Pulmonary Granular Cell Tumors

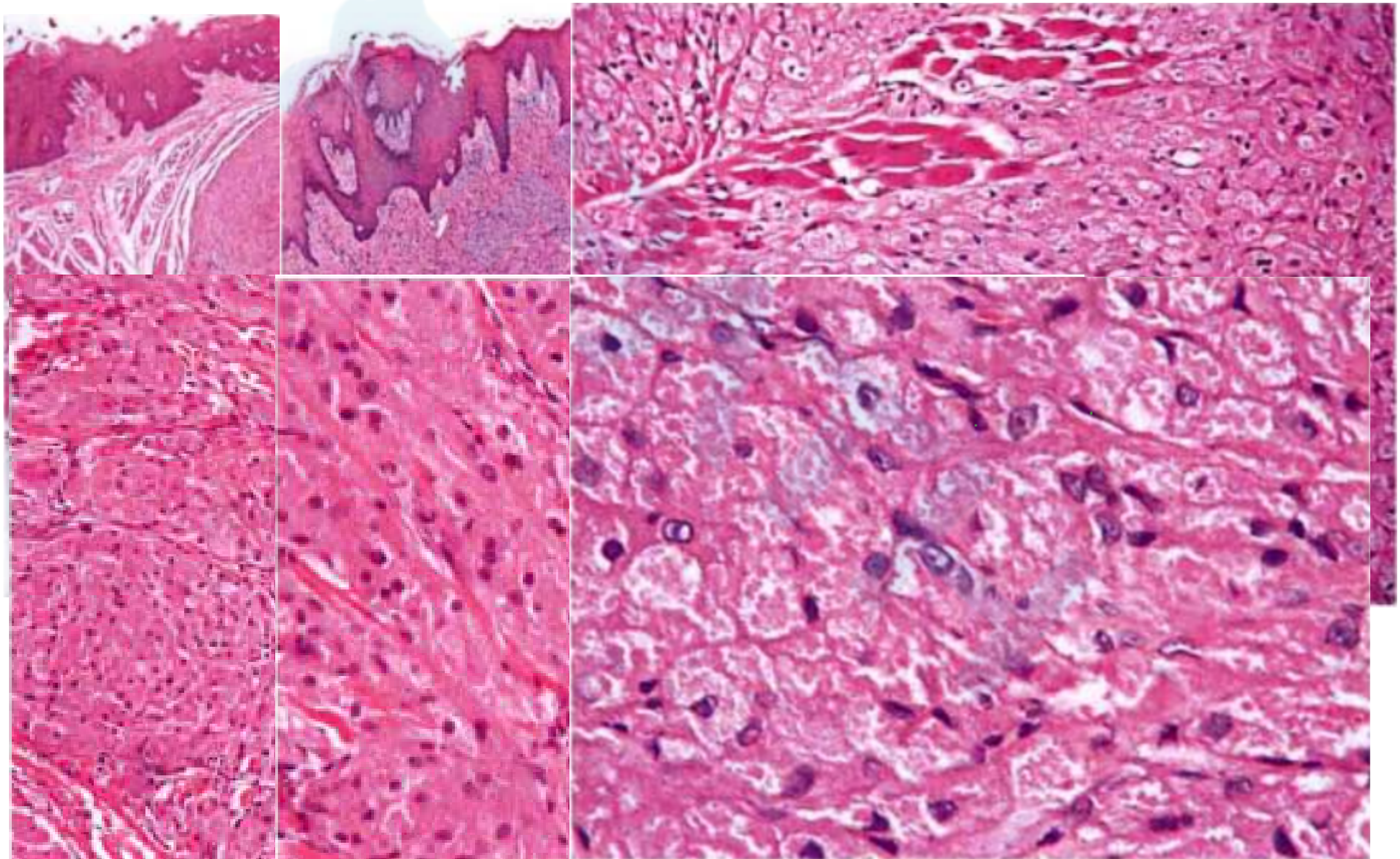
A Study of 4 Cases Including a Malignant Phenotype

汇报者：王蕊

Granular cell tumors (GCTs)

- 1926年Abrikossoff首次提出
- 是一种具有神经外胚叶分化的良性肿瘤，又称颗粒细胞肌母细胞瘤。
- 任何年龄均可发生，常见于40-60岁男性，男女比=2-3:1；可发生于任何部位，头颈部（尤其舌）最常见，也可见近端肢体的软组织、乳腺、胃肠道和呼吸道的实质脏器。
- 大体：位于真皮、皮下、黏膜下，也可见于浅部软组织或横纹肌间。

Granular cell tumors (GCTs)



Granular cell tumors (GCTs)

- GCTs免疫组化

一般s-100、NSE、CD68、CD63阳性，后三者不特异；大部分病例MITF、TFE3弥漫核阳，HMB45一般阴性，Melan-A灶阳。

SMA、desmin、NFP、GFAP、keratins阴性

- GCTs一般为良性肿瘤，局部复发多为手术切除不干净所致。

Malignant Granular cell tumors (MGCTs)

- Ravich 于 1945 年首次报道。
- 罕见的施万细胞表型的高级别肉瘤，由细胞浆内含溶酶体的恶性颗粒细胞组成。
- 发病年龄3-70岁（平均40岁），女性多于男性；多位于上肢和躯干深部软组织，头颈部和口腔少见。
- 50%可远处转移，预后不良指标（局部复发、转移、肿瘤体积大和患者年龄大）。
- 大体：大小不等（1-18.2cm），一般大于5cm,切面灰白色、质韧。

- 镜下：良恶性颗粒细胞瘤在组织学上无明确界限。

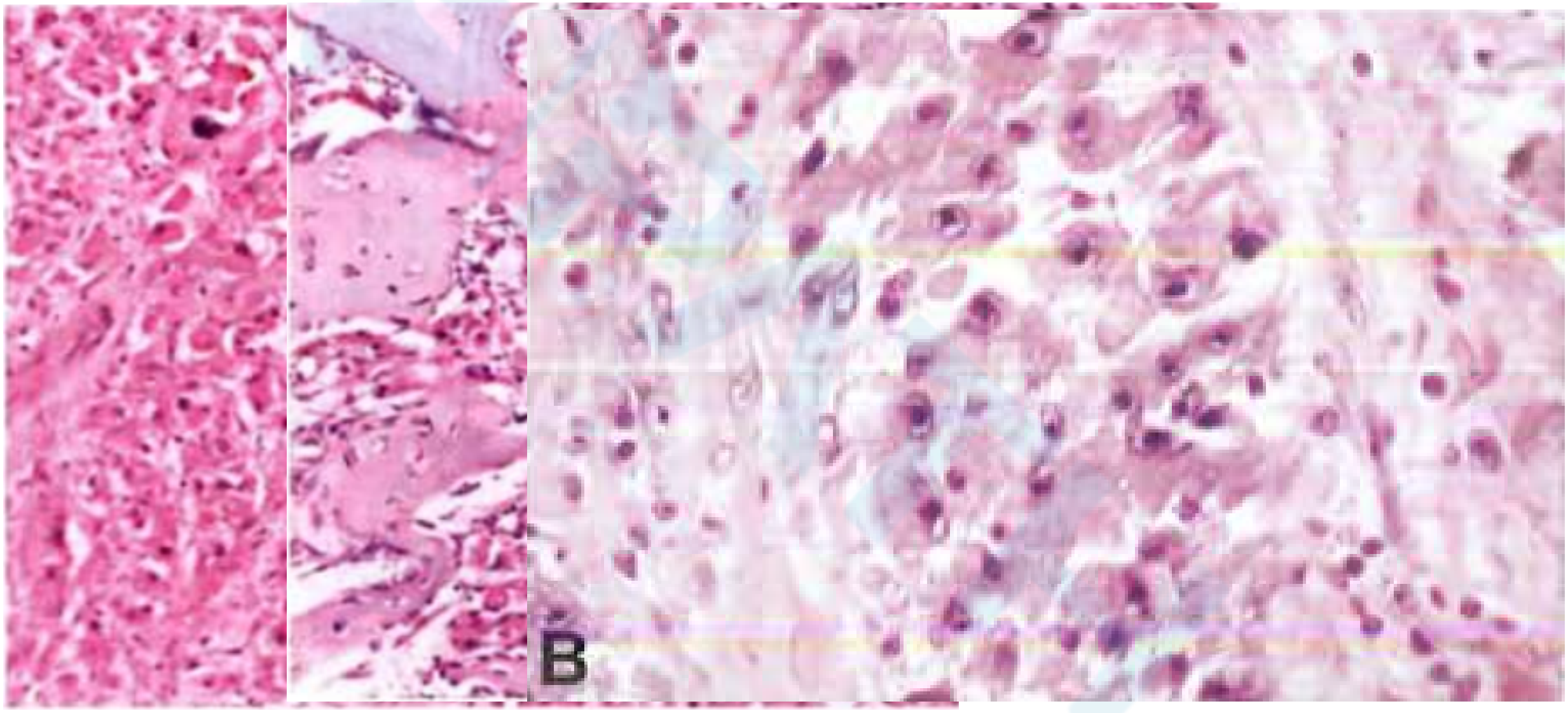
恶性组织学标准（Fanburg-Smith and colleagues）

I. 坏死
II. 细长的梭形、卵圆形核
III. 泡状核伴大核仁
IV. 核分裂象增加(200倍放大时：> 2个/10HPF)
V. 高核质比
VI. 瘤细胞密集伴明显多形性

- ✓ 恶性:>3 个
- ✓ 不典型:仅有1个或2个
- ✓ 良性:仅局灶多形性

- 免疫表型：瘤细胞S-100、CD68弥漫阳性

Malignant Granular cell tumors (MGCTs)



	Begin Granular cell tumors (GCTs)	Malignant Granular cell tumors (MGCTs)
	1926年Abrikossoff首次提出	Ravich 于 1945 年首次报道。
	是一种具有神经外胚叶分化的良性肿瘤，又称颗粒细胞肌母细胞瘤。	罕见的施万细胞表型的高级别肉瘤，由细胞浆内含溶酶体的恶性颗粒细胞组成。
年龄、性别倾向	任何年龄均可发生，常见于40-60岁男性，男女比=2:1；	发病年龄3-70岁（平均40岁），女性多于男性；
发病部位	可发生于任何部位，头颈部（尤其舌）最常见，也可见近端肢体的软组织、乳腺、胃肠道和呼吸道的实质脏器	多位于上肢和躯干深部软组织，头颈部和口腔少见。
大体	大体：位于真皮、皮下、黏膜下，也可见于浅部软组织或横纹肌间。	大体：大小不等，一般大于5cm，切面灰白色、质韧。
免疫表型	GCTs ： s-100， NSE， CD68	免疫表型：瘤细胞S-100、CD68弥漫阳性
预后	预后好，复发与手术切除不干净有关	50%可远处转移； 预后不良指标（局部复发、转移、肿瘤体积大和患者年龄大）。

Pulmonary granular cell tumors (pGCTs)

- 归属于肺间叶性肿瘤，第四版肺WHO仅提及良性颗粒细胞瘤。

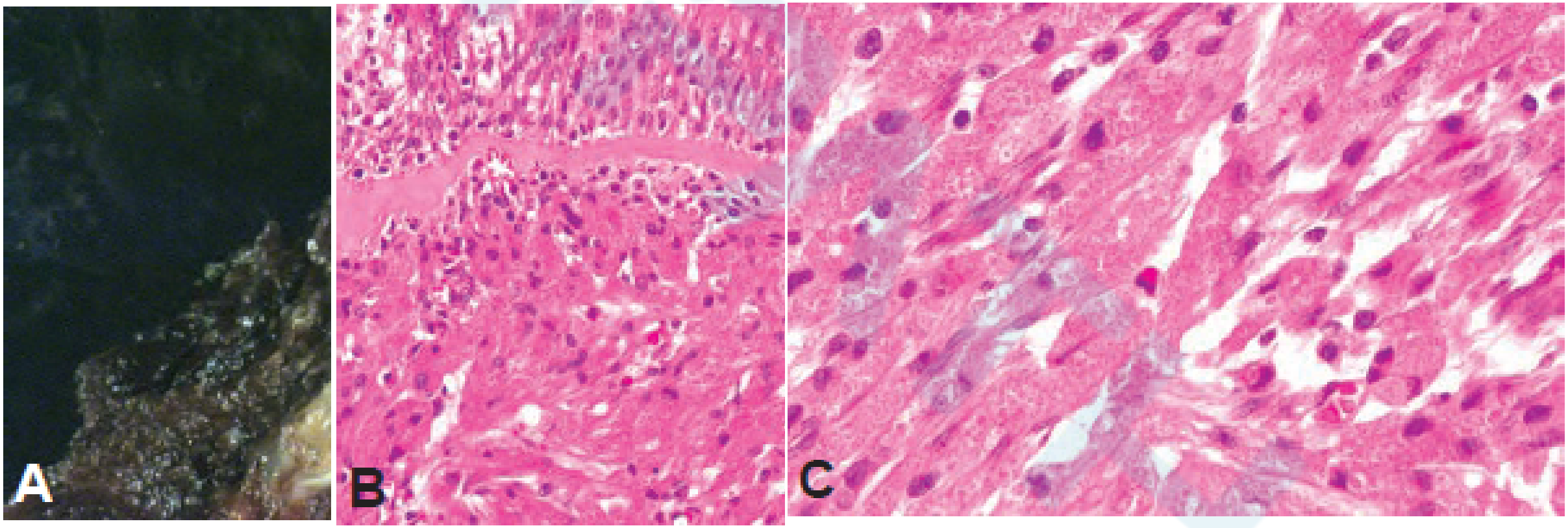


图1.159支气管肺的颗粒细胞肿瘤。
A显示支气管内结节。
B富含嗜酸性胞浆的多边形细胞组成的支气管息肉样肿物。
C高倍镜放大显示丰富,粗颗粒细胞质。

Pulmonary granular cell tumors (pGCTs)

- 相比其他部位的GCTs， 肺GCTs罕见，自1930s年报道的pGCTs<85例
- 最常见的临床症状是阻塞性肺炎和肺不张。
- 近半数pGCTs都是在放射线照射中偶然发现的。

Pulmonary granular cell tumors (pGCTs)

- 迄今为止，恶性pGCTs只有少数文献报道。Xu和同事报道了一例胸膜转移的恶性pGCT，并对其进行了分子检测，发现存在ASXL1、NOTCH2和PARP4介导的通路存在基因突变。

ASXL1通路-髓系恶性肿瘤，
NOTCH通路-T细胞急性淋巴细胞白血病和结肠癌，
PARP4通路-多种癌症相关(肺和胃肠道)。

MATERIALS AND METHODS

- 4pGCTs，其中一例恶性pGCT

恶性组织学标准 (Fanburg-Smith and colleagues)

✓ 坏死

✓ 细长的梭形、卵圆形核

✓ 泡状核伴大核仁

✓ 核分裂象增加(200倍放大时：> 2个/10HPF)

✓ 高核质比

✓ 瘤细胞密集伴明显多形性

恶性:≥3个

MATERIALS AND METHODS

- 性别
- 肿瘤大小
- 肿瘤位置
- 是否有转移
- 免疫组化
- 随访
- 分子检测

（entire ASXL1 gene and hotspot region (exons 26-27 and 34; NM_017617) of the NOTCH1 gene）

RESULTS

TABLE 1. Demographic and Clinicopathologic Characteristics of pGCTs

Age (y)	Sex	Location	Smoking History	Symptoms at Diagnosis	Size of Tumor (cm)	Immunohistochemical Profile	Treatment/Follow-Up
66	Female	Right middle lobe	Yes	Incidental finding on CT scan	1.1	Positive: S100	Bronchoscopic removal and ablation; still tumor-free at 18 mo status postremoval
49	Male	Hilar lymph node	Yes	Incidentally found with large systemic disease identified	Microscopic	Positive: S100, neuron-specific enolase, CD68	Wedge resection, 4 cycles of cisplatin for large cell carcinoma, last infusion 7 mo postdiagnosis. Currently in remission
62	Female	Left lower lobe and trachea	Yes	Prior diagnosis in 2014	1.1	Positive: S100, CD68	Right upper lobe segmentectomy due to concomitant adenocarcinoma. Currently in remission
51	Female	Left lower lobe	No	2-year cough without improvement	7.2	Positive: S100, vimentin, SOX-10 (outside institution) Negative: HMB-45, CK7	Genotyping revealed no actionable targets. Follow-up CT in 3 mo

单侧肺门淋巴结楔形切除，影像学未见其他全身性肿瘤。

恶性pGCT：既往体健，无吸烟史，2年持续性咳嗽，经过几次初级护理和耳鼻喉科检查后，因为肺部结节就诊呼吸内科。CT扫描显示一个巨大的肺门肿块压迫左主干和左下肺支气管。

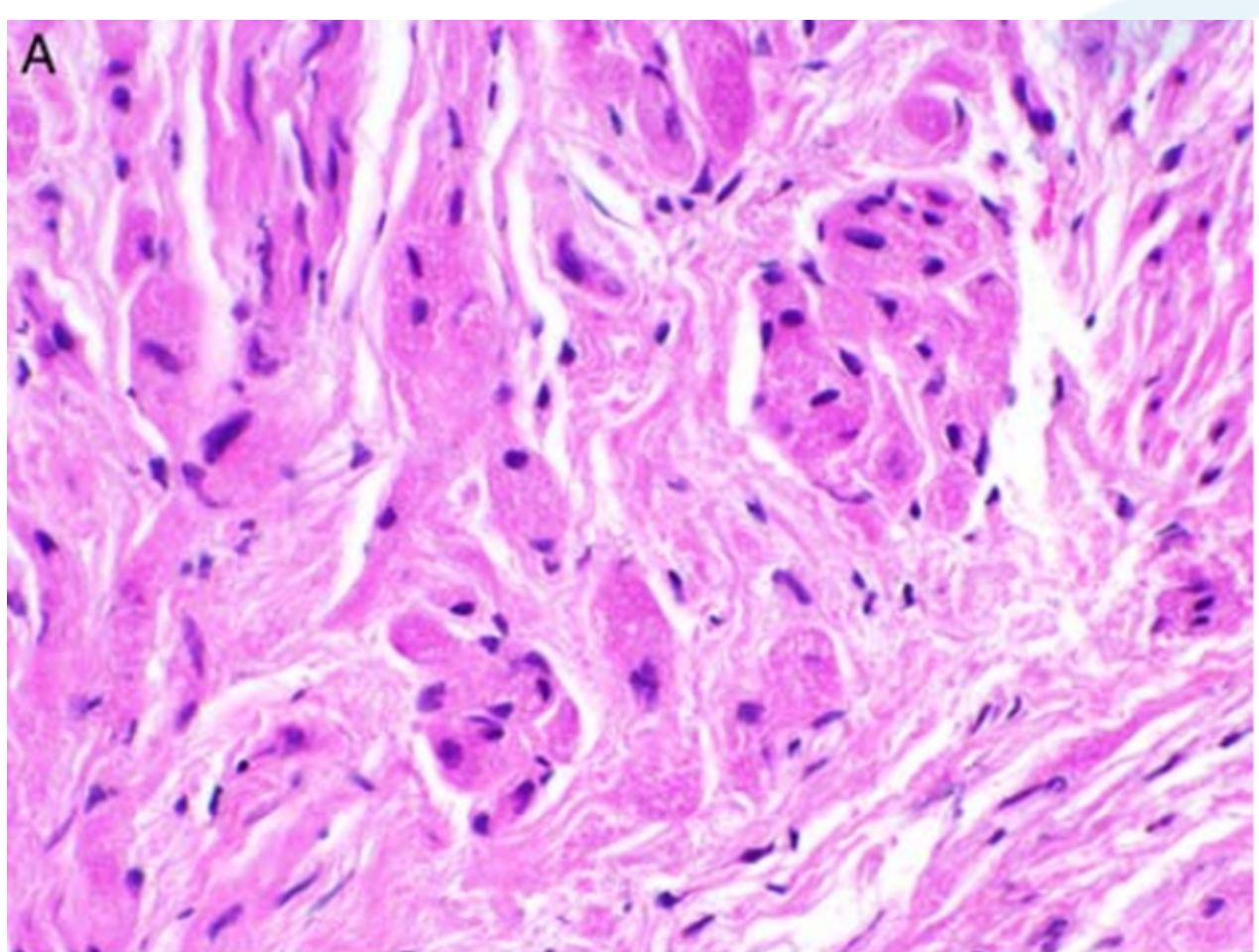
RESULTS

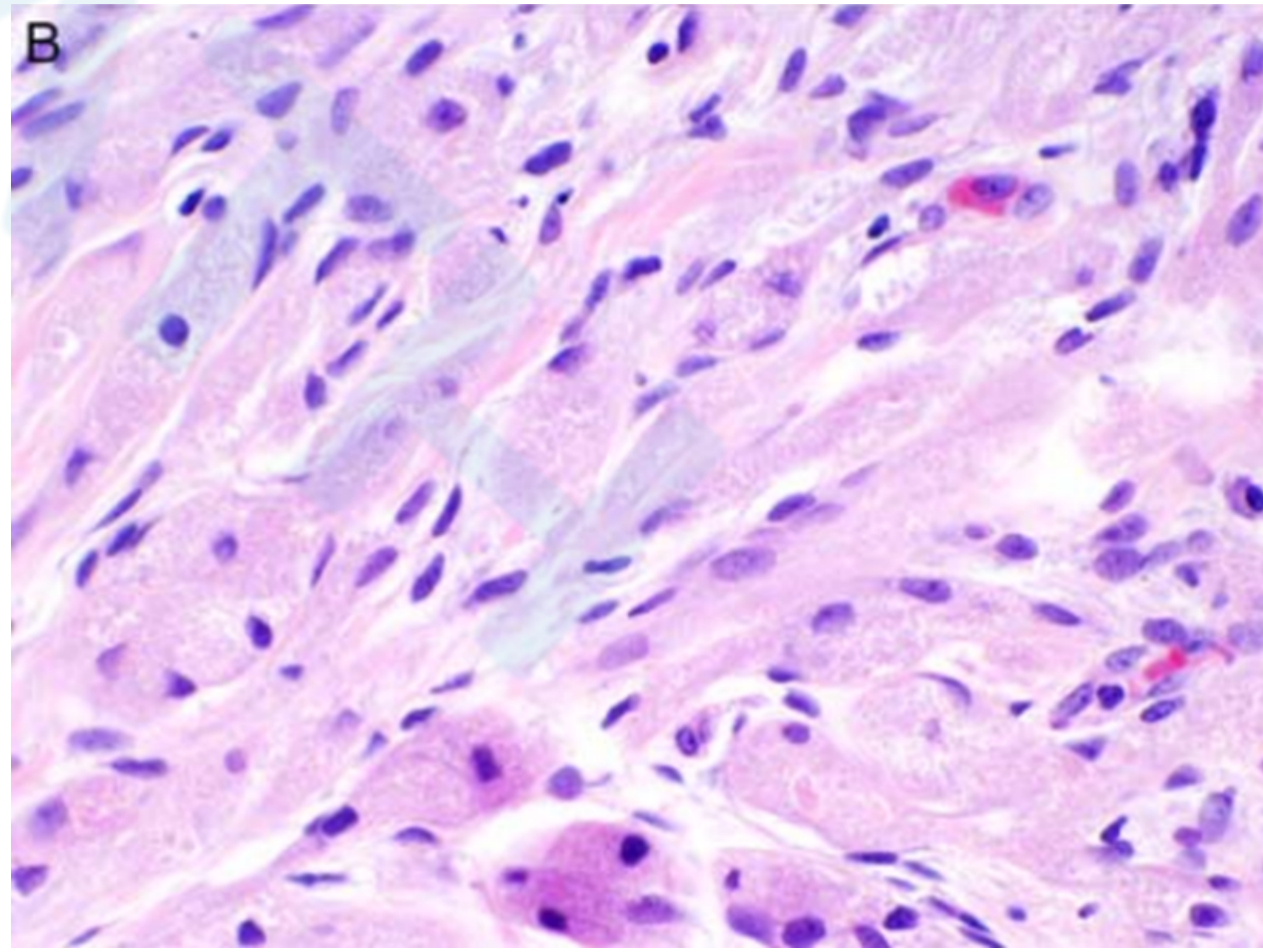
细胞学良性病例（3例）

✓临床上均是偶然发现(胸部CT扫描或肺原发癌中)。

✓不符合上述6项恶性组织学证据中的任何一项

✓ 平均随访750天无转移、扩散或复发。两个女性良性GCT后来发展成肺癌(腺癌和小细胞癌)。

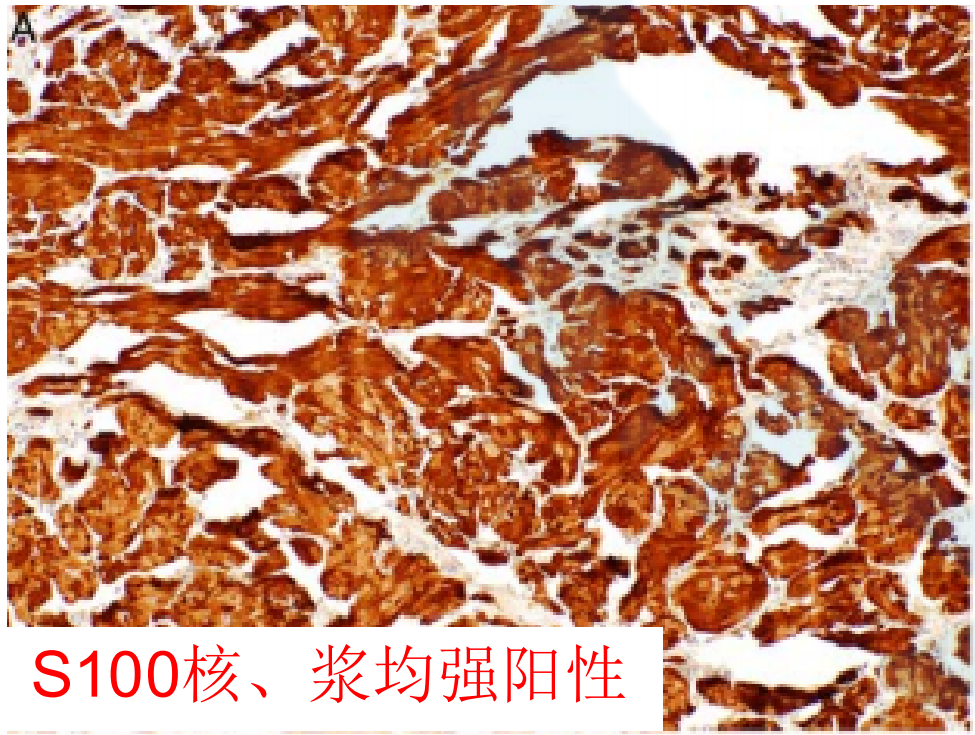




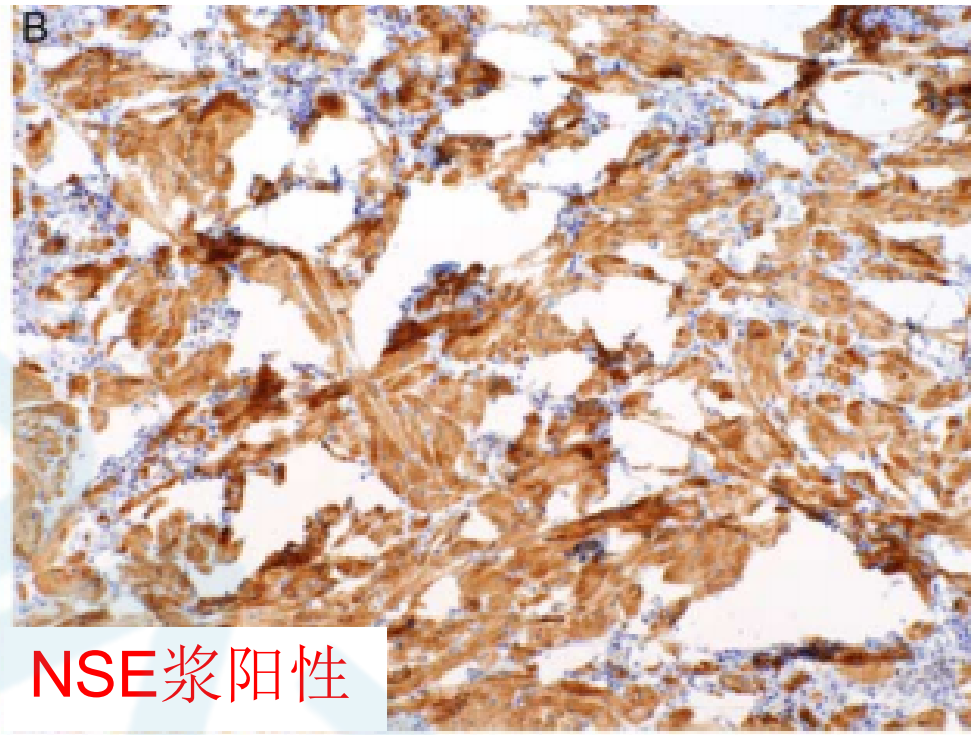
RESULTS

恶性pGCT（一例）
支气管镜活检，外院诊断为GCT。诊断后约3个月，病人在本院接受了开胸术，切除肿瘤并探查胸腔。术中左肺胸膜壁层及脏层结节弥漫性分布，冰冻回报转移性GCT。胸腔积液细胞学检查无恶性肿瘤细胞。术后一月，病人接受了左肺胸膜外全肺切除、心包切除和膈肌切除；肿瘤大小7.2×5.6×4.2 cm，切面浅棕黄色、呈分叶状，累及左侧主支气管、肺门部软组织、心包膜及膈肌；淋巴管血管、12L淋巴结侵犯，胸膜壁层、左侧膈肌、后骨骼肌手术切缘均有累及。TNM最终分期为pT4N1。

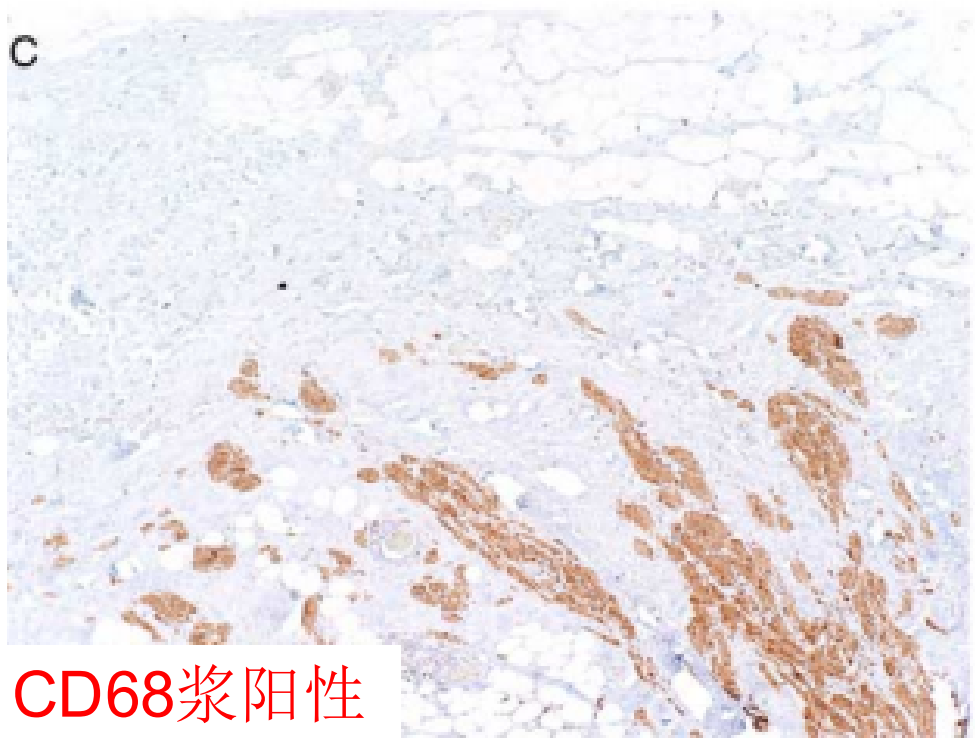
结果-良性pGCT免疫组化



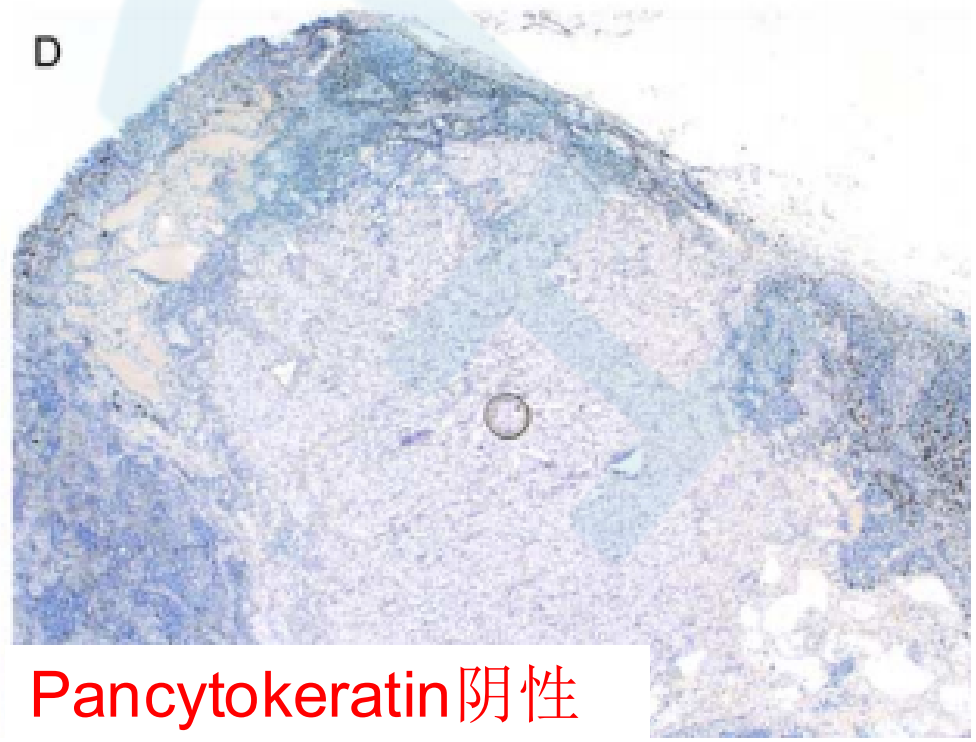
S100核、浆均强阳性



NSE浆阳性

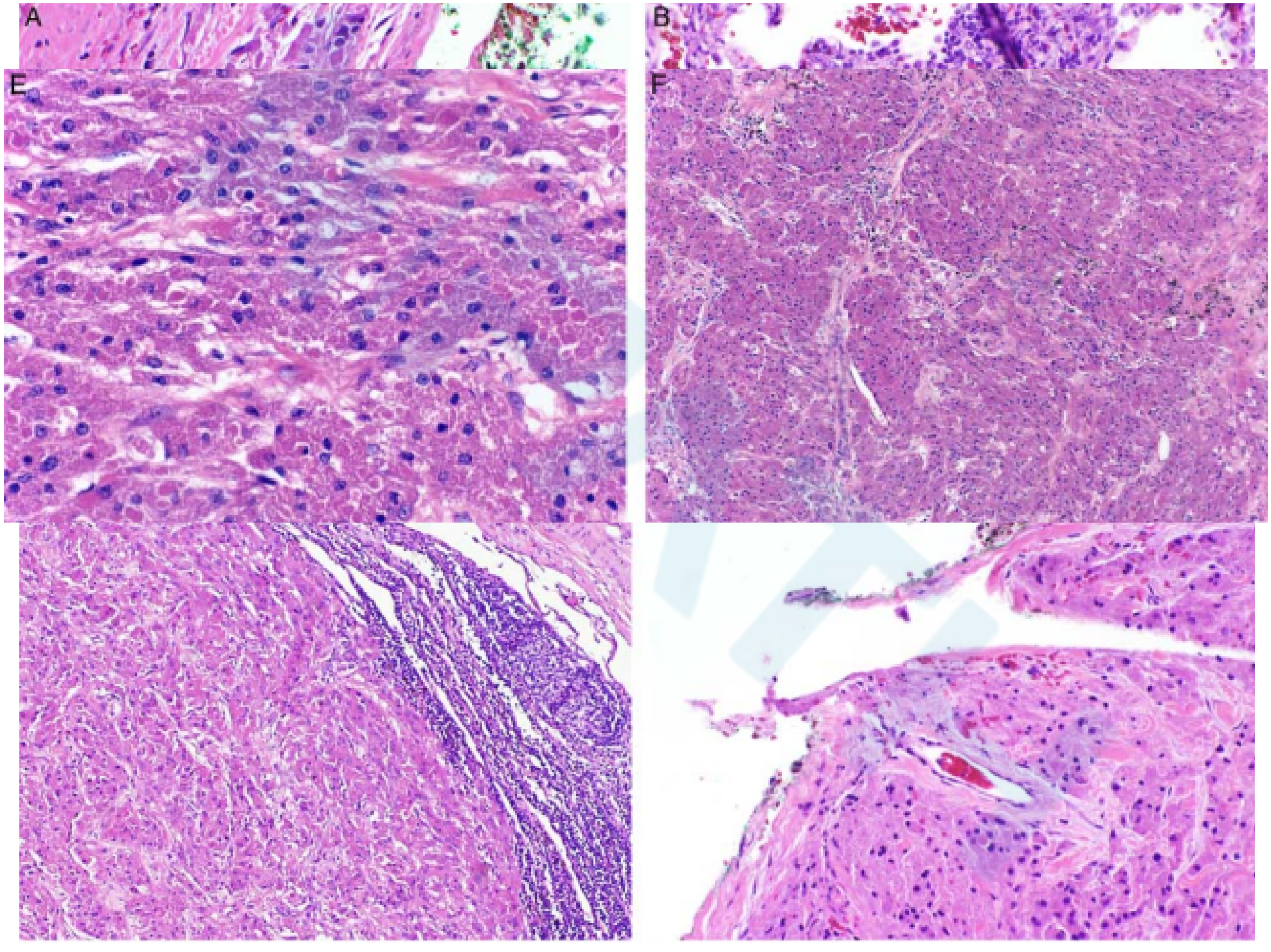


CD68浆阳性

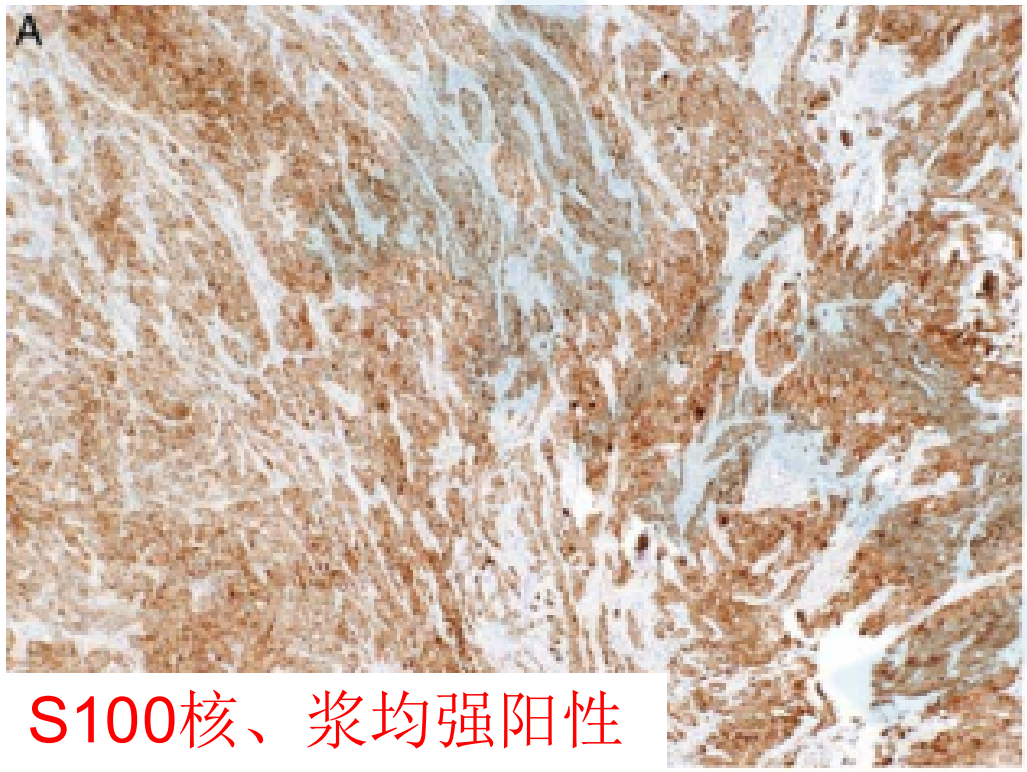


Pancytokeratin阴性

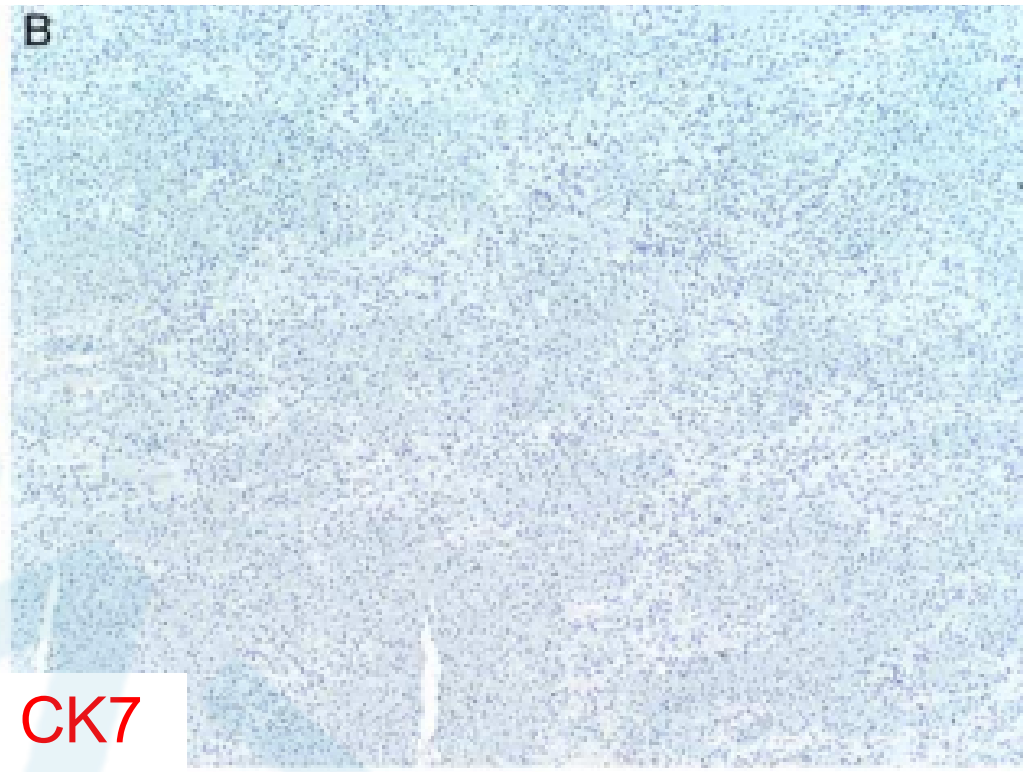
结果-恶性pGCT



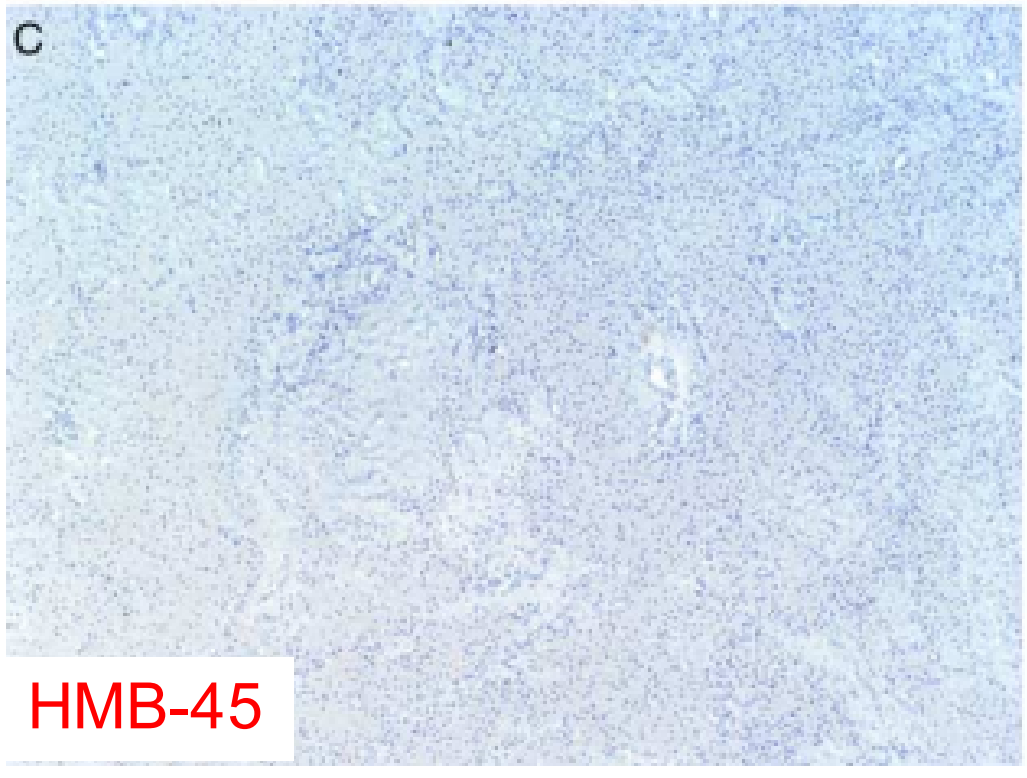
结果-恶性pGCT免疫组化



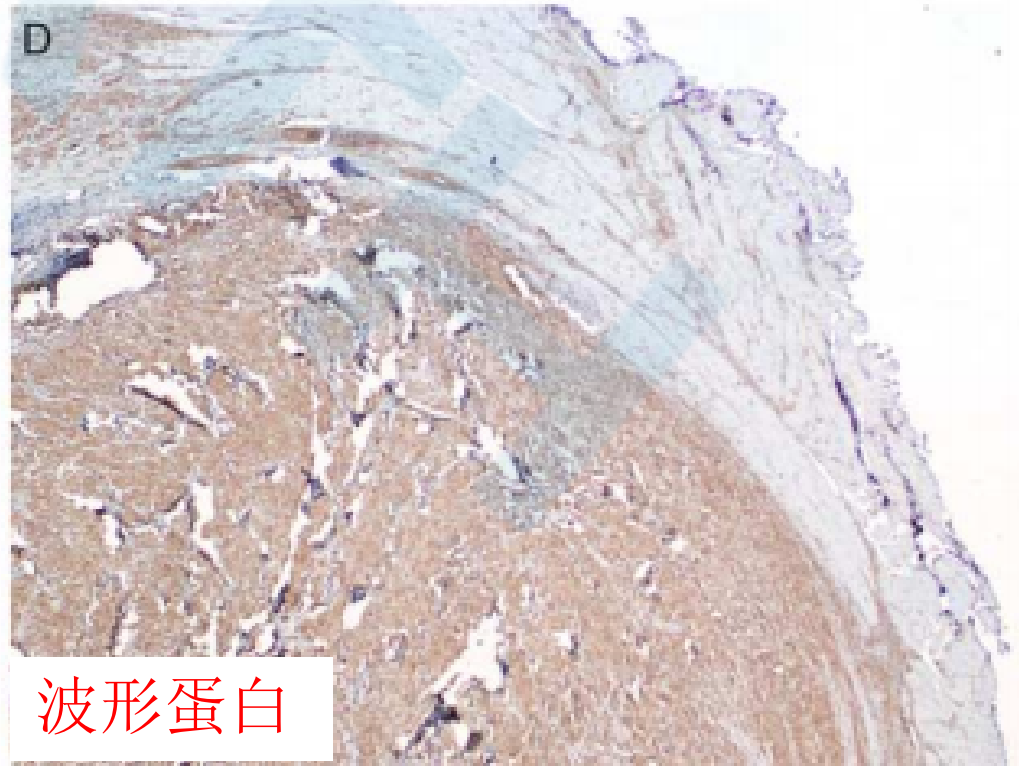
S100核、浆均强阳性



CK7



HMB-45



波形蛋白

结果-分子检测

本文一例恶性pGCT分子分析：

✓未检测到ASXL1 、NOTCH基因突变；

✓检测到ATM基因发生突变(NM_000051.3:c.2921+1G> A)；

✓肺腺癌涉及的(EGFR, KRAS, BRAF, TP53)等基因也进行的检测均未发现突变。

✓ClinVar 数据库中，认为ATM突变是致病性/可能致病性的，同时在共济失调性毛细管扩张症（Ataxia-telangiectasia）患者中也可见到此基因突变。

DISCUSSION

TABLE 2. Summary of Malignant pGCTs

References	Sex	Age (y)	Location	IHC	Molecular Analysis
This study	Female	51	Solitary lesion (6.4 cm) in left lower lobe with pleural and lung metastasis	Positive: S100, vimentin Negative: HMB-45, CK7	Negative for common lung adenocarcinoma driver mutations
Xu et al[9]	Female	63	Single solitary lesion (14 cm) in left lower lobe with pleural metastasis	Positive: S100, vimentin Negative: HMB-45	*ASXL1*, *NOTCH4*, *PARP4* Negative for common lung adenocarcinoma driver mutations
Jiang et al[5]	Female	32	Single solitary lesion (2.8 cm) in left lower lobe	Positive: PAS, S100, vimentin Negative: CEA, cytokeratins, EMA, SMA, desmin, actin, CD34, HMB-45 Increased p53 proliferative index	Not performed

CEA indicates carcinoembryonic antigen; EMA, epithelial membrane antigen; IHC , immunohistochemistry; PAS, periodic acid-Schiff; SMA, smooth muscle actin.

恶性pGCT

•3例均为成年女性(年龄32 ~ 63岁)，与文献报道的恶性肿瘤以女性居多的观点一致，但也有报道指出恶性肿瘤以男性居多。

•病灶在CT上表现为孤立性病变，但大小范围差异较大(2.8 ~ 14.8 cm)。本文的病例和Xu等报道的病例一样，都发现肺外转移，而Jiang等报道的病例没有肺外转移，仅是组织学上的恶性。

DISCUSSION

- 1930s以来，2例恶性pGCTs，1例未检测，一例发现存在ASXL、PARP和NOTCH通路的潜在靶向突变。
- 本文中1例恶性pGCT分子检测证实ATM基因突变，其是一个致病突变，编码的ATM蛋白参与细胞周期调控和DNA修复。ATM突变与常染色体隐性遗传病共济失调性毛细血管扩张症的发生有关（特点：进行性小脑共济失调、眼皮毛细血管扩张、动眼型失用症和免疫功能减退）。
- 携带ATM突变基因的儿童患白血病和淋巴瘤的风险增加，而女性则患乳腺癌的风险增加。

DISCUSSION

- 本文首次报道预后数据。
- 开胸术后六个月发现肿瘤远处转移，病人仅施行了手术切除，没有采用新辅助治疗。CT扫描显示无残留病变。病人诊断前2年就出现慢性咳嗽，假设从出现症状开始计算MpGCT生存期至少可达3年。

综上所述，

•恶性pGCTs罕见，其预后尚不完全清楚。本文报道的恶性pGCTs仅行手术治疗，从出现症状开始恶性pGCT患者生存期至少为3年。

•原发性恶性pGCTs中发现一个新的致病突变基因：ATM基因。

Thank You !

DISCUSSION

- Xu等证实ASXL、NOTCH和PARP通路中的基因突变是恶性肿瘤的潜在驱动突变。
- ✓ ASLX1基因编码一种在白血病发生中起作用的核蛋白。首次发现ASXL1基因突变与骨髓增生异常综合征相关。NOTCH通路是一种不可逆的细胞信号通路，参与细胞增殖、分化和死亡。由于NOTCH在细胞生命各周期中均起作用，NOTCH突变与多种疾病相关，包括发育综合征(如法洛四联症、并指型)、癌症(如t细胞急性淋巴细胞性疾病、白血病和结肠癌)，成年发病疾病(如阿尔茨海默病)。PARP通路也涉及许多细胞功能，PARP抑制剂已被证明是某些癌症的有效抗癌药物，如BRCA突变乳腺癌。
- 本文ASXL1或NOTCH1的分子研究没有发现的任何