+	+	+
55/M	Case 12	+	+	+	+	+	+
59/F	Case 13	NT	NT	NT	NT	NT	NT
21/F	Case 14	+	+	+	+	+	+
75/F	Case 15	+	+	+	+	+	+
32/M	Case 16	+	+	+	+	+	+

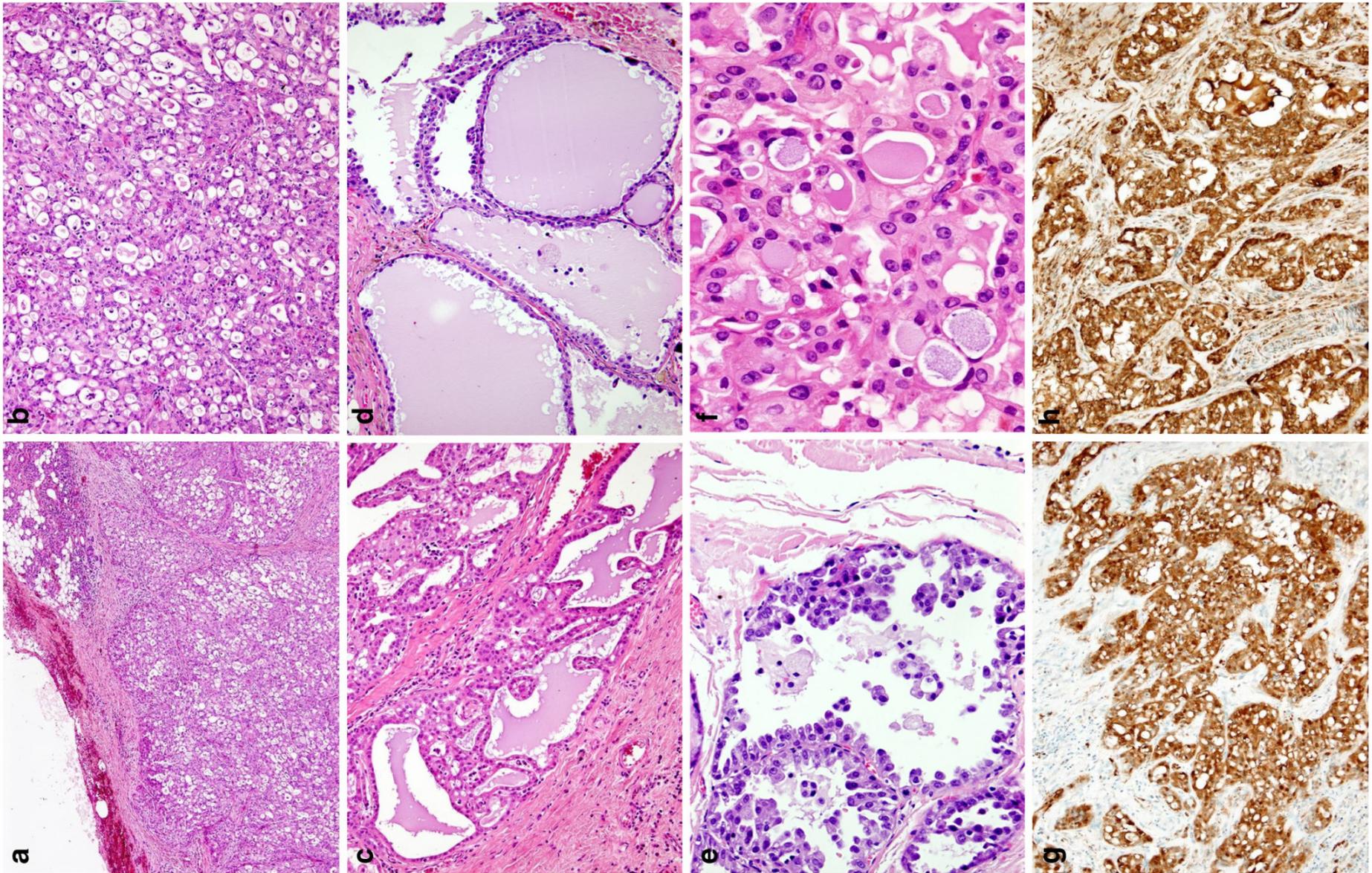
The samples were considered translocated if either RT-PCR or FISH gave positive results

f indicates faint band; MASC, mammary analogue secretory carcinoma; NA, not analyzable; NT, not tested.

## Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: a new entity associated with *ETV6* gene rearrangement

Hanna Majewska · Alena Skálová · Dominik Stodulski ·  
Adéla Klimková · Petr Steiner · Czesław Stankiewicz ·  
Wojciech Biernat

- Descrever as características morfológicas e clínicas do MASC em sete pacientes identificados retrospectivamente a partir de uma variedade de tumores epiteliais malignos de glândulas salivares de baixo e de alto grau.
- 183 casos de glândulas salivares menores e maiores (1992-2012).
- Baseado na morfologia e expressão de marcadores imuno-histoquímicos, 7 casos de carcinoma secretório análogo mamário (MASC) foram recuperados.
- Cinco dos sete casos tinham resultado de PAAF: 2 foram diagnosticados como benignos (cisto e adenoma) e 3 como lesão maligna.



- Dos 7 carcinomas que foram reclassificados como MASC
  - Adenocarcinoma/cistadenocarcinoma sem outras especificações.
  - Carcinoma de células acinares: 2.
  - Carcinoma mucoepidermoide: 1.
  - Carcinoma ductal de glândula salivar: 1.

- Adenocarcinoma/cistadenocarcinoma não especificado:
  - Exclusão;
  - De 14 casos não classificados, 3 foram reclassificados como MASC.
- Carcinoma de células acinares:
  - Proteína S100 e mamoglobina positivos favorecem MASC.

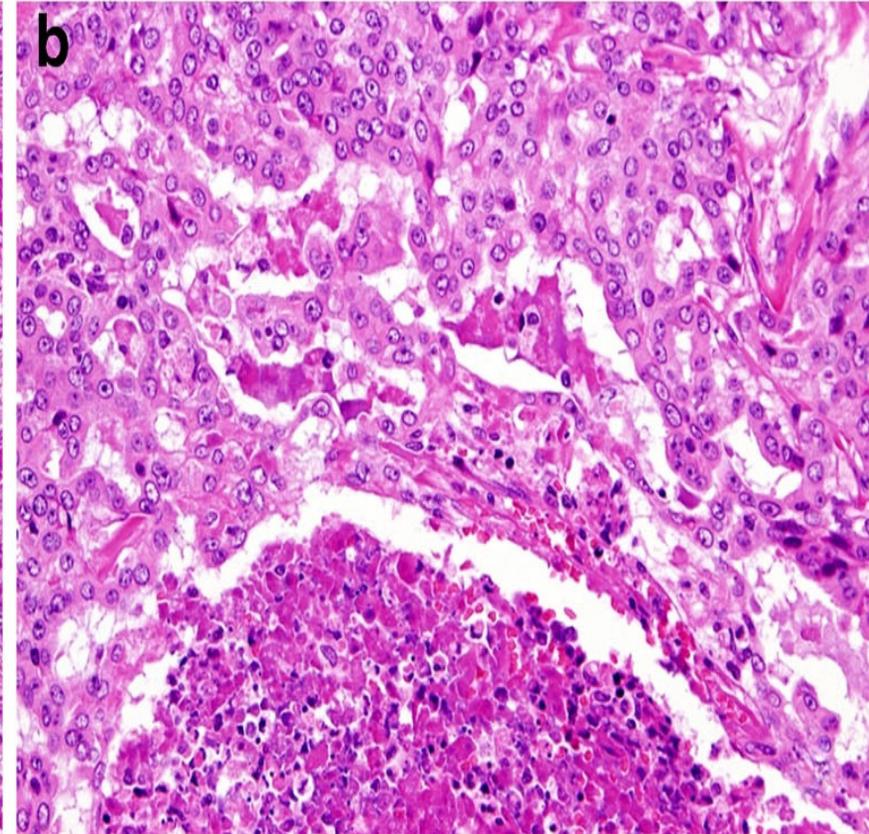
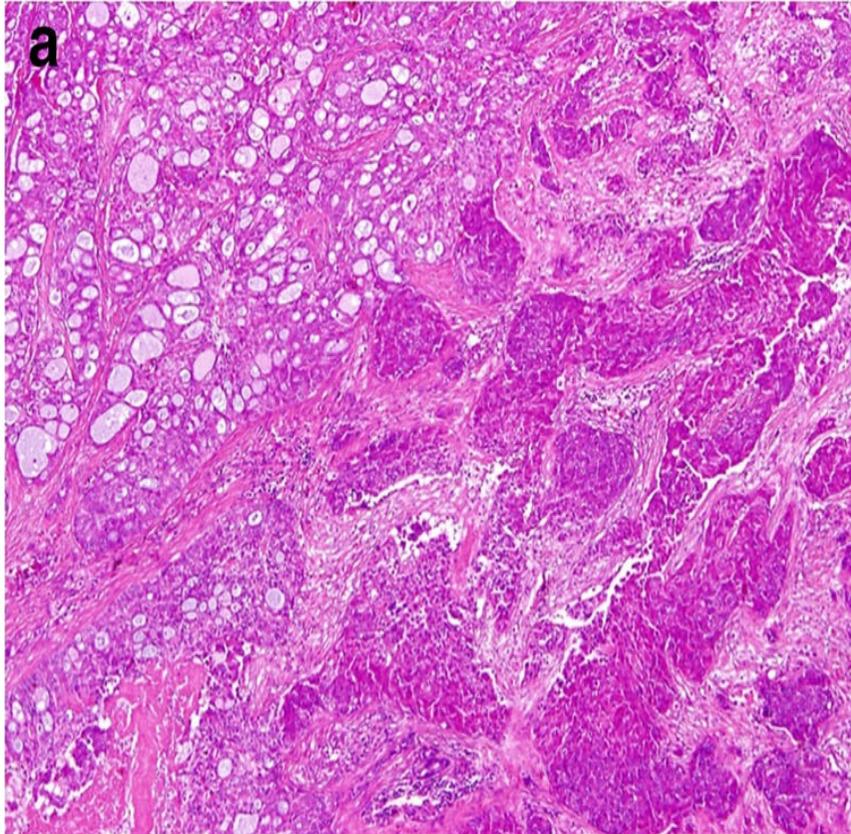
- Carcinoma mucoepidermoide:
  - Marcadores de células basais/mioepiteliais (calponina, p63 e CD10) são fortes e difusos no MEC e fracos e focais no MASC.
  - MEC (38-81%) tem a t(11;19) resultando na fusão CRTC1-MAML2. E o MASC a t(12; 15)(p13; q25) resultando na fusão ETV6-NTRK3.
- Carcinoma ductal de glândula salivar:
  - IHQ: receptor de androgênio ou HER-2/neu + e proteína S100 -



- O caso diagnosticado como Carcinoma ductal de glândula salivar foi devido à presença de transformação de alto grau.
- Alto grau: células anaplásicas, com citoplasma abundante, dispostas em estruturas sólidas, com foco de necrose comedo-símile, além de taxa mitótica elevada e invasão perineural.



# Transformação de alto grau





**Table 3** Results of fine needle aspiration biopsy, original histological diagnosis of patients, RT-PCR and FISH results

	Sex/age	Original cytopathologic diagnosis	Original histologic diagnosis	RT-PCR	FISH	Final diagnosis
1	F/42	Cyst	Low-grade cystadenocarcinoma NOS	Negative	Not diagnostic	MASC
2	M/62	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma NOS, grade 2	Negative	Positive [38/100]	MASC
3	F/51	Adenoma	AciCC /papillary cystic variant	Positive	Positive [81/100]	MASC
4	M/17	–	AciCC	Negative	Positive [39/100]	MASC
5	M/73	–	SDC grade 2	Positive	Positive [80/100]	MASC with high-grade transformation
6	M/60	Adenocarcinoma	MEC grade 2	Negative	Positive [89/100]	MASC with high-grade transformation
7	M/54	LG carcinoma of salivary gland	Adenocarcinoma NOS, grade 2	Positive	Positive [74/100]	MASC



- Descrita em 2010 por Skálová;
- Adulto (45 anos);
- Masculino (1,6:1,0);
- Nódulo indolor;
- Parótida;
- Indolente;
- Metástase para linfonodo regional (17,6%);
- Carcinoma de células acinares;



<b>POSITIVO</b>	<b>NEGATIVO</b>
S-100	p63
EMA	DOG.1
Mamoglobina	
GCDFP-15	

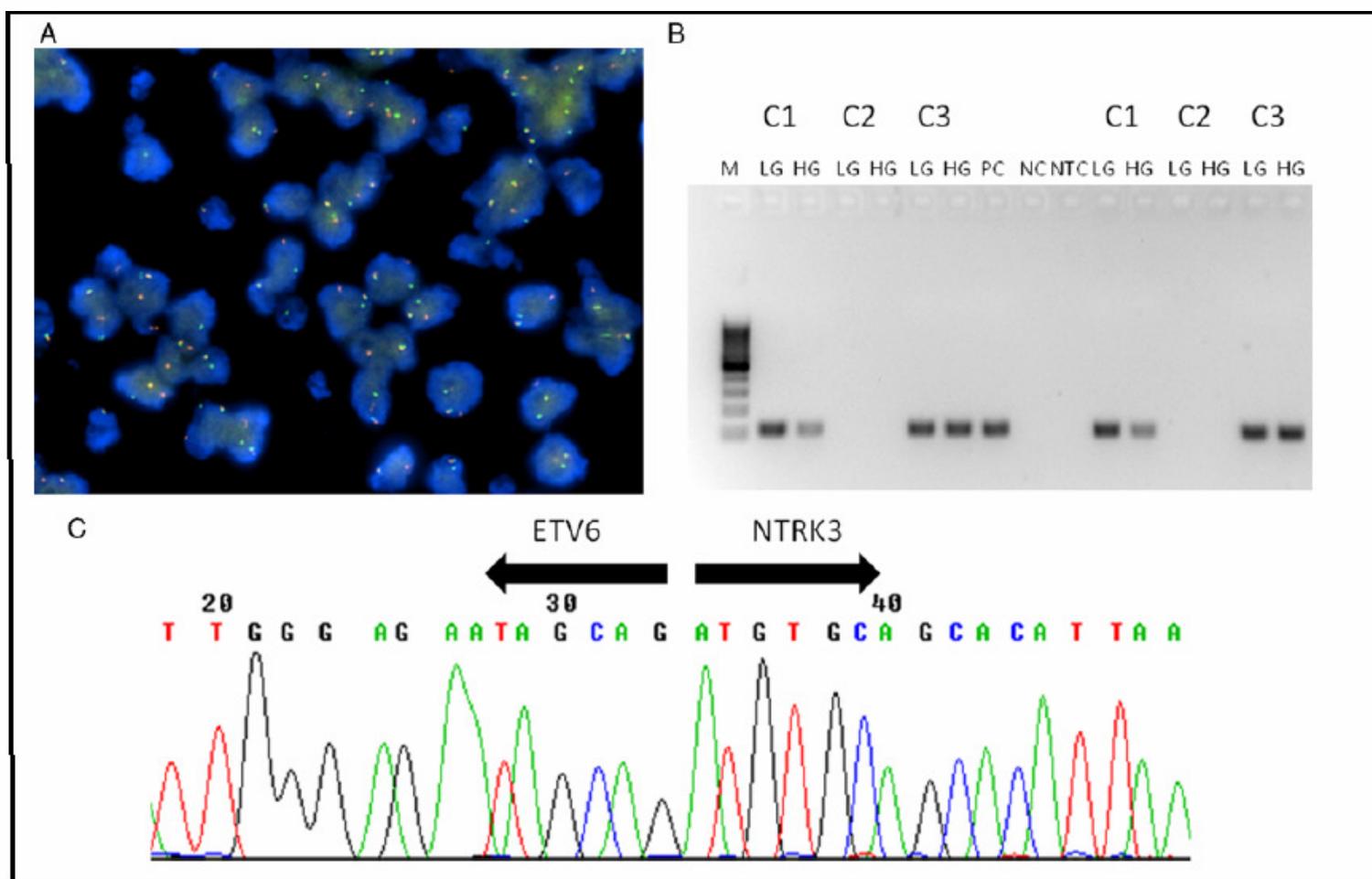


- **Microscopia:**
  - Microcístico, papilar-cístico, glandular ou sólido;
  - Núcleo vesiculoso;
  - Citoplasma eosinofílico- pálido ou vacuolado;
  - Secreção eosinofílica central;



- Imuno-histoquímica:
  - Proteína S-100;
  - EMA;
  - Mamoglobina;
  - Triplo negativo;

- A. FISH *break-apart* : quebra do gene ETV6;
- B. RT-PCR: gene de fusão ETV6-NTRK3 t(12;15)(p13;q25);
- C. Sequência da transcrição da fusão ETV6-NTRK3.





A.C. Camargo  
Cancer Center

# Transformação de alto grau

---

Int J Clin Exp Pathol 2014;7(12):9008-9022

[www.ijcep.com](http://www.ijcep.com) /ISSN:1936-2625/IJCEP0003196

## *Case Report*

### **Mammary analog secretory carcinoma of salivary gland with high-grade histology arising in hard palate, report of a case and review of literature**

Wenyi Luo<sup>1</sup>, Sarah W Lindley<sup>1</sup>, Peter H Lindley<sup>2</sup>, Gregory A Krempf<sup>3</sup>, Raja R Seethala<sup>4</sup>, Kar-Ming Fung<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Pathology, <sup>2</sup>Radiology, <sup>3</sup>Otorhinolaryngology, University of Oklahoma Health Sciences Center,*

*<sup>4</sup>Department of Pathology, University of Pittsburgh Health System*

Received October 16, 2014; Accepted December 1, 2014; Epub December 1, 2014; Published December 15, 2014



A.C. Camargo  
Cancer Center

# Transformação de alto grau

---

ORIGINAL ARTICLE

---

## Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands With High-grade Transformation

*Report of 3 Cases With the ETV6-NTRK3 Gene Fusion and Analysis of TP53,  $\beta$ -Catenin, EGFR, and CCND1 Genes*

*Alena Skálová, MD, PhD,\*† Tomas Vanecek, PhD,‡ Hanna Majewska, MD, PhD,§  
Jan Laco, MD, PhD,|| Petr Grossmann, PhD,‡ Roderick H. W. Simpson, MB, ChB, FRCPath,¶  
Lukas Hauer, MD,# Pavel Andrlé, MD,# Lubor Hosticka, MD,# Jindrich Branžovský, MD,\*  
and Michal Michal, MD\**

. Foram relatados 3 casos



Sociedade Brasileira de Patologia

# Obrigada!

Shenia Lauanna O. Rezende Bringel  
Médica residente (R3)  
Departamento de Anatomia Patológica



**A.C. Camargo**  
Cancer Center