



Apport de la technique de LD-RT-PCR-NGS pour le diagnostic moléculaire des carcinomes des glandes salivaires associés à des transcrits de fusion

Marie Csanyi-Bastien, Marie-Delphine Lanic, René Guérin, Anne-Catherine Baglin, Fabrice Jardin, Michel Wassef, Philippe Ruminy, Marick Laé

Service de pathologie, Centre Henri Becquerel de Rouen Inserm U1245





Introduction



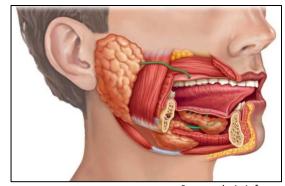
Les glandes salivaires (GS)

> tumeurs rares

Primitives: histologiquement variées (tumeurs épithéliales ++)

Métastases

> cancers des GS : 0,3 à 3 % de tous les cancers



Source: Imic.info

Malignant tumours

Mucoepidermoid carcinoma Adenoid cystic carcinoma Polymorphous adenocarcinoma Acinic cell carcinoma Adenocarcinoma, NOS Salivary duct carcinoma

Carcinoma ex pleomorphic adenoma

Secretory carcinoma Clear cell carcinoma

Basal cell adenocarcinoma Myoepithelial carcinoma

Epithelial-myoepithelial carcinoma

Lymphoepithelial carcinoma Intraductal carcinoma

Squamous cell carcinoma

Oncocytic carcinoma

Carcinosarcoma

Sebaceous adenocarcinoma

Poorly differentiated carcinoma: Undifferentiated carcinoma

Large cell neuroendocrine carcinoma

Small cell neuroendocrine carcinoma

Borderline tumour

Sialoblastoma

Benign tumours

Pleormorphic adenoma Myoepithelioma

Basal cell adenoma

Warthin tumour

Oncocytoma

Lymphadenoma

Cystadenoma

Sialadenoma papilliferum

Ductal papillomas

Sebaceous adenoma

Canalicular adenoma and other ductal adenomas

Other epithelial lesions

Sclerosing polycystic adenosis Nodular oncocytic hyperplasia Lymphoepithelial lesions Intercalated duct hyperplasia

Soft tissue lesions

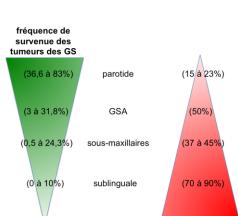
Haemagioma Lipoma/sialolipoma Nodular fasciitis

Haematolymphoid tumours

Extranodal marginal zone lymphoma of MALT

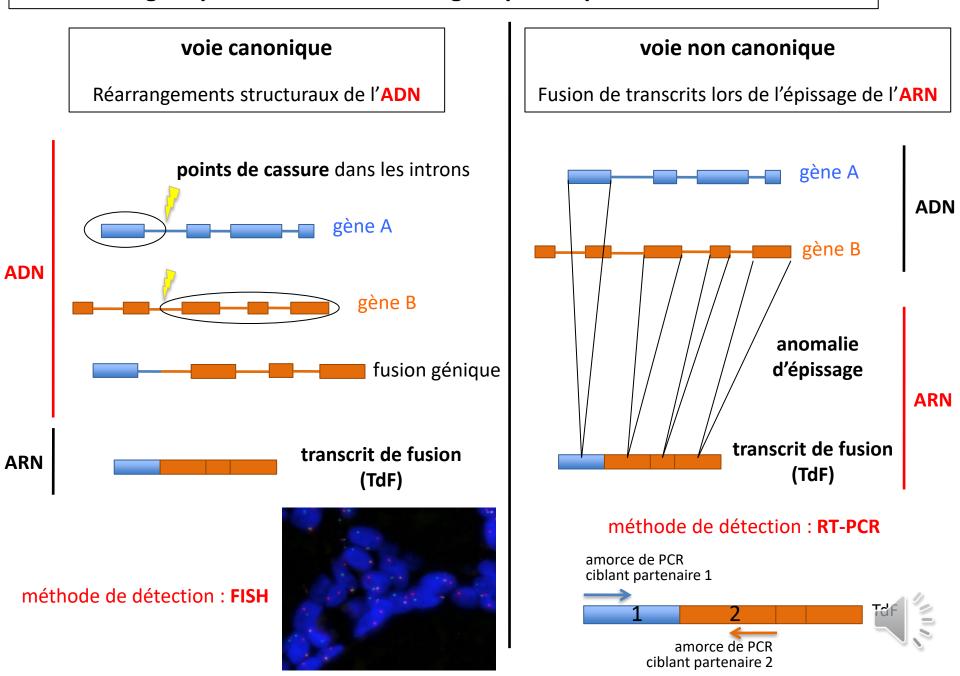
Classification OMS 2017 tumeurs des GS

El-Naggar et al., 2017



diagnostic difficile

Les fusions géniques : mécanisme oncogénique fréquent des tumeurs des GS



Des TdF sont décrits comme associés à certains carcinomes des GS



Utilité diagnostique

tumeurs des glandes salivaires	transcrits de fusion décrits	Taux de réarrangement	
carcinome mucoépidermoïde	CRTC1-MAML2 et CRTC3-MAML2 (EWSR1-POU5F1)	70%	
carcinome adénoïde kystique	MYB-NFIB et MYBL1-NFIB	presque 100%	
adénomes pléomorphes	PLAG1-FGFR1; PLAG1-CHCHD7; PLAG1-TCEA1; PLAG1-CTNNB1; PLAG1-LIFR	25%	
(et carcinomes ex adénome pléomorphe)	HMGA2-NFIB ; HMGA2-FHIT ; HMGA2-WIF1	10%	
MASC	ETV6-NTRK3; ETV6-RET; ETV6-MAML3; ETV6-MET (EGFR-SEPT14; CTNNA1-ALK)	presque 100%	
carcinome à cellules claires	EWSR1-ATF1; EWSR1-CREM	supérieur à 80%	
carcinome odontogène à cellules claires *	EWSR1-ATF1 ; EWSR1-CREB1	60%	
carcinome myoépithélial	EWSR1 ; PLAG1	30%	
carcinome intraductal apocrine (A) / intercalaire (I)	TRIM27-RET (A) / NCOA4-RET (I) (TUT1-ETV5; KIAA1217-RET)	50%	
carcinome à cellules acinaires	HTN3-MSANTD3; PRB3-ZNF217		
carcinome des canaux salivaires	HNRNPH3-ALK ; EML4-ALK		
carcinome épithélial-myoépithélial	réarrangements de MYB et EWSR1	rares	
adénocarcinome microsécrétant	MEF2C-SS18		
adénocarcinome cribirforme des glandes salivaires mineures	ARID1A-PRKD1 ; DDX3X-PRKD1 ; réarrangements de PRKD2 et PRKD3		

* tumeur des os de la mâchoire

Objectifs de l'étude



- → Analyser les éléments essentiels au diagnostic des carcinomes des GS :
- biologie moléculaire : LD-RT-PCR multiplexe couplée au NGS VS FISH pour détecter les TdF
- morphologie
- immunohistochimie (IHC)
- expertise du REFCORpath



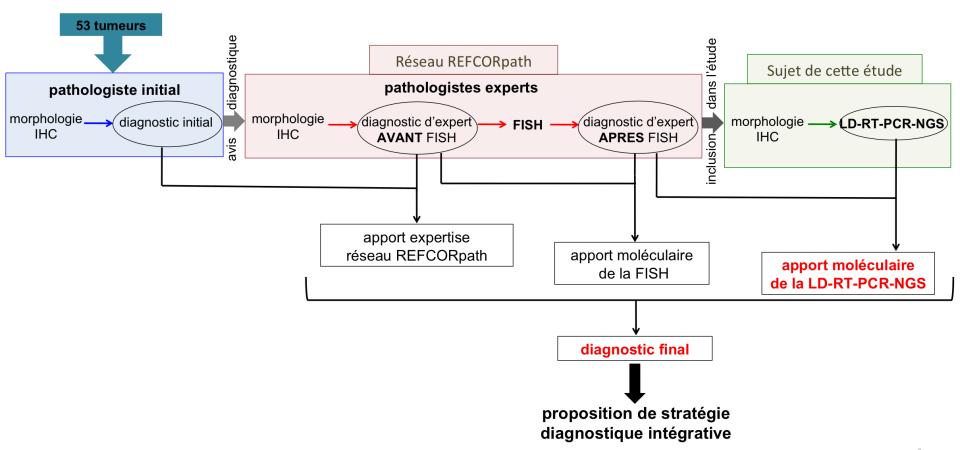
pour développer une stratégie diagnostique globale de ces tumeurs



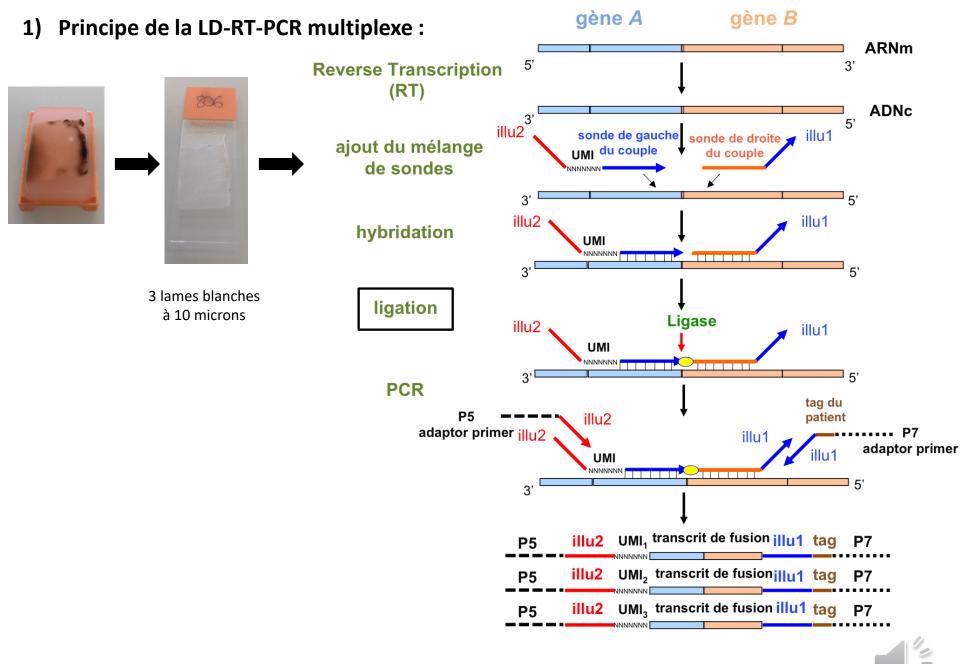
Matériel et méthode



Cohorte de 53 tumeurs des GS potentiellement associées à des TdF **adressées** entre 2013 et 2019 par des **pathologistes initiaux** (30 laboratoires français) pour avis diagnostique aux **pathologistes experts** du REFCORpath



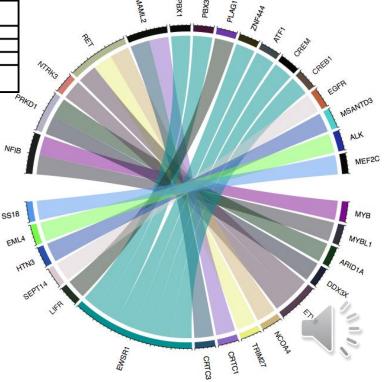






Panel de LD-RT-PCR ciblant 180 gènes (sarcomes, carcinomes, tumeurs cérébrales) dont 31 gènes pour la pathologie salivaire impliqués dans 21 TdF correspondant à 12 carcinomes des GS

Carcinomes des GS	Sondes de LD-RT-PCR				
Carcillonies des 45	partenaire de fusion 5'	partenaire de fusion 3'			
Carcinome mucoépidermoïde	CRTC1	MAML2			
caremonie macocpiacimolae	CRTC3	777722			
Carcinome adénoïde kystique	MYB	NFIB			
, ,	MYBL1				
Carcinome ex adénome pléomorphe	LIFR	PLAG1			
	ETV6	NTRK3			
MASC (carcinome sécrétoire analogue à la glande mammaire)	EIVO	RET			
	EGFR	SEPT14			
Carcinome à cellules claires (CCC)		CREM			
caremonie a cenares claires (ece)		ATF1			
Carcinome odontogène à cellules claires (COCC)					
	EWSR1	CREB1			
and the second s		PBX1			
Carcinome myoépithélial		PBX3			
		ZNF444			
Carcinome intraductal	NCOA4	RET			
Carcinome incradactar	TRIM27	KE 7			
Carcinome à cellules acinaires	HTN3	MSANTD3			
Carcinome des canaux salivaires	EML4	ALK			
Adénocarcinome (ADK) microsécrétant	MEF2C	SS18			
ADK cribriforme des GSM	ARID1A	PRKD1			
ADK CIDITIOTHE des GSM	DDX3X	PRADI			



Résultats



		1	1 2		4 5		6	7	
Diagnostics d'expert	Numéro du cas	Localisation tumorale	Diagnostic d'expert pré-moléculaire	Résultats de la FISH	Diagnostic d'expert après la FISH	Résultats de la LD-RT-PCR-NGS	Diagnostic selon la LD-RT-PCR-NGS	Diagnostic final	
	1	tulliorale	pre-moleculaire	de la F15H	apres la Fish	LD-R1-PCR-NGS	LD-R1-PCR-NG3		
avant	2		3 MASC						
	3								
biologie moléculaire	4		1 ADK SAI de haut grade						
	5	-							
	7	_	4 MASC						
	8	_		ETP/C	46 4466				
	9	-	1 ADK SAI de bas grade	ETV6 +	16 MASC				
	10	-				ETV6 exon 5 - NTRK3 exon 15			
53 tumeurs:	11								
33 tumeurs.	12						24 MASC	24 MASC	
	13						2111100		
40	14								
48 cancers des GS:	15 16								
24 MASC	17	_	15 MASC						
	18			ETV6 NI	2 MASC				
3 ADK SAI	19			ETV6 +	1 MASC	ETV6 exon 5 - NTRK3 exon 14			
5 carcinomes intraductaux	20			ETV6 NI	1 MASC	ETI/C aver 4 NTD//2 aver 14			
	21			ETV6 +		ETV6 exon 4 - NTRK3 exon 14			
15 CCC	23			ETV6 +	4 MASC	ETV6 exon 6 - RET exon 12			
1 carcinome myoépithélial	24	48 tumeurs							
i carcinome myoepimenar	25	des GS	2 144.50		2 MASC				
	26		2 MASC		2 MASC		7 Carcinomes intraductaux		
C company de la maŝabajua .	27			5 ETV6 -		NCOA4 exon 7 - RET exon 12		7 Carcinomes intraductaux	
5 cancers de la mâchoire :	28		4 Carcinomes intraductaux		4 Carcinomes intraductaux				
5 COCC	29			1 ETV6 NI					
3 6066	30	_	1 ADK SAI de bas grade	1 ETV6 -	1 ADK SAI de bas grade	NCOA4 exon 8 - RET exon 12			
	32	_	z ADR DAZ de Das grade	12//0	a ribit bria de bub grude				
	33					EWSR1 exon 11 - ATF1 exon 3			
	34					EWSR1 exon 10 - ATF1 exon 5			
	35					EVISAT CANT TO THAT CANT S			
	36		9 CCC	9 EWSR1 +	9 CCC	EWSR1 exon 13 - ATF1 exon 5	9 CCC	9 CCC	
	37					EWSR1 exon 8 - ATF1 exon 3			
	39					EWSR1 exon 13 - CREM exon 4			
	40					EWSR1 exon 10 - CREM exon 5			
	41]	1 CCC	1 EWSR1 -	1 CCC	CRTC1 exon 1 - MAML2 exon 2	1 CME	1 CME	
	42		1 Carcinome intraductal	1 ETV6 -	1 Carcinome intraductal		1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal	
	43		1 Carcinome myoépithélial	1 EWSR1 +	1 Carcinome myoépithélial		1 Carcinome myoépithélial	1 Carcinome myoépithélial	
	44					7 (
	45 46		5,000	5 EWSR1 +	5 CCC	7 cas négatifs	5 CCC	5 CCC	
	47	-	5 CCC		3 000		3 000	3 000	
	48								
	49		з сосс			EWSR1 exon 11 - ATF1 exon 3			
	50	5 tumeurs des os de la		3 EWSR1 +	з сосс	EWSR1 exon 7 - ATF1 exon 5	з сосс		
	51					EWSR1 exon 7 - CREB1 exon 7		5 CUC.	
	52	mâchoire	2 COCC	1 EWSR1 -	2 COCC	2 cas négatifs	2 COCC		
	53			1 EWSR1 NI					

] 1		2	3	4	5	6	7	
Résultats de la FISH	Numéro du cas	Localisation tumorale	Diagnostic d'expert pré-moléculaire	Résultats de la FISH	Diagnostic d'expert après la FISH	Résultats de la LD-RT-PCR-NGS	Diagnostic selon la LD-RT-PCR-NGS	Diagnostic final	
	1	tumoruic	pre moreculaire	uc iu i 1511	upi es iu i zon	ED KI T CK NOO	LD KI FOK NOS		
	2		3 MASC						
	3								
	5		1 ADK SAI de haut grade						
	6								
	7		4 MASC						
	8			ETV6 +	16 MASC				
	9		1 ADK SAI de bas grade						
	10					ETV6 exon 5 - NTRK3 exon 15			
48 interprétables (90,6%) :	11								
- 39 positives (81,3%)	13						24 MASC	24 MASC	
	14								
37 (77,1%) confirmant le	15								
diagnostic :	16		15 MASC						
19 MASC	18		13 MASC	ETV6 NI	2 MASC				
	19			ETV6 +	1 MASC	ETV6 exon 5 - NTRK3 exon 14			
14 CCC	20			ETV6 NI	1 MASC				
1 carcinome myoépithélial	21			ETV6 +		ETV6 exon 4 - NTRK3 exon 14			
	22			ETV6 +	4 MASC	ETV6 exon 6 - RET exon 12			
3 COCC	24	48 tumeurs							
	25	des GS		2 MASC	2 MASC	NCOA4 exon 7 - RET exon 12			
2 (4 20)	26		Z PIASC				7 Carcinomes intraductaux	7 Carcinomes intraductaux	
2 (4,2%) reclassant le	27			5 ETV6 -					
diagnostic :	29		4 Carcinomes intraductaux		4 Carcinomes intraductaux				
2 ADK SAI → MASC	30				1 ETV6 NI				
Z ADK SAI 7 IVIASC	31		1 ADK SAI de bas grade	1 <i>ETV6</i> -	1 ADK SAI de bas grade	NCOA4 exon 8 - RET exon 12			
	32					EWSR1 exon 11 - ATF1 exon 3			
- 9 négatives (18,7%)	33 34								
- 5 negatives (10,770)	35					EWSR1 exon 10 - ATF1 exon 5			
	36		9 CCC	9 EWSR1 +	9 CCC	5W604 12 AT54 5	9 CCC	9 CCC	
	37					EWSR1 exon 13 - ATF1 exon 5			
 (1.11 (0.40()	38					EWSR1 exon 8 - ATF1 exon 3			
5 ininterprétables (9,4%)	39 40					EWSR1 exon 13 - CREM exon 4 EWSR1 exon 10 - CREM exon 5			
	41		1 CCC	1 EWSR1 -	1 CCC	CRTC1 exon 1 - MAML2 exon 2	1 CME	1 CME	
	42		1 Carcinome intraductal	1 ETV6 -	1 Carcinome intraductal		1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal	
	43		1 Carcinome myoépithélial	1 EWSR1 +	1 Carcinome myoépithélial		1 Carcinome myoépithélial	1 Carcinome myoépithélial	
	44					Town Course			
	45 46		5 CCC	5 EWSR1 +	5 CCC	7 cas négatifs	5 CCC	5 CCC	
	47		3 000	J LWSKI T	3 000		3 000	3 000	
	48								
	49					EWSR1 exon 11 - ATF1 exon 3			
	50	5 tumeurs des os	3 сосс	3 EWSR1 +		EWSR1 exon 7 - ATF1 exon 5	з сосс		
	51	de la		1 514/004		EWSR1 exon 7 - CREB1 exon 7		5 COC.	
	52 53	mâchoire	2 COCC	1 EWSR1 - 1 EWSR1 NI	2 COCC	2 cas négatifs	2 COCC		

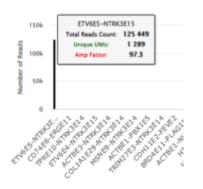
		1	2	3	4	5	6	7	
Résultats de la	Numéro du cas	Localisation tumorale	Diagnostic d'expert pré-moléculaire	Résultats de la FISH	Diagnostic d'expert après la FISH	Résultats de la LD-RT-PCR-NGS	Diagnostic selon la LD-RT-PCR-NGS	Diagnostic final	
LD DT DCD NCC	1								
LD-RT-PCR-NGS	3		3 MASC						
	4	_	1 ADK SAI de haut grade						
	5								
	6	_	4 MASC						
	8	_		ETV6 +	16 MASC				
	9		1 ADK SAI de bas grade	LIVO +	10 MASC				
	10					ETV6 exon 5 - NTRK3 exon 15			
100% interprétables :	11								
- 44 positives (83%)	13						24 MASC	24 MASC	
38 (71,7%) confirmant le	14 15								
	16	-							
diagnostic:	17		15 MASC	ETV6 NI	2 MASC				
22 MASC	18			ETV6 +	1 MASC		_		
4 carcinomes intraductaux	20	-		ETV6 NI	1 MASC	ETV6 exon 5 - NTRK3 exon 14			
	21			ETV6 +		ETV6 exon 4 - NTRK3 exon 14			
9 CCC	22	_		ETV6 +	4 MASC	ETV6 exon 6 - RET exon 12			
3 COCC	24	48 tumeurs		E100 +		ETVO exoll 6 - RET exoll 12			
	25	des GS	2 MASC		2 MASC				
6 (11 20/) reclassant le	26	-	2 PIAGO	5.57 /s	2 11750				
6 (11,3%) reclassant le	27 28	_		5 ETV6 -		NCOA4 exon 7 - RET exon 12	7 Carcinomes intraductaux	7 Carcinomes intraductaux	
diagnostic :	29		4 Carcinomes intraductaux		4 Carcinomes intraductaux				
2 ADK SAI → 2 MASC	30			1 <i>ETV6</i> NI				ļ	
2 MASC → 2 carcinomes	31 32		1 ADK SAI de bas grade	1 ETV6 -	1 ADK SAI de bas grade	NCOA4 exon 8 - RET exon 12			
	33	_				EWSR1 exon 11 - ATF1 exon 3			
intraductaux	34					EWSR1 exon 10 - ATF1 exon 5			
1 ADK SAI → 1 carcinome	35 36		9 CCC	9 EWSR1 +	9 CCC		9 CCC	9 CCC	
intraductal	37	_	9 000	9 LW3KI +	9 000	EWSR1 exon 13 - ATF1 exon 5	9 000	9 000	
	38					EWSR1 exon 8 - ATF1 exon 3			
1 CCC → carcinome	39					EWSR1 exon 13 - CREM exon 4	_		
mucoépidermoïde	40		1 CCC	1 EWSR1 -	1 CCC	EWSR1 exon 10 - CREM exon 5 CRTC1 exon 1 - MAML2 exon 2	1 CME	1 CME	
	42]	1 Carcinome intraductal	1 ETV6 -	1 Carcinome intraductal		1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal	
- 4 - 4 1	43	_	1 Carcinome myoépithélial	1 EWSR1 +	1 Carcinome myoépithélial		1 Carcinome myoépithélial	1 Carcinome myoépithélial	
- 9 négatives (17%)	44					7 cas négatifs			
	46	5 CCC		5 EWSR1 +	5 CCC	, cas negatins	5 CCC	5 CCC	
	47		2 333					0.11	
	48					FINCD1 aven 11 ATE1 aven 2			
	49 50	5 tumeurs	з сосс	3 <i>EWSR1</i> +	з сосс	EWSR1 exon 11 - ATF1 exon 3 EWSR1 exon 7 - ATF1 exon 5 EWSR1 exon 7 - CREB1 exon 7		5 CJC \\	
	51	des os de la							
	52	mâchoire	2 COCC	1 EWSR1 -	2 COCC	2 cas négatifs	2 COCC		
	53			1 EWSR1 NI				J	

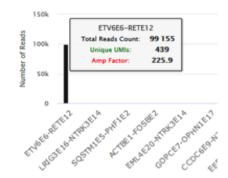
Exemples de TdF mis en évidence par la LD-RT-PCR

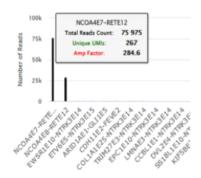
ETV6 exon 5 – NTRK3 exon 15

ETV6 exon 6 - RET exon 12

NCOA4 exon 7 – RET exon 12

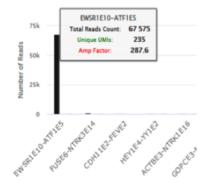


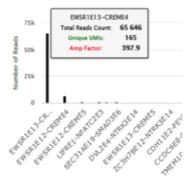




EWSR1 exon 10 - ATF1 exon 5

EWSR1 exon 13 - CREM exon 4







Comparaison des résultats moléculaires de la LD-RT-PCR-NGS et de la FISH

		LD-RT-P	LD-RT-PCR-NGS					
		+						
	+	33	6	39				
FISH	-	7	2	9				
	NI	4	1	5				
Total		44	53					

Concordance étudiable sur 48 cas :

- concordance dans 42 cas (87,5%)
- discordance dans 6 cas (12,5%): 5 CCC et 1 carcinome myoépithélial réarrangés EWSR1 en FISH négatifs en LD-RT-PCR-NGS



Comparaison des diagnostics des pathologistes initiaux avec les diagnostics des experts avant biologie moléculaire

Concordance diagnostique pour le **caractère bénin/malin** : **71,7%** (38 cas sur 53)

Concordance diagnostique pour le **type histologique exact** : **39,6%** (21 cas sur 53)

	1	2	2 3			
Numéro du cas	Localisation tumorale	Diagnostic pathologiste initial	Diagnostic d'expert pré-moléculaire	Diagnostic final		
1	tamoraic	2 ADV CAT	pre-moreculaire			
2		2 ADK SAI	3 MASC			
3		1 Carcinome intraductal				
4	-					
5	_	4 Carcinomes à cellules acinaires				
6	-		4 MASC			
7	-					
9	-	1 Tumeur de Warthin 1 Oncocytome	1 ADK SAI de bas grade			
10	-		1 ADR SAI de bas grade			
11	-	2 MASC				
12	1	1 Sialadénome papillifère				
13		?		24 MASC		
14						
15		4 MASC				
16		4 MASC				
17			15 MASC			
18		1 Cystadénome papillaire kystique				
19		1 Carcinome à cellules acinaires				
20	-	1 ADK SAI				
21	_	1 MASC				
22	-	1 Cystadénome papillaire kystique				
24	48 tumeurs	2 ADK SAI				
25	des GS	1 Sialadénome papillifère				
26	-	1 ADK SAI				
27	1	1 Adénome pléomorphe				
28				7 Carcinomes intraductaux		
29		2 Carcinomes intraductaux	4 Carcinomes intraductaux			
30		1 MASC				
31		1 Adénome				
32		1 CME				
33						
34	_	3 CCC				
35 36	_	2	0.000	9 CCC		
37	? 9 CCC		9 000			
38	-	2 CCC				
39	1	1 CME				
40	1	1 CCC				
41	1	1 CCC	1 CCC	1 CME		
42		1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal		
43		1 Sarcome d'Ewing	1 Carcinome myoépithélial	1 Carcinome myoépithélial		
44		1 CCC				
45	-	1 Adénome sébacé				
46	-	1 Métastase d'un carcinome rénal	5 CCC	5 CCC		
47	-	2 CCC				
48 49						
50	-	2 Améloblastomes				
51	5 tumeurs des os de la	?	5 COCC	5 COCC		
52	mâchoire	1 COCC	5 1500	2 2300		
53	†	1 Kyste d'inclusion				

Comparaison des diagnostics des pathologistes initiaux avec le diagnostic final

Concordance diagnostique pour le **type histologique exact** : **37,7%** (20 cas sur 53)

	1	2 3		4			
Numéro du cas	Localisation tumorale	Diagnostic pathologiste initial	Diagnostic d'expert pré-moléculaire	Diagnostic final			
1	tunioraie		pre-moleculaire				
2		2 ADK SAI	3 MASC				
3		1 Carcinome intraductal					
4							
5		4 Carcinomes à cellules acinaires					
6		+ carcinomes a centales acinalies	4 MASC				
7			711100				
8		1 Tumeur de Warthin					
9		1 Oncocytome	1 ADK SAI de bas grade				
10		2 MASC					
11							
12		1 Sialadénome papillifère ?		24 MASC			
14		f					
15							
16		4 MASC					
17			15 MASC				
18		1 Cystadénome papillaire kystique					
19		1 Carcinome à cellules acinaires					
20		1 ADK SAI					
21		1 MASC					
22		1 Cystadénome papillaire kystique					
23		2 ADK SAI					
24	48 tumeurs	Z ADR SAI					
25	des GS	1 Sialadénome papillifère	2 MASC				
26		1 ADK SAI					
27		1 Adénome pléomorphe		7 Carcinomes intraductaux			
28		2 Carcinomes intraductaux	4 Carcinomes intraductaux				
29		4 44.66					
30 31		1 MASC 1 Adénome	1 ADK SAI de bas grade				
32		1 CME	1 ADK SAI de das grade				
33							
34		3 CCC					
35		5 555					
36		? 9 CCC	9 CCC				
37							
38		2 CCC					
39		1 CME					
40		1 CCC					
41		1 CCC	1 CCC	1 CME			
42		1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal	1 Carcinome intraductal			
43		1 Sarcome d'Ewing	1 Carcinome myoépithélial	1 Carcinome myoépithélial			
44		1 CCC					
45		1 Adénome sébacé	E 000	5 CCC			
46		1 Métastase d'un carcinome rénal	5 CCC	5 000			
47 48		2 CCC		40.			
49							
50		2 Améloblastomes					
51	5 tumeurs des os de la	?	5 COCC	5 COCC			
52	mâchoire	1 COCC					
53		1 Kyste d'inclusion					

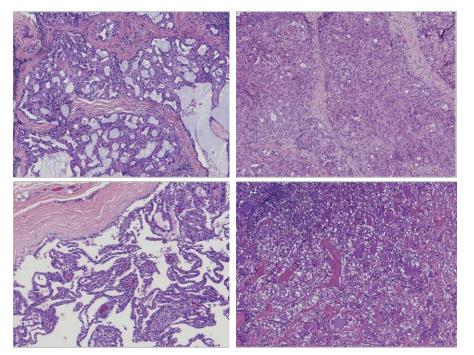
Caractéristiques des 53 cas après diagnostic final

24 MASC

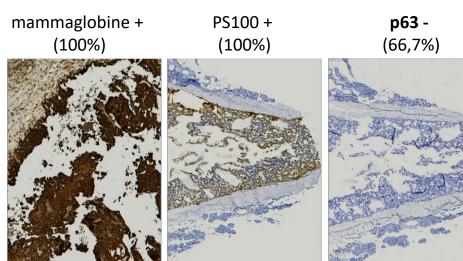
Clinique : Sex-ratio $\simeq 1$ parotide 70,8%

tumeurs indolentes

Histologie : architecture variable



IHC:



BM (Biologie Moléculaire) :

LD-RT-PCR-NGS : 24 fusions / 24 cas (100%)

21 fusions *ETV6-NTRK3* (87,5%) 3 fusions *ETV6-RET* (12,5%)

FISH: 21 réarrangements / 24 cas (87,5%)

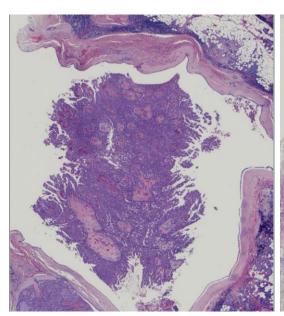


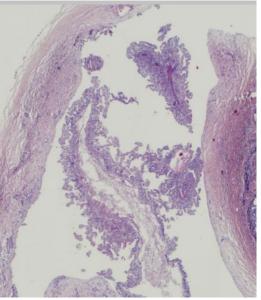
8 carcinomes intraductaux

Clinique: 62,5% femmes parotide 75%

tumeurs indolentes

Histologie: papillaire-kystique cellules claires / à mucus





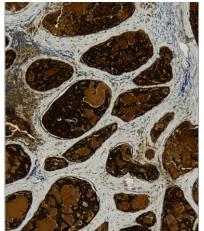


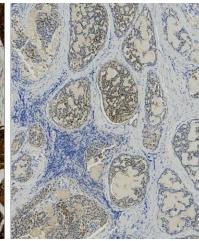
LD-RT-PCR-NGS: 7 fusions NCOA4-RET / 8 cas (87,5%)

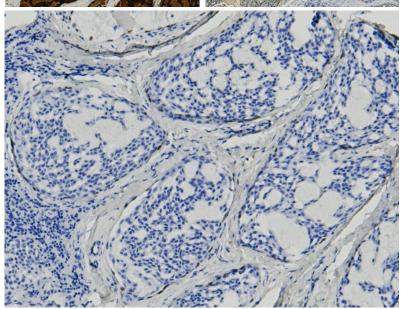
Pas de FISH disponible

IHC:

mammaglobine + PS100 + (100%)







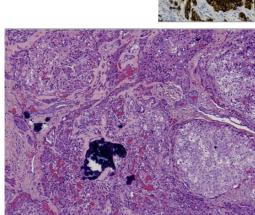
p63 + en bordure des massifs (100%)

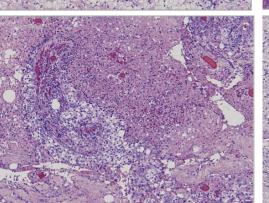


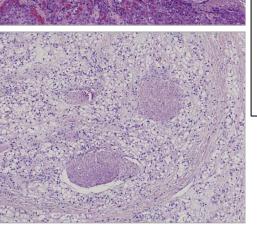
14 carcinomes à cellules claires

Clinique: 78,6% femmes GSA 85,7%

Histologie: cellules claires (92,9%) parfois éosinophiles (78,6%) stroma hyalin (64,3%) signes d'agressivité (50%)



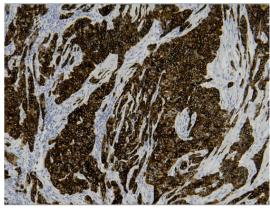




IHC:

CK7 + (77,8%)

P63 + (100%)



BM:

FISH: 14 réarrangements EWSR1 / 14 cas (100%)

LD-RT-PCR-NGS : 9 fusions / 14 cas (64,3%)

7 fusions *EWSR1-ATF1* (77,8%)

2 fusions EWSR1-CREM (22,2%)



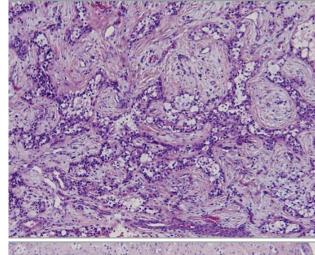
5 carcinomes odontogènes à cellules claires

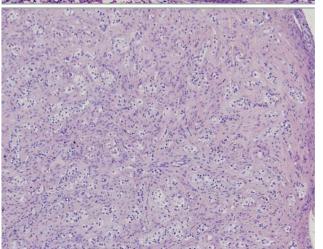
Clinique : hommes 60%

mandibulaire 80%

lyse osseuse

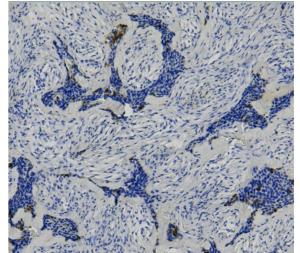
Histologie:

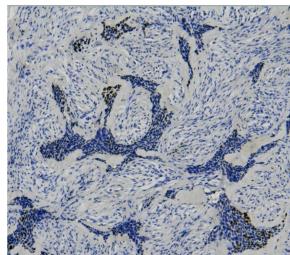




IHC:

CK7 + (100%) p63 + (100%)





BM:

LD-RT-PCR-NGS: 3 fusions / 5 cas (60%)

2 fusions *EWSR1-ATF1* (66,7%)

1 fusion EWSR1-CREB1 (33,3%)

FISH: 3 réarrangements EWSR1 / 5 cas (60%)



1 carcinome mucoépidermoïde

Tumeur **parotidienne**

Diagnostic initial : carcinome à cellules claires

LD-RT-PCR-NGS: identification du transcrit CRTC1-MAML2 reclassant le diagnostic

1 carcinome myoépithélial

Tumeur du sinus maxillaire

Diagnostic initial : sarcome d'Ewing

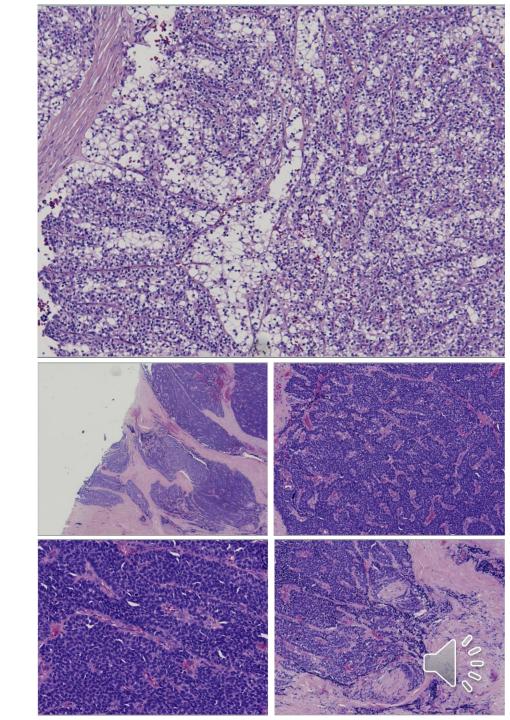
FISH : réarrangement d'*EWSR1*

LD-RT-PCR-NGS : absence de transcrit

IHC: **SOX10 +**

→ Reclassement du diagnostic

(RNA Séq en cours : nouveau transcrit ?)



Conclusion



Carcinomes des GS: rares; grande variété histologique; diagnostic difficile

→ Apport essentiel de la BM dans le diagnostic (même réalisé par un expert)

LD-RT-PCR-NGS: 1ère intention

- adaptée à la détection de TdF
- facilement réalisable (blocs paraffinés)
- analyse **simultanée** d'un **large panel de gènes**
- sans à-priori diagnostique (par rapport à la FISH)
- peu coûteuse

- + analyse morphologique rigoureuse
- + expertise du REFCORpath
- + panel IHC à 10 Anticorps



		carcinome muco-épidermoïde	carcinome à cellules claires	carcinome à cellules acinaires	MASC	carcinome des canaux salivaires	carcinome intraductal	carcinome myoépithélial	carcinome épithélial- myoépithélial	carcinome à cellules basales	carcinome adénoïde kystique
	anticorps										
marqueur épithélial	СК7	+	+	+	+	+	+ (cellules épithéliales)	+/-	+	+	+
	p63	+	+	-	-	-	+ (cellules myoépithéliales)	+	+	+	+
marqueurs	PS100	-	-	-	+	-	+ (intercalaire)	+	+	+	+
myoépithéliaux	SOX10	-	-	+	+	-	+ (intercalaire)	+	+	+	+
	RA	-	-	-	+	+	+ (apocrine)	ı	-	-	-
	Her2	- (possible HG)	•	-	-	+	-	-	-	-	-
marqueurs divers	mammaglobine	-	-	-	+	+	+	-	-	-	4.0
	gata3	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+ =
	DOG1	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+,5
	CD117	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+

Stratégie diagnostique intégrative globale

