



CON LA PREZIOSA COLLABORAZIONE DI Città della Speranza

XLIII

Congresso Nazionale

AIEOP



***FIBROSARCOMA CONGENITO INFANTILE:
“VERSO UNA RIDEFINIZIONE MORFOLOGICA
DOPO LA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE”***

Bologna, 28 Maggio 2018

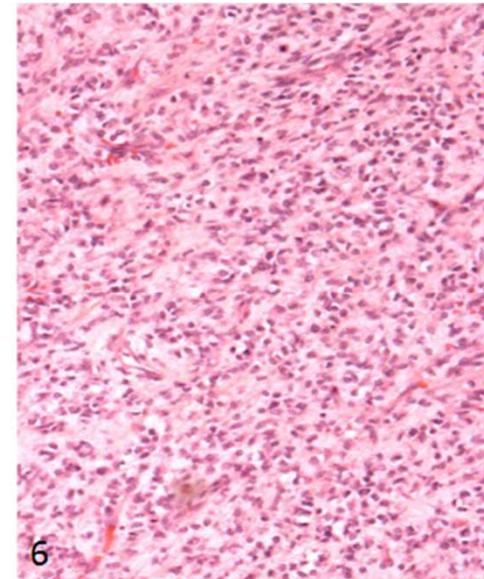
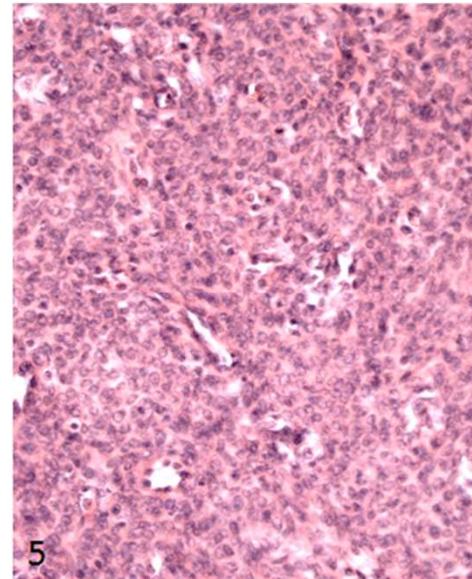
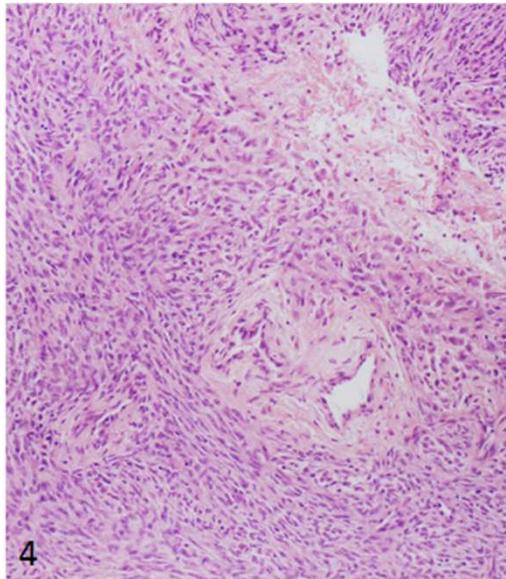
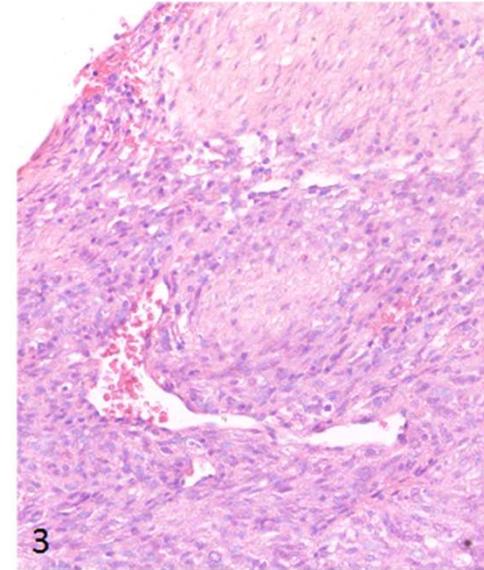
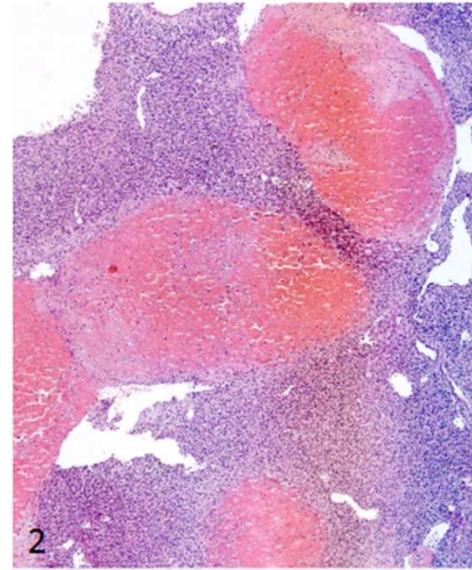
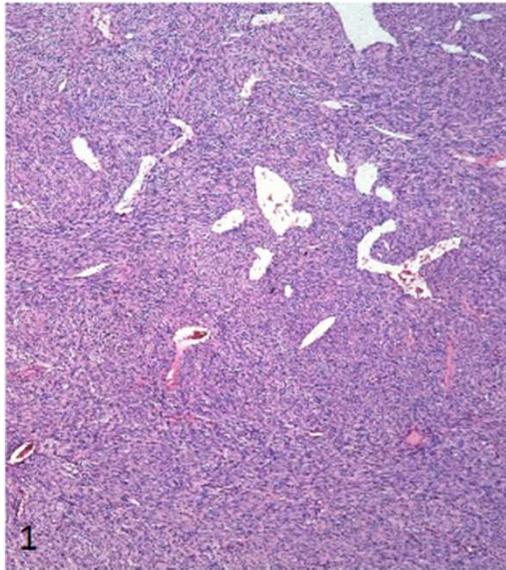
Zin Angelica

Fibrosarcoma Congenito Infantile (CIF)



- ❖ Tumore miofibroblastico localmente aggressivo;
- ❖ Insorgenza: entro un anno dalla nascita (~40% congeniti), cut off 2 anni;
- ❖ Localizzazione: estremità distali, tronco, collo e raramente regioni viscerali;
- ❖ Trattamento chirurgico o combinato chemioterapico/chirurgico;
- ❖ Prognosi buona: sopravvivenza a 5 anni: >90%

CIF: Aspetto Istologico Variabile



Caratteristiche Istologiche e molecolari

“So-called Congenital Infantile fibrosarcoma. Does it exist?”

Coffin et al.

Pediatric Pathology 1994

- Crescita solida / struttura fascicolare
- Densa cellularità
- Elevato indice mitotico
- Collagene variabile
- Pattern vascolare HP-like
- Whorling
- Necrosi con palizzata
- Componenti myxoidi variabili
- Cellule di grosse dimensioni e cellule fusate con citoplasma eosinofilo chiaro/pallido
- Piccole cellule immature rotondeggianti / ovalari

letter

npg © 1998 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturegenetics>

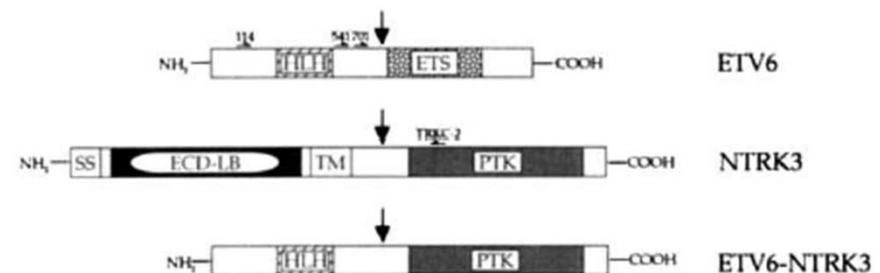
A novel *ETV6-NTRK3* gene fusion in congenital fibrosarcoma

Stevan R. Knezevich, Deborah E. McFadden, Wen Tao, Jerian F. Lim & Poul H.B. Sorensen

Table 1 • Cytogenetic and FISH analysis of CFS cases

Case	Age	Site	Karyotype	12p13 and 15q25-26 Rearrangements by FISH
1	1 mon	flank	46-49, XX, -X, add(1)(q43), +2, +11, del(12)(p13), rea(15)(q25-qter), +20 [24]	der(1)t(1;15)(q43;q25-26) der(12)t(1;12)(q43;p13) der(15)t(12;15)(p13;q25-26)
2	2 mon	calf	48, XY, t(4;12)(p10;q10), +8, +11, der(15)t(12;15)(p13;q25-26) [6] 49, idem, +20 [4]	der(4)t(4;15)(q10;q25-26) der(12)t(4;12)(q10;p13) der(15)t(12;15)(p13;q25-26)
3	3 days	thigh	48, XY, +11, rea(15)(q26), +21 [16] / 48, XY, +8, +11, rea(15)(q26), +21 [2] 47, XY, +11, rea(15)(q26) [2]	ND
4	11 mon	knee	46, XY [25]	ND

Mon, months; ND, not determined



...e i CIF negativi per il trascritto di fusione *ETV6-NTRK3*?

In letteratura...

“Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor of Infancy (PMMTI): A clinicopathologic report of 6 cases”

Alaggio et al. Am J Surg Pathol. 2006;30:388-394.

Alterazioni Molecolari	Istologia	Nr. di Casi riportati	Referenza
BCOR ITD	Ind-Ewing-like PMMTI-CIF like	30 casi (21 con indagine molecolare)	Kao et al. Am J Surg Pathol. 2016 Mar 3
NTRK1-fusion EML4-NTRK3	CIFS like	10 casi	Haller et al. J Pathol. 2016; 238. Davis et al. Ped Dev Pathol. 2018; Vol.21
BRAF-fusion	CIFS like	4 casi	Kao et al. Am J Surg Pathol. 2018 Jan;42(1)
TGF-MET	CIFS like (S100+++)	1 caso	Flucke et al. Gen Chr Cancer. 2017 Sep;56(9)

Obiettivi dello studio

- Ridefinire le caratteristiche morfologiche del CIF *ETV6-NTRK3+*;
- Valutare la capacità dell'istologia di predire lo status molecolare;
- Determinare il potenziale ruolo prognostico delle alterazioni molecolari.

Metodi

Revisione di tutti i casi diagnosticati come **CIF** o **PMMTI** arruolati nei protocolli italiani e alcuni del Children's Hospital di Pittsburgh dal 1995 al 2018.

44 tumori rivisti: E&E e Immunoistochimica

Parametri Istologici:

- Cellule: fusate, rotonde, stellate;
- Infiltrazione linfocitaria;
- Struttura Istologica: fascicolare, diffusa, spina di pesce, a spirale, perivascolare;
- Stroma: fibroso, myxoide, scarso;
- Struttura vascolare: emangiopericitoma-like, angiomatoso, altro.

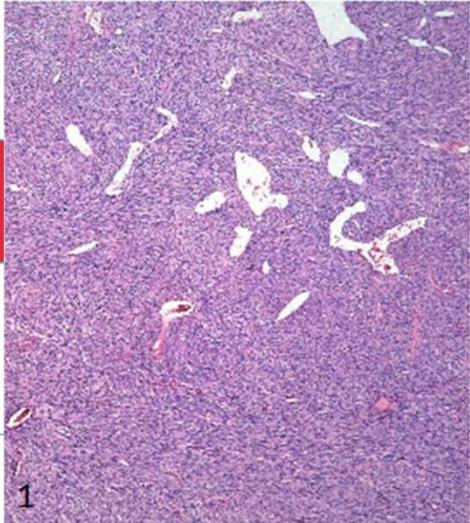
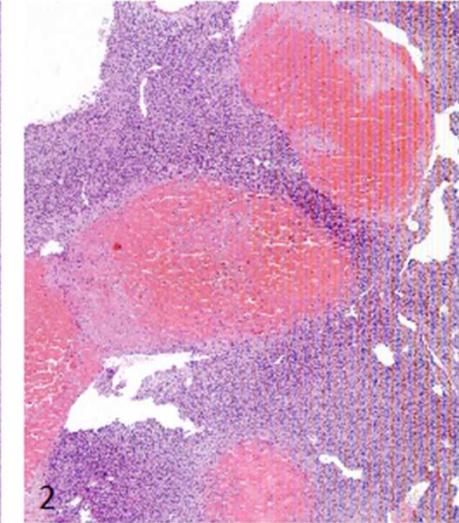
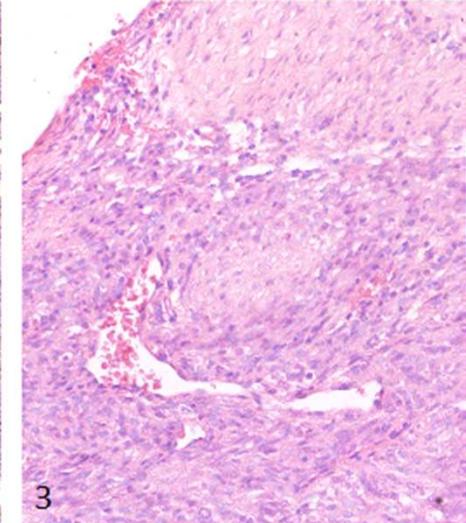
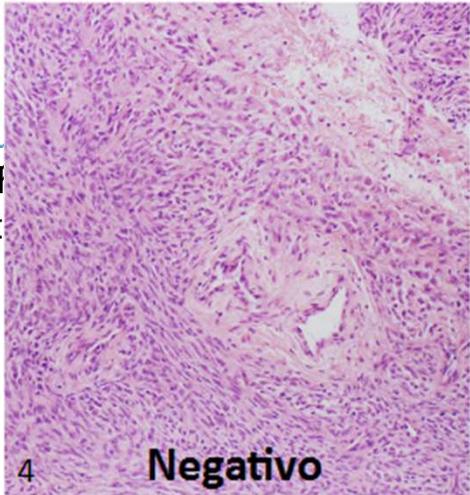
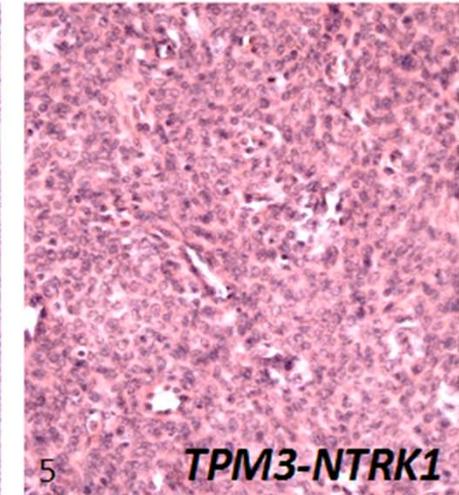
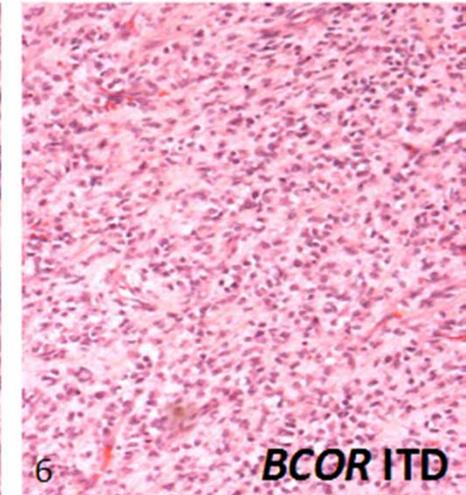
Indagini molecolari:

- *ETV6-NTRK3* (RT-PCR e/o FISH) in tutti i casi;
- Traslocritti di fusione di *NTRK1*, *BCOR* ITD (RT-PCR e/o FISH) in tutti i casi negativi;
- Translocazioni di *BCOR*, *NTRK*, *BRAF* e *MET* (NGS o FISH) nei casi negativi alle indagini RT-PCR e FISH.

	CIF <i>ETV6-NTRK3</i>	FS <i>TPM3-NTRK1</i>	PMMTI <i>BCOR IDT</i>
Sesso			
Maschio	15	3	4
Femmina	14	0	2
Età di insorgenza			
fino a 3 mesi	19	0	2
tra 3 mesi e 1 anno	9	2	4
tra 1 anno e 2 anni	1	1	0
Sede			
Testa-collo	3	0	1
Estremità	19	2	2
Altre sedi	6	1	3

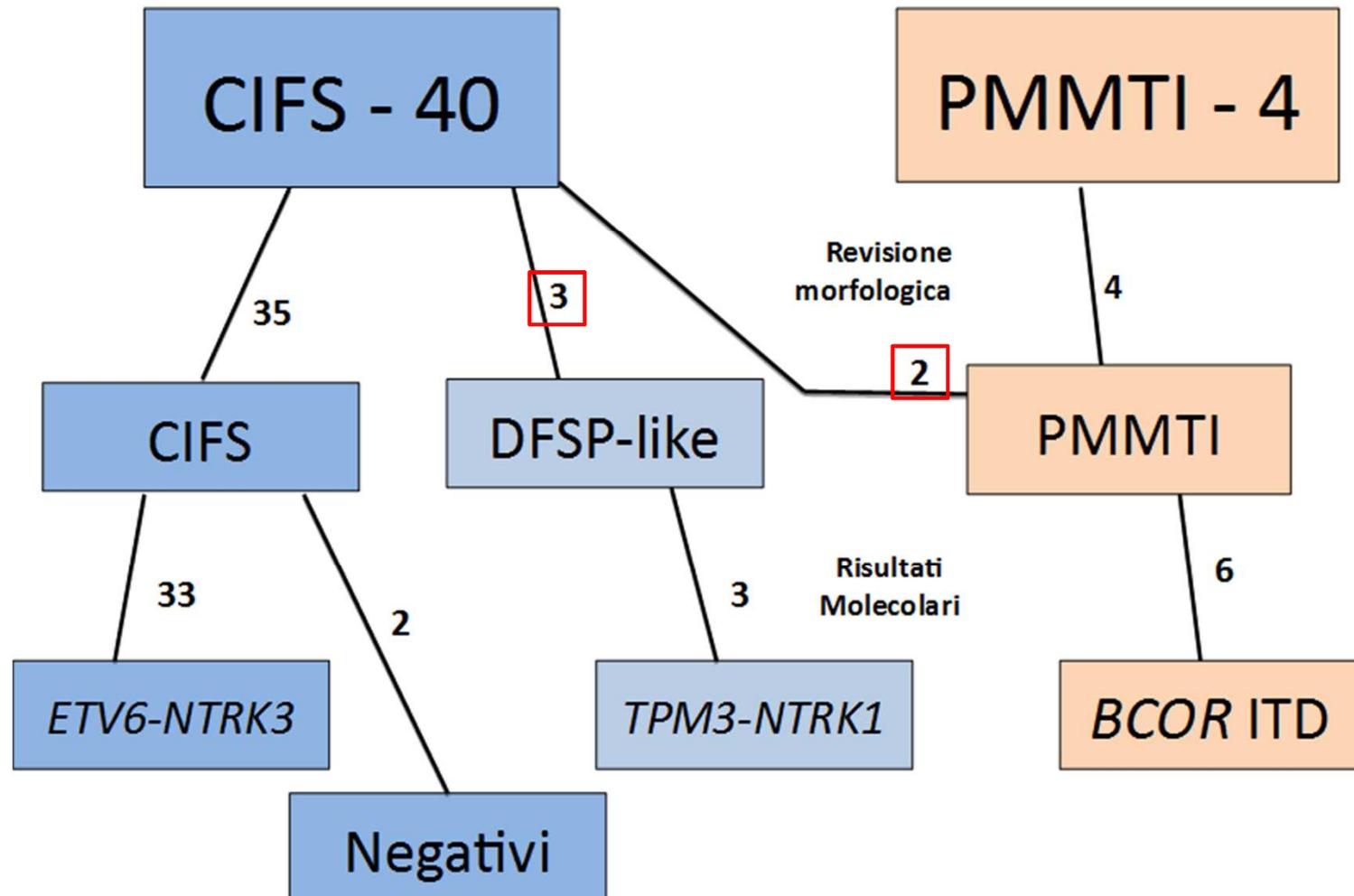
*2 CIF negativi alle analisi molecolari

Risultati: Revisione Morfologica

Diagnosi				filtrazione infocitaria
CIFS* n=36	 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>	lie o moderata (%)
NTRK1 n=2				n presente
PMMTI n=6				n evidente
* inclusi i CIFS EPC – strutt	 <p>4</p> <p>Negativo</p>	 <p>5</p> <p>TPM3-NTRK1</p>	 <p>6</p> <p>BCOR ITD</p>	

RISULTATI

Diagnosi Iniziale



Sopravvivenza

Alterazione Molecolare	Istologia	Follow-up (>5 anni)
<i>ETV6-NTRK3</i>	CIF	19/19 RC (2 recidiva locale, 1 MTS distale) 14 non noto
<i>TPM3-NTRK1</i>	CIF like	1 RC dopo recidive multiple (17 anni) 1 RC (10 anni) 1 non noto
CIFS negativi	CIF like	2 RC
<i>BCOR</i> ITD	PMMTI-CIF like	2 morti per malattia (2 anni) 1 vivo in progressione (1 anno) 2 RC (13 anni, 10 anni) 1 non noto

RC: remissione completa



Prognosi simile al CIF



Possibile comportamento aggressivo

CONCLUSIONI

- Lo spettro morfologico che contraddistingue il CIF *ETV6-NTRK3+* è più ristretto di quanto fino ad ora considerato;
- I tumori caratterizzati dalla presenza dei trascritti di fusione di *NTRK1* sono da considerare con buona probabilità appartenenti al gruppo di CIF *ETV6-NTRK3+* (nuovi inibitori delle chinasi Trk A, Trk B e Trk C);
- I PMMTI hanno una morfologia tipica e possono essere confusi con i CIFS soprattutto in assenza dell'analisi molecolare;
- I PMMTI sembrano essere più aggressivi e il loro comportamento clinico è stato sottovalutato.

Ringraziamenti

Elisa Tosato
Stefania Pellegrini

Angela Scagnellato
Ilaria Zanetti
Prof. Gianni Bisogno

Clinica di Oncoematologia Pediatrica
Università-Azienda Ospedaliera di Padova
Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza



Luisa Santoro

Unità di Anatomia Patologica e Citopatologia, Dipartimento
di Medicina (DIMED)

Claudia Salgado
Prof. Rita Alaggio

Department of Pathology
Children's Hospital of Pittsburgh (USA)



Gruppo di lavoro Sarcomi dei Tessuti Molli

GRAZIE PER L'ATTENZIONE