



**HAL**  
open science

## Un cancer mammaire présentant un réarrangement de NTRK1

Annabelle Remoué, Virginie Conan-Charlet, Glen Le Flahec, Laetitia  
Lambros, Pascale Marcorelles, Arnaud Uguen

► **To cite this version:**

Annabelle Remoué, Virginie Conan-Charlet, Glen Le Flahec, Laetitia Lambros, Pascale Marcorelles, et al.. Un cancer mammaire présentant un réarrangement de NTRK1. *Annales de Pathologie*, 2019, 10.1016/j.annpat.2019.05.009 . hal-02195878

**HAL Id: hal-02195878**

**<https://hal.univ-brest.fr/hal-02195878>**

Submitted on 21 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Cas pour diagnostic

Titre: Un cancer mammaire présentant un réarrangement de *NTRK1*

Title: A *NTRK1*-rearranged mammary carcinoma

Annabelle Remoué <sup>1</sup>, Virginie Conan-Charlet <sup>1</sup>, Glen Le Flahec <sup>1</sup>, Laetitia Lambros <sup>1</sup>, Pascale Marcorelles <sup>4</sup>, Arnaud Uguen <sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup> ; CHRU Brest, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Brest, F-29220 France ;

Corresponding author (\*):

Dr Arnaud Uguen

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

CHRU de Brest, Hôpital Morvan, 5, Avenue Foch 29609 Brest, France

[arnaud.uguen@chu-brest.fr](mailto:arnaud.uguen@chu-brest.fr)

Tel + 33 298 223 349 Fax: + 33 298 223 334

**Mots-clés:** carcinome sécrétant du sein; *NTRK1*; gènes de fusion

**Keywords:** secretory breast carcinoma; *NTRK1*; gene fusions

## **Observation**

Une femme de 39 ans est opérée d'une mastectomie gauche avec curage axillaire pour récurrence d'une tumeur mammaire précédemment déjà traitée à l'âge de 26 ans par tumorectomie et curage axillaire gauches. L'examen macroscopique de la pièce de mastectomie met en évidence un nodule tumoral de 20 mm de plus grand axe arrivant au plus près à 2 mm de la limite d'exérèse profonde dans le quadrant supéro-externe et une zone d'aspect mastosique homogène à l'union des quadrants inférieurs de 12 mm de grand axe. Le revêtement cutané et le mamelon sont sans particularité. Aucun des 4 ganglions individualisés dans le curage n'est métastatique. Les aspects histologiques du nodule tumoral supéro-externe et de la zone d'aspect mastosique sont illustrés en Figure 1.

## ***Quel est votre diagnostic?***

**Diagnostic proposé:** Carcinome mammaire bifocal associant un contingent de carcinome canalaire de haut grade modifié Elston Ellis III (différenciation 3, atypies 3, mitoses 3) (Figure 1D) et un contingent de carcinome sécrétoire (ex-carcinome juvénile) de bas grade modifié Elston Ellis I (différenciation 1, atypies 1, mitoses 1) (Figure 1A à 1C).

## Discussion

Les carcinomes sécrétoires du sein, ex-carcinome juvéniles, sont des cancers mammaires exceptionnels (<0,15% des cancers du sein) survenant plus volontiers chez les femmes jeunes [1]. Ils sont généralement de bon pronostic, potentiellement récidivants mais rarement responsables de métastases ou de décès [1,2]. L'observation ici rapportée illustre non seulement le cas d'un carcinome sécrétoire récidivant puisque la patiente avait déjà été opérée à l'âge de 26 ans d'un carcinome sécrétoire du sein, mais également d'une évolution défavorable puisque la patiente est décédée à 42 ans de l'évolution métastatique de son cancer du sein.

Les carcinomes sécrétoires du sein sont des tumeurs généralement bien limitées combinant des architectures microkystiques, solides et tubuleuses avec des sécrétions endoluminales dans les tubes/kystes colorées par le PAS et/ou le Bleu Alcian, sur fond de stroma collagène souvent dense au centre de la lésion. D'un point de vue cytologique, les cellules sont polygonales avec des cytoplasmes éosinophiles granuleux voir spumeux et des noyaux réguliers avec de petits nucléoles et une activité mitotique minime (1 mitose pour 10 champs x400 dans le contingent de carcinome sécrétoire versus plus de 100 mitoses pour 10 champs x400 dans le contingent carcinomateux canalaire infiltrant dans notre observation). Ces lésions ne présentent typiquement pas d'expression des récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone ni de la protéine HER2 comme dans le cadre de notre observation. [1]

D'un point de vue moléculaire, les carcinomes sécrétoires du sein sont typiquement caractérisés par des réarrangements géniques entre *ETV6* et *NTRK3* aboutissant à un gène de fusion *ETV6-NTRK3* codant pour une protéine chimérique comportant le domaine et l'activité tyrosine kinase de TrK-C [1-3]. Une immunohistochimie (IHC) pan-TRK (clone EPR17341) permet désormais de rechercher l'expression des protéines TrK-A, TrK-B et TrK-C codées respectivement par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* dans divers types tumoraux et avec une positivité de cette immunohistochimie qui apparaît hautement spécifique du sous-type sécrétoire parmi les carcinomes



mammaires [4,5,6]. Dans notre cas, cette étude IHC a mis en évidence un marquage nucléaire d'intensité modérée de l'ensemble du contingent carcinomateux sécrétoire alors que le contingent non-sécrétoire demeurait négatif (Figure 2A et 2C). Une étude en hybridation fluorescente *in situ* (FISH) en utilisant une sonde break apart spécifique de *NTRK3* n'a pas mis en évidence de réarrangement de ce gène. Néanmoins, une étude complémentaire en FISH en utilisant des sondes spécifiques de *NTRK2* et *NTRK1* a mis en évidence un réarrangement de *NTRK1* dans 50% des noyaux des cellules de carcinome sécrétoire (pas de réarrangement de *NTRK2*). De façon surprenante, cette même positivité en FISH *NTRK1* (30% de noyaux positifs) a été retrouvée dans le contingent de carcinome canalaire infiltrant, malgré la négativité de l'expression protéique en immunohistochimie (Figure 2B et 2D). Ces données moléculaires, tant le réarrangement de *NTRK1* (et non de *NTRK3*) ainsi que l'inflexion d'un carcinome sécrétoire *NTRK* IHC+FISH+ vers un carcinome canalaire *NTRK* IHC-FISH+, sont à notre connaissance inédites dans la littérature. Cette évolution renforce la vraisemblance d'un lien fort entre la morphologie de carcinome sécrétoire et un réarrangement effectif des gènes *NTRK* aboutissant à la surexpression d'une protéine chimérique oncogénique à activité tyrosine kinase Trk.

La récurrence des réarrangements des gènes *NTRK* est également intéressante pour la prise en charge thérapeutique des rares cas de patients atteints de carcinome sécrétoire du sein d'évolution défavorable car il existe désormais des thérapies ciblées anti-TRK (loratrectinib et entrectinib) faisant l'objet d'essais thérapeutiques aux résultats très prometteurs [7]. Une optimisation du screening moléculaire des rares cancers susceptibles de présenter un réarrangement de *NTRK1/2/3* reposant sur des techniques d'immunohistochimie, FISH et/ou séquençage, mais également sur la reconnaissance de types histologiques tumoraux spécifiques, sera indispensable pour permettre un accès à de nouvelles thérapies ciblées aux patients atteints de cancers avancés présentant un réarrangement des gènes *NTRK*.

**Déclaration de liens d'intérêts:** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts dans ce travail.

**Remerciements :** Les auteurs remercient Mlle Solène Solène Gauvrit et Mme Véronique Fainsin pour leur aide technique.

## Références

- [1] Eusebi V, Ichihara S, Vincent-Salomon A, Sneige N et Sapino A. Exceptionally rare types and variants. Secretory carcinoma. In WHO Classification of Tumours of the Breast. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, TAN PH, van de Vijver MJ editors. IARC Lyon 2012. p71-72
- [2] Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al. Am J Surg Pathol 2015;39:1458-1467.
- [3] Lae M, Freneaux P, Sastre-Garau X, Chouchane O, Sigal-Zafrani B, Vincent-Salomon A. Secretory breast carcinomas with ETV6-NTRK3 fusion gene belong to the basal-like carcinoma spectrum. Mod Pathol 2009;22:291-298.
- [4] Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. Am J Surg Pathol. 2017;4:1547-1551
- [5] Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. Mod Pathol. 2019;32:147-153.
- [6] Remoué A, Conan-Charlet V, Bourhis A, Flahec GL, Lambros L, Marcorelles P, et al. Non-secretory breast carcinomas lack *NTRK* rearrangements and TRK protein expression. Pathol Int. 2019;69:94-96.
- [7] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378:731-739.

## Légendes des figures

Figure 1: Aspects histologiques au niveau de l'union des quadrants inférieurs (A: HES, B: Bleu Alcian, C: PAS, x 200) et du quadrant supéro-externe (D: HES, x200)

Figure 2: Immunohistochimie anti-pan-TRK au niveau des contingents carcinomateux sécrétoire (A) et canalaire infiltrant (C) (clone EPR17341, Abcam, Cambridge, USA, révélation DAB, x200). L'étude en FISH *NTRK1* révèle un réarrangement du gène (signaux 5'-verts et 3'rouges séparés ou 3'-rouges isolés) au niveau des contingents carcinomateux sécrétoire (B) et canalaire infiltrant (D) (sonde *ZytoLight SPEC NTRK1 Dual Color Break Apart Probe*, ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Allemagne, contre coloration DAPI, x630, les flèches indiquent des signaux réarrangés)

## Figures Legends

Figure 1: Histopathological features of the lower tumor (A: HES, B: Alcian Blue, C: PAS, x 200) and the upper tumor (D: HES, x200) of the left breast.

Figure 2: Pan-TRK immunohistochemistry in the secretory carcinoma component (A) and in the invasive carcinoma of no special type component (C) (clone EPR17341, Abcam, Cambridge, USA, DAB revelation, x200). *NTRK1* FISH test was positive with *NTRK1* rearrangement signals (i.e. split between 5'- *NTRK1* green signals and 3'- *NTRK1* red signals or single 3'- *NTRK1* red signals) seen in both the secretory carcinoma (B) and in the invasive carcinoma of no special type components (D) (*ZytoLight SPEC NTRK1 Dual Color Break Apart Probe*, ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Germany, DAPI counterstaining, x630, arrows indicate rearranged signals).



