Novel *MEIS1-NCOA2* Gene Fusions Define a Distinct Primitive Spindle Cell Sarcoma of the Kidney

汇 报 人：克祯彧
指导教授：张　静

Metanephric tumours	
Metanephric adenoma	8325/0
Metanephric adenofibroma	9013/0
Metanephric stromal tumour	8935/1
Mesenchymal tumours	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children	
Clear cell sarcoma	8964/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1
Ossifying renal tumour of infants	8967/0
Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Leiomyosarcoma	8890/3
Angiosarcoma	9120/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Osteosarcoma	9180/3
Synovial sarcoma	9040/3
Ewing sarcoma / Peripheral neuroectodermal tumour	9260/3
Angiomyolipoma	8860/0
Epithelioid angiomyolipoma	8860/1
Leiomyoma	8890/0
Haemangioma	9120/0
Lymphangioma	9170/0
Haemangioblastoma	9161/1
Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Schwannoma	9560/0
Solitary fibrous tumour	8815/1
Mixed epithelial and mesenchymal tumours	
Cystic nephroma	8959/0
Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

研究背景&内容

- 肾脏原发性易位相关性肉瘤较其他脏器多见，好发于儿童和年轻人，仅少部分发生于成人

  先天性中胚层肾瘤/婴儿纤维肉瘤 *ETV6–NTRK3*

  尤文肉瘤/*PNET* *EWSR1-FLI1/ERG*

  滑膜肉瘤 *SS18-SSX*

  硬化性上皮样纤维肉瘤 *EWSR1* 或 *FUS* 重排

  促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤 *EWS-WT1*

  软组织透明细胞肉瘤/黑色素瘤 *EWS-ATF1*、 *EWSR-CREB1*

  Xp11易位上皮样血管周细胞瘤（PEComa）/ Xp11易位肾癌 *TFE3*基因融合

  肾透明细胞肉瘤（CCSK） *BCOR-CCNB3*、*YWHAE-NUTM2B*

- 但仍有许多原发性肾脏肉瘤无法分类
- 本研究报道了2例首次发现与*BCOR-CCNB3*基因融合同时发生的具有*MEIS1-NCOA2*基因融合的原发性肾脏肉瘤，其独特的形态特征和特定的基因融合支持是一种新型肉瘤

NCOA2

- *NCOA 2* (核受体共激活因子2)：位于染色体 8q 13 上，通过与配体结合，募集组蛋白乙酰转移酶和甲基转移酶，促进染色质重塑和转录
- *NCOA 2* 被认为是肉瘤和白血病中常见的融合基因

✓ 少数急性髓细胞白血病与*MYST3-NCOA2* 或 *ETV6-NCOA2*基因融合有关

✓ 较多间叶性肿瘤也与*NCOA2* 基因融合有关

- 先天性/婴儿梭形细胞横纹肌肉瘤：特征性改变，*NCOA2*可与不同的基因（*VGLL2*、*SRF*、*TEAD1* 等）融合，与儿童和成人硬化/梭形细胞横纹肌肉瘤相比，具有*NCOA2* 融合的婴儿梭形细胞横纹肌肉瘤具有更好的预后
- 少数腺泡状横纹肌肉瘤：与*PAX3-NCOA2*基因融合相关
- 软组织血管纤维瘤：重现性*NCOA2*基因重排，主要是*AHRR-NCOA2*基因融合，偶见*GTF21-NCOA2* 融合

MEIS1

- *MEIS 1*（髓样异位病毒整合位点-1）：位于染色体2p14，是三氨基酸环延伸（three amino acid loop extension, TALE) 同源域转录因子家族的成员，通过与 HOX 转录因子结合来激活靶基因
- MEIS1在多种人体组织中广泛表达
- MEIS 1被认为在心脏再生、干细胞功能和肿瘤发生中起作用

✓ 髓系白血病：因逆转录病毒整合诱导其过度表达引发肿瘤；与HOXA9共同作用诱发急性白血病（尤其是侵袭性MLL相关白血病和化疗耐药的白血病）

✓ 透明细胞肾细胞癌、前列腺腺癌和食管鳞状细胞癌：作为抑癌基因发挥作用

✓ 其他类型肿瘤：作为癌基因发挥作用

✓ 恶性外周神经鞘肿瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌：存在过表达

材料与方法

22 *BCOR-CCNB3*基因融合

未分类的原发性肾肉瘤

Case 1 RNA测序显示*MEIS1-NCOA2*基因融合

FISH验证*MEIS1*和*NCOA2*基因重排

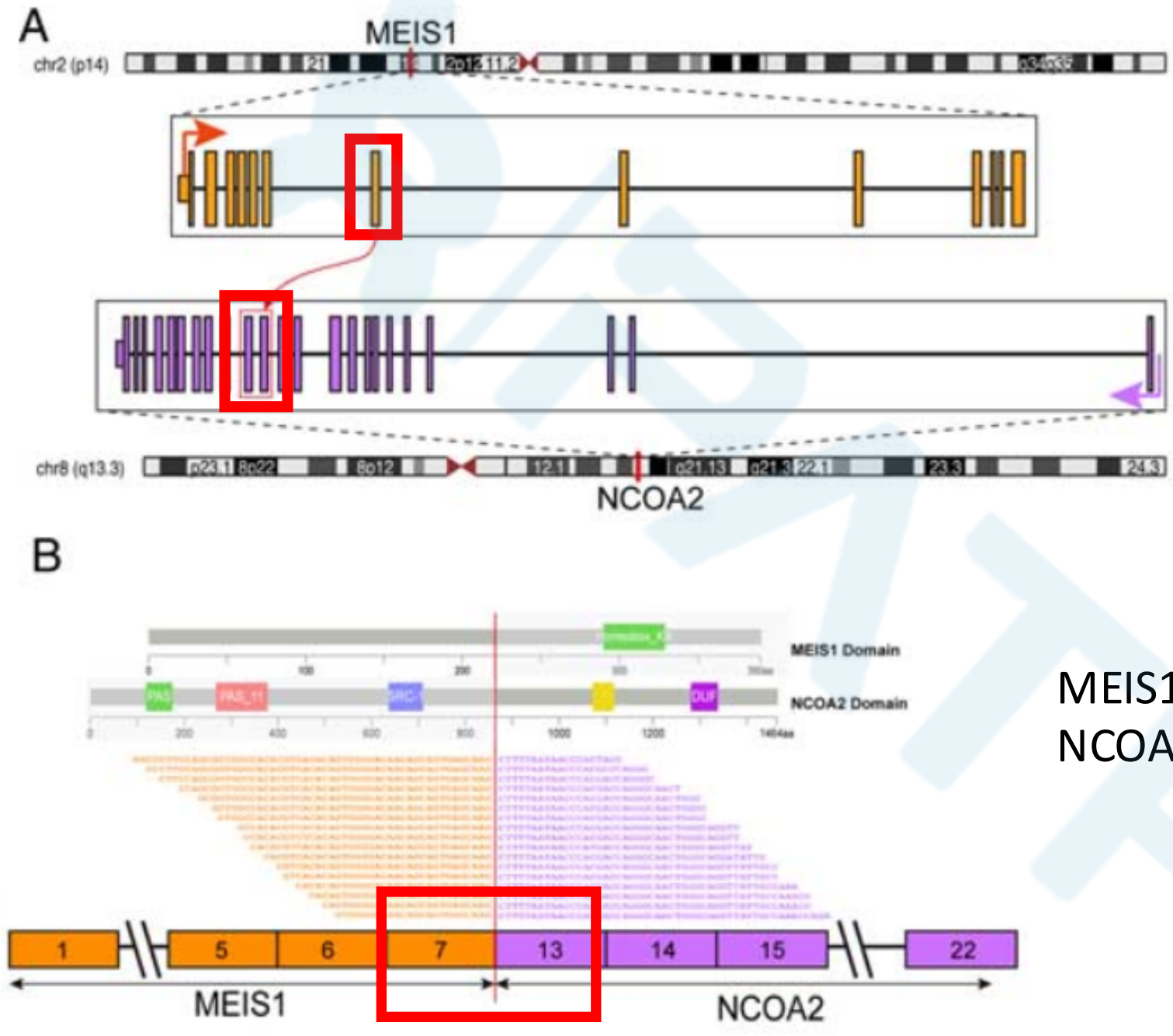
FISH筛选剩余病例是否存在*NCOA2*基因融合

Case 2

*MEIS1*和*NCOA2*基因重排

FISH 结果判定
检查 200 个连续的细胞核，当至少20％的细胞核显示出分离信号时，认为是阳性。

RNA Sequencing & FISH



*MEIS1*基因位于 2p14

*NCOA2*基因位于 8q13.3

MEIS1 exon 7 fused to either NCOA2 exon 13 or 14

材料与方法

- RNA 测序（对照）

  2例 *HEY1-NCOA2*基因融合的间叶软骨肉瘤

  1例 *AHRR-NCOA2*基因融合的软组织血管纤维瘤

  over 100 other sarcomas

- FISH检测可能与*MEIS1-NCOA2*基因融合相关的其他类型的肿瘤

  经典型成人型混合性上皮间质肿瘤/囊性肾瘤（11例）

  儿童型囊性肾瘤（2例）

  NCOA2 基因重排的间叶软骨肉瘤（4例）、血管纤维瘤（1例）

结　果

临床特征

Case 1	Case 2
72/F	21/M
左侧部分肾脏切除	左侧根治性肾脏切除
最大径4cm的囊性肿物，壁厚1mm	最大径15cm的实性肿物
囊内可见多个透明~黄褐色的赘生物	切面灰褐色至白色，结节状，易碎，肿物侵犯包膜，可见多灶出血和坏死
随访9个月，无复发	失访

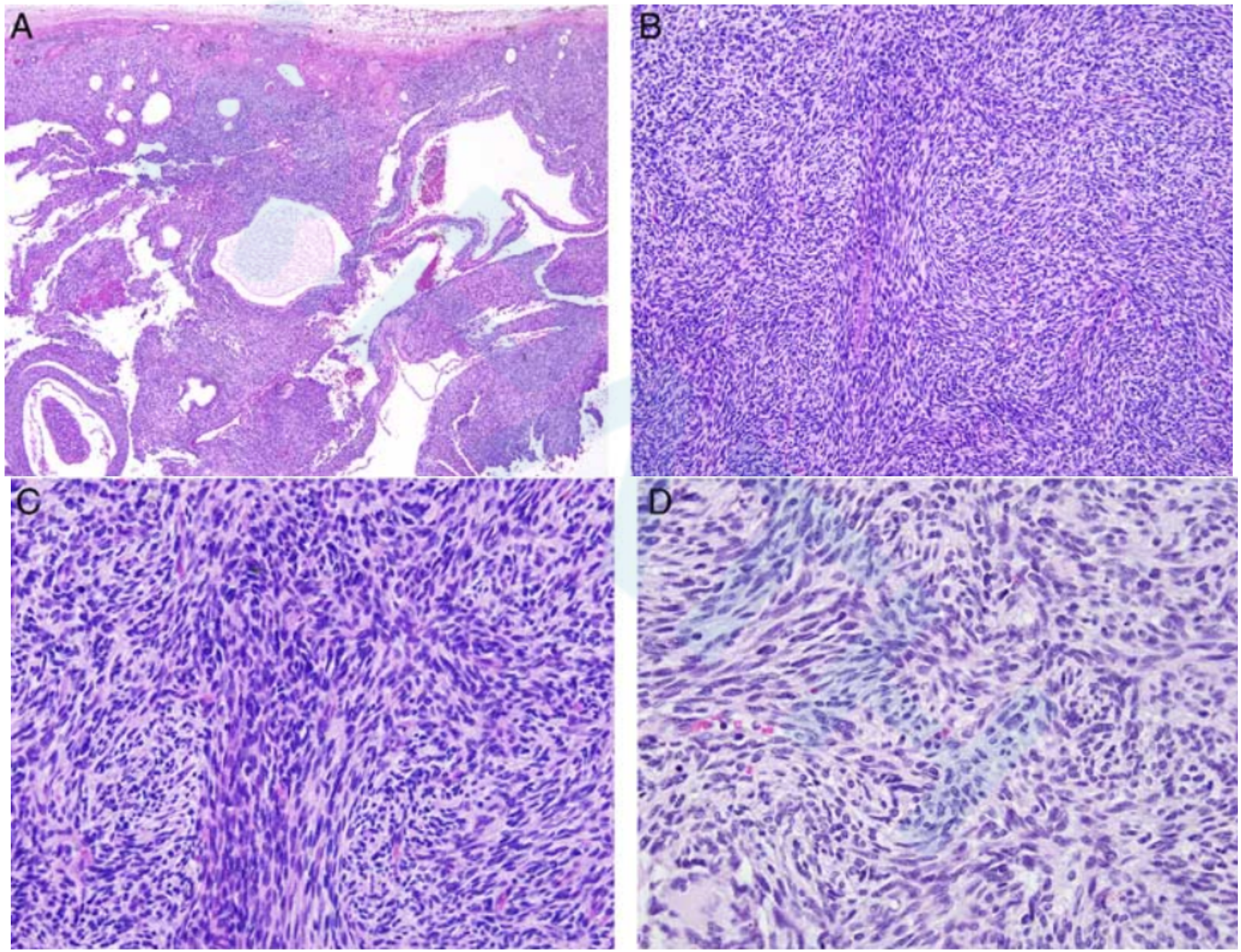
结　果

形态学特征

- 最显著的特征：结节状生长方式
- 肿瘤细胞呈明显的漩涡状排列，细胞形态单一，呈胖梭形，有少量嗜酸性胞浆
- 可见一些较原始的圆形细胞，常以血管为中心排列
- Case 1：以梭形细胞呈束状排列为主，似单相滑膜肉瘤
- Case 2：可见上皮样圆形细胞及Homer Wright菊形团，似PNET

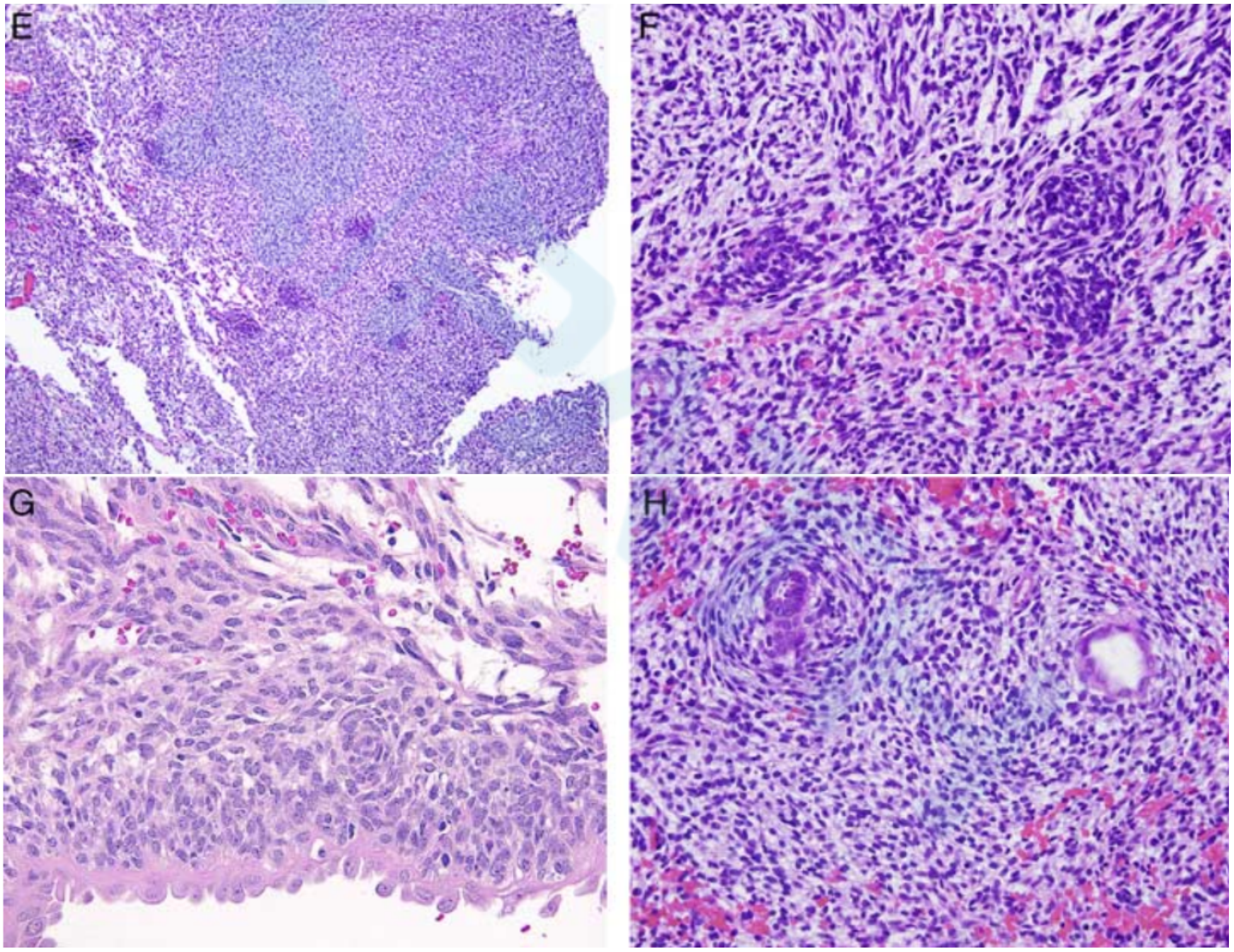
结　果

Case 1



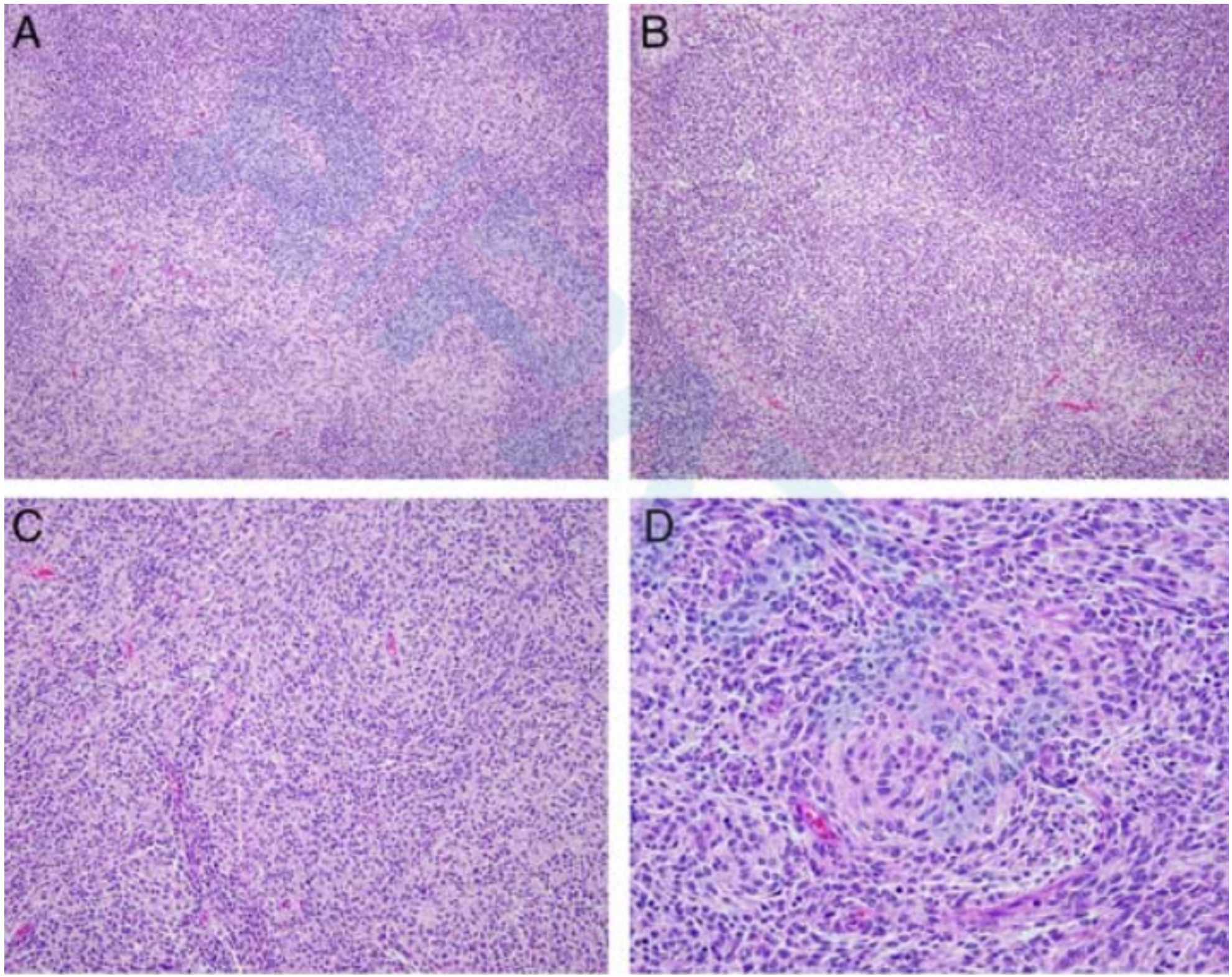
结　果

Case 1



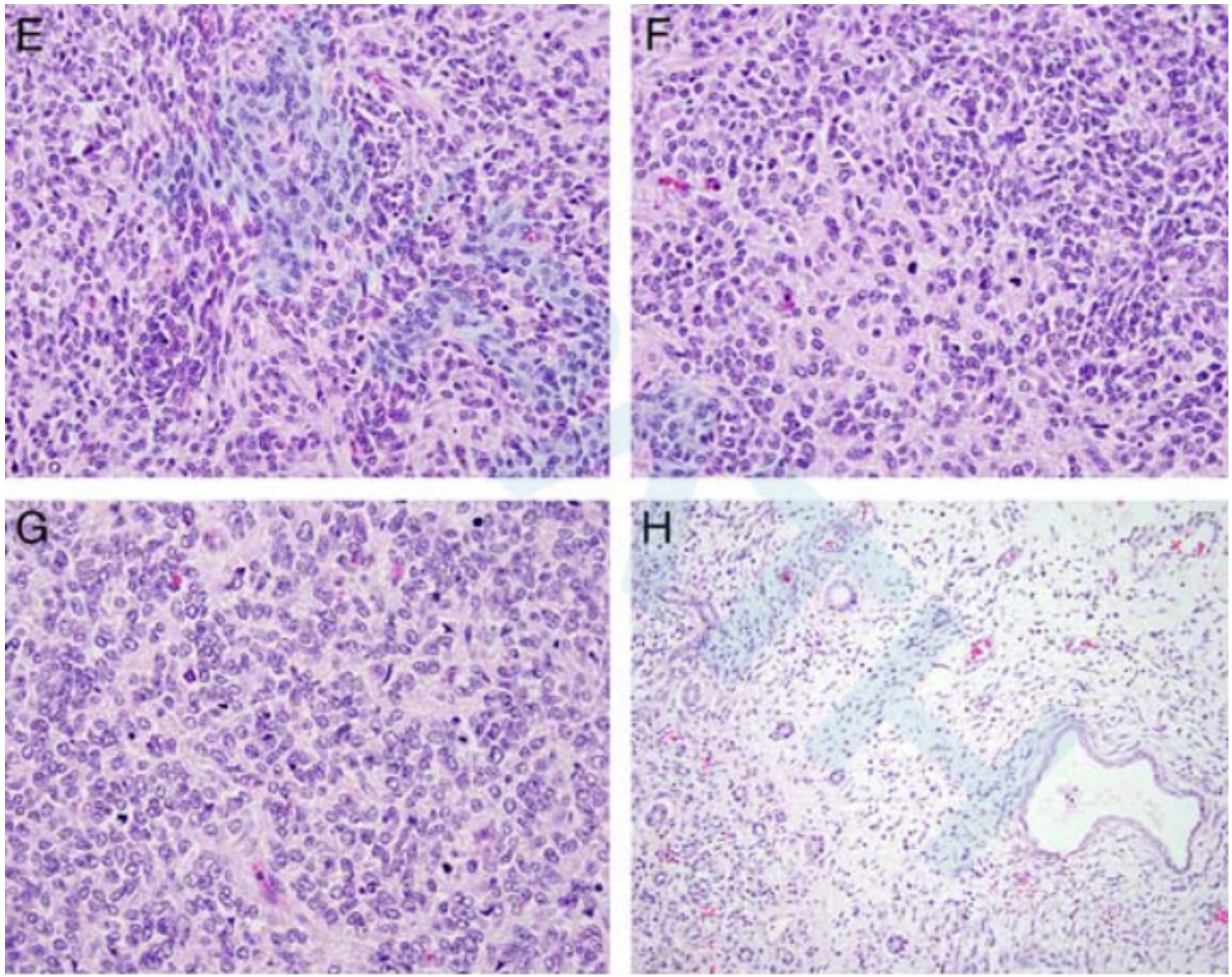
结　果

Case 2



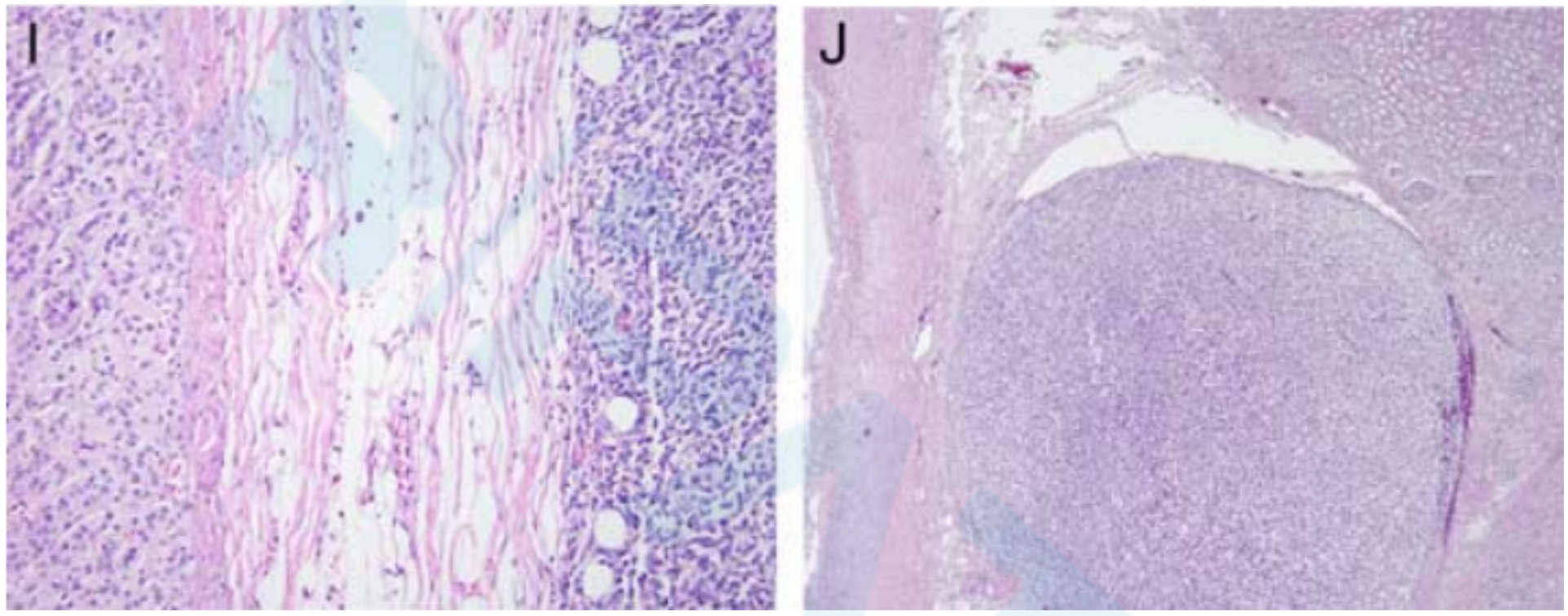
结　果

Case 2



结　果

Case 2



The neoplasm invaded through the renal capsule to approach the adrenal gland (I) and showing invasion into the renal sinus (J).

Case 2主要以实性为主，仅在病变周围可见局灶的肾小管轻微扩张，具有更侵袭的生长模式（出血、坏死、肾窦侵犯及肾周侵犯）。

结　果

免疫组化特征不特异！！

弥漫 +： CD56 、 BCL2、CD99 (胞浆)

局灶 +： WT-1 (核)、 TLE1、 syn、 ER、cyclin D1

TLE1 and cyclin D1： case 1 (50% to 60%)； case 2 (5% to 10%)

阴性：PAX8、myogenin、 actin、inhibin、S100、CD34、HMB45、cytokeratin、GFAP

case 1 囊壁上皮及肾小管上皮 PAX8 +

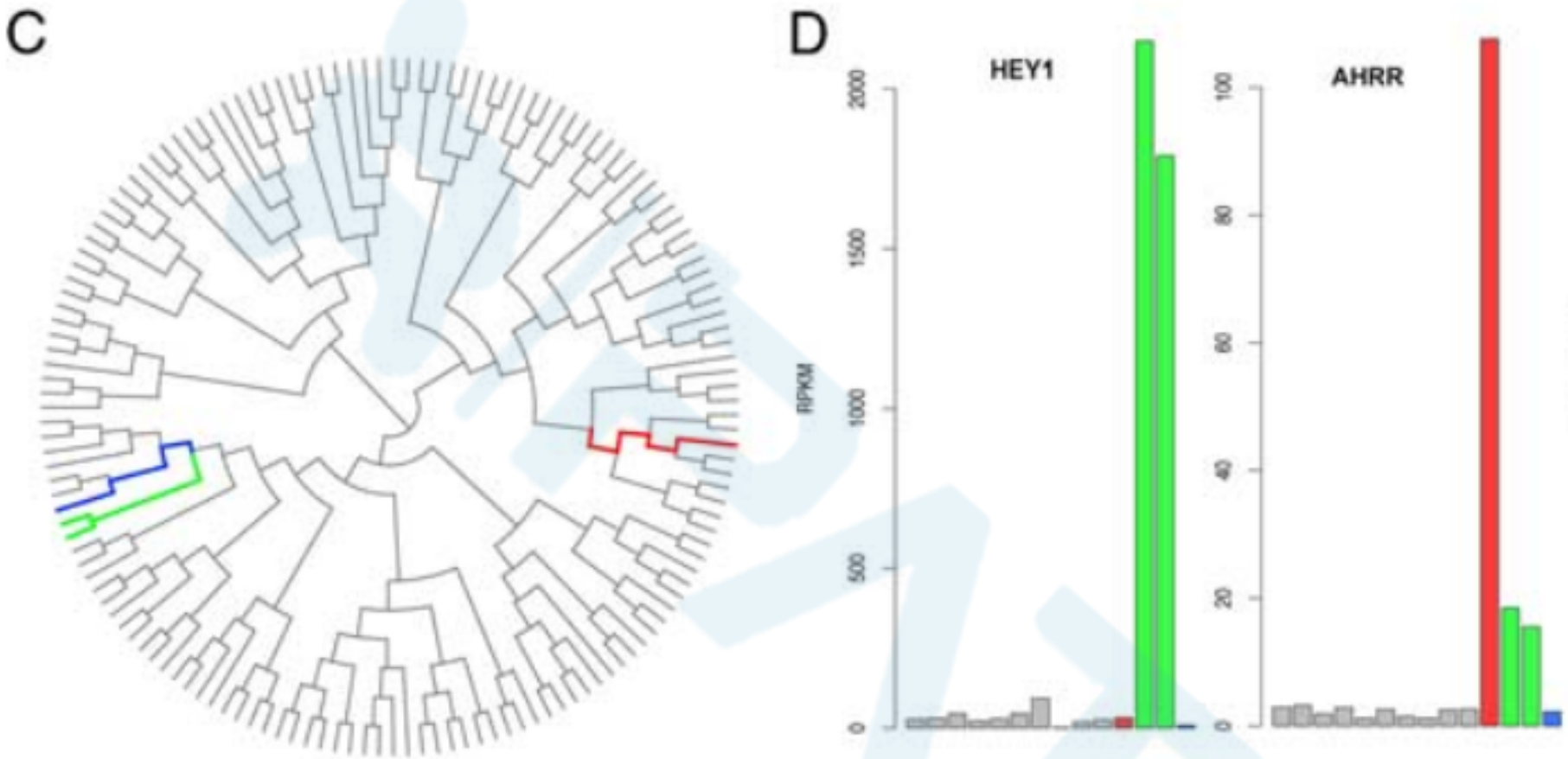
Desmin： case 1 only rare cells； case 2 completely negative

BCOR：中等强度 + case 1 in ~ 60； case 2 阴性

SATB2：case 1 个别细胞 +； case 2 阴性

结　果

RNA Sequencing

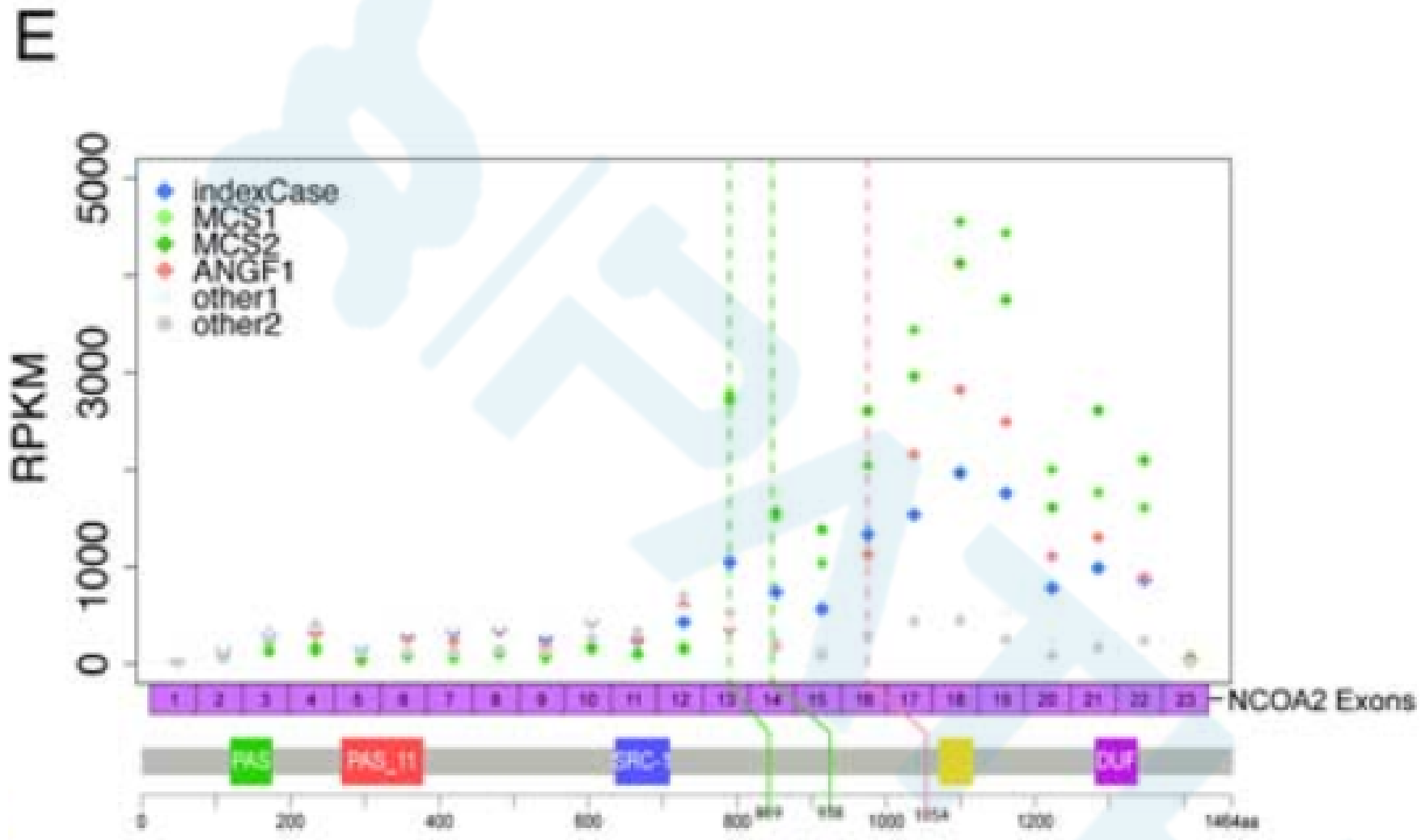


CD图
蓝色代表 *MEIS1-NCOA2* 融合的肾脏肉瘤
绿色代表 *HEY1-NCOA2* 融合的间叶软骨肉瘤
红色代表 *AHRR-NCOA2* 融合的软组织血管纤维瘤
灰色代表其他类型肉瘤

HEY1 和*AHRR* mRNA表达在间叶软骨肉瘤和软组织血管纤维瘤中呈高水平表达，而在*MEIS1-NCOA2*阳性肾脏肉瘤中无表达

结　果

RNA Sequencing



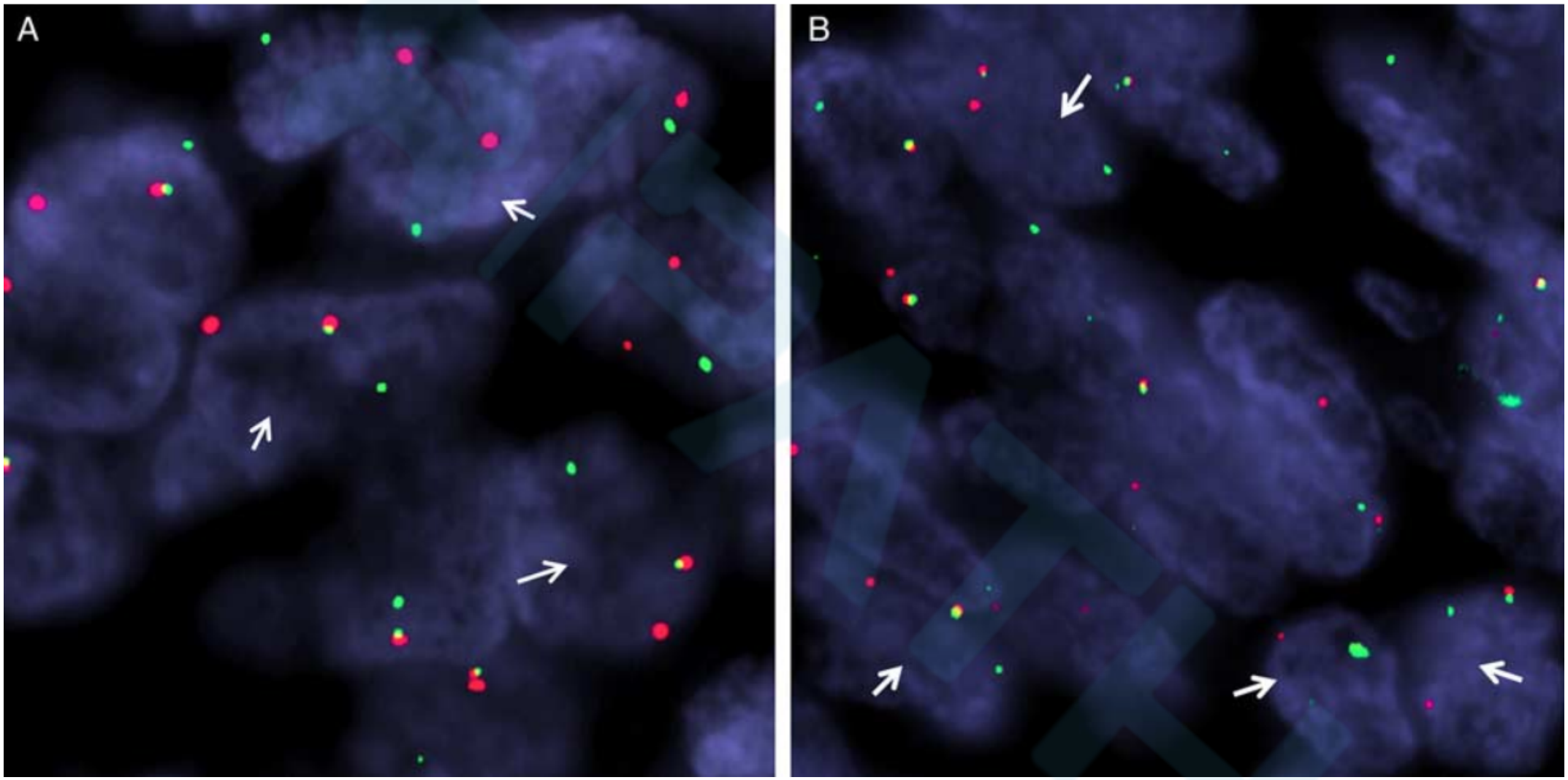
E图　*NCOA2* 基因的差异表达情况

在具有*NCOA2*基因融合的肿瘤中，无论其配体基因如何，*NCOA2*基因的13~23号外显子均有高表达

肾脏肉瘤和间叶软骨肉瘤在13和14号外显子高表达，而血管纤维瘤在16号外显子高表达

结　果

Case 2



FISH检测：*MEIS1*和*NCOA2*均呈分离信号→基因重排

结　果

- *HEY1-NCOA2*的间叶软骨肉瘤：作者试图确定是否存在*MEIS1*和*NCOA2* 融合，但结果为阴性

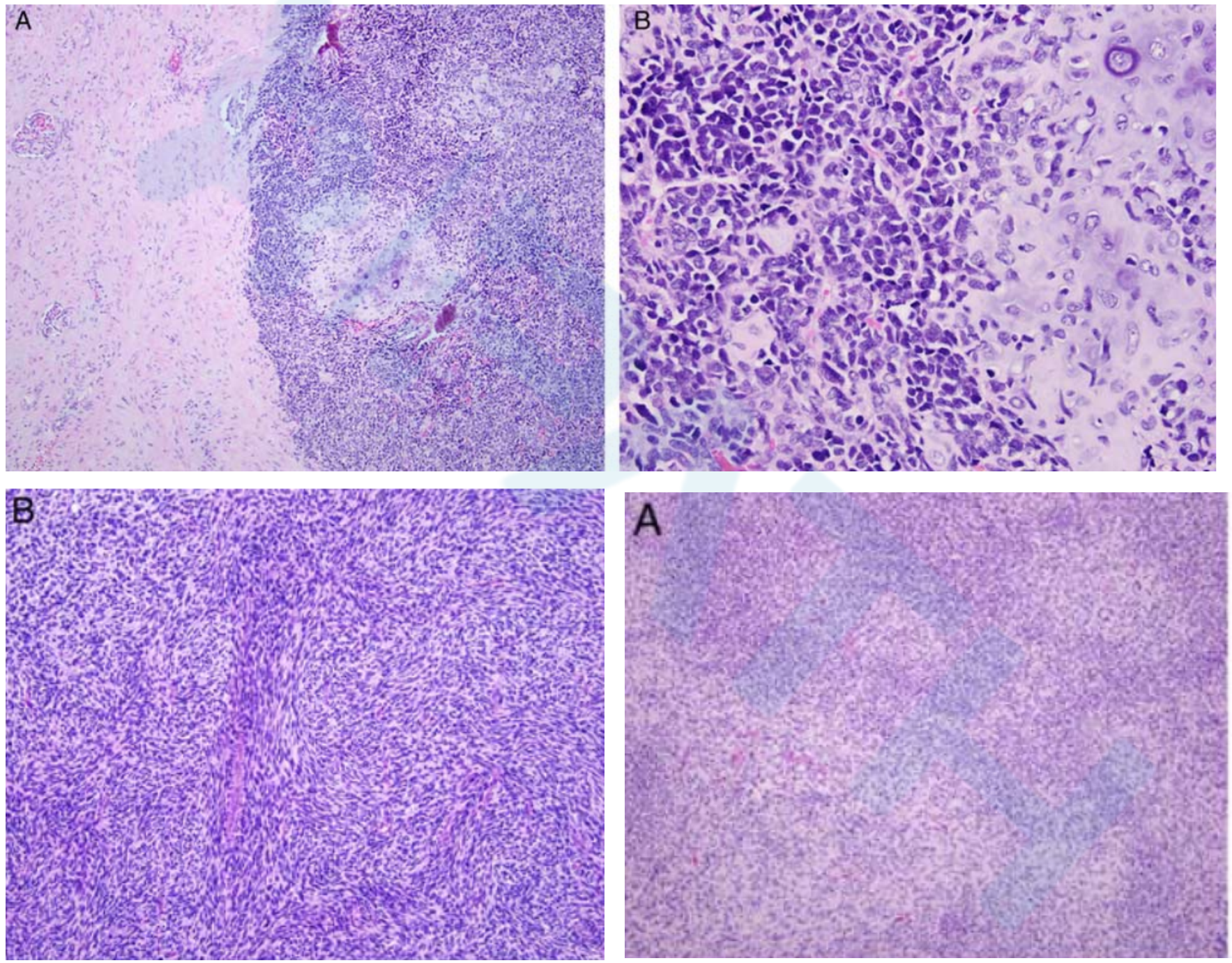
- 鉴于*MEIS1-NCOA2* 肾脏肉瘤具有广泛的囊性外观以及被肿瘤组织包绕的幼稚肾小管：作者考虑此类基因融合是否会发生在混合性上皮间叶肿瘤（MEST）/囊性肾瘤（CN）中，但结果为阴性（FISH检测 11 例经典型成人型MEST/CN 和 2例儿童CN）

小　结

- 2例发生在成人肾脏的一种新型肉瘤
- 最显著的遗传学特征：具有*MEIS1-NCOA2* 基因融合
- 组织学特征：肿瘤呈结节状、漩涡状排列，细胞形态单一，呈胖梭形，有少量嗜酸性胞浆，可见围绕血管分布的较原始的圆形小蓝细胞
- 虽然缺乏临床随访，但是这两个病例可见原始的圆形小蓝细胞和有丝分裂活性，且Case2显示的坏死、肾窦血管和肾周侵犯，都强烈提示该肿瘤具有侵袭性

最主要的鉴别诊断：间叶软骨肉瘤

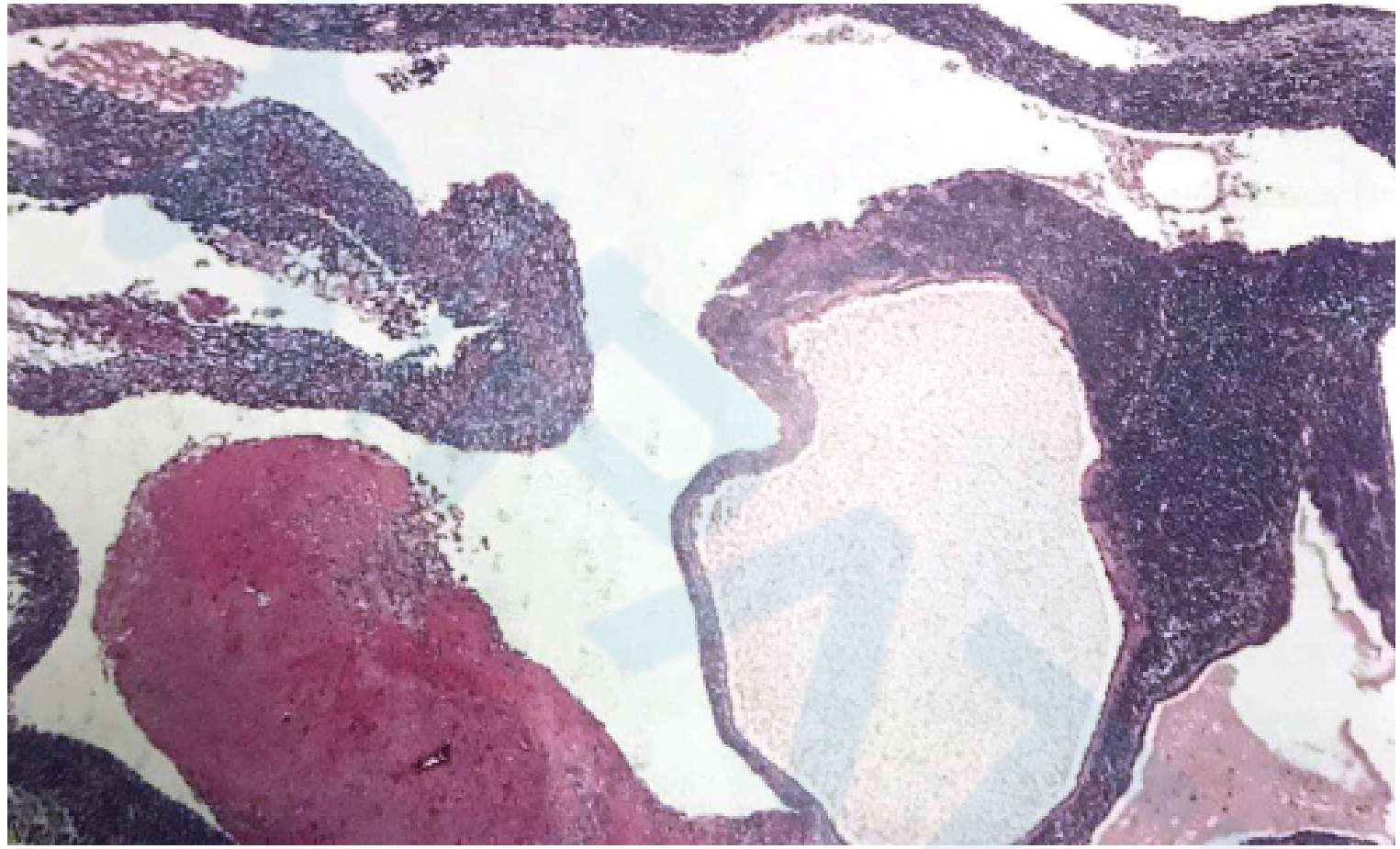
间叶软骨肉瘤	*MEIS1-NCOA2* 融合的肾脏肉瘤
原始的圆形小蓝细胞	形态单一的梭形细胞
TLE1 始终呈阴性	TLE1 阳性
具有 *NCOA2* 基因重排 但缺乏*MEIS1* 基因异常	*MEIS1-NCOA2* 融合

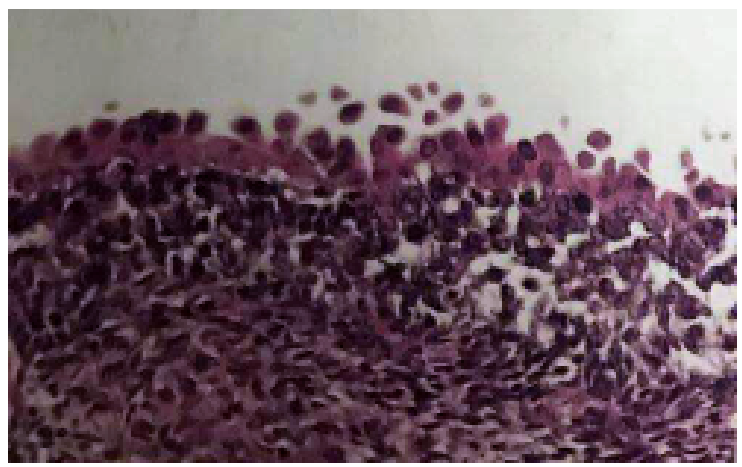


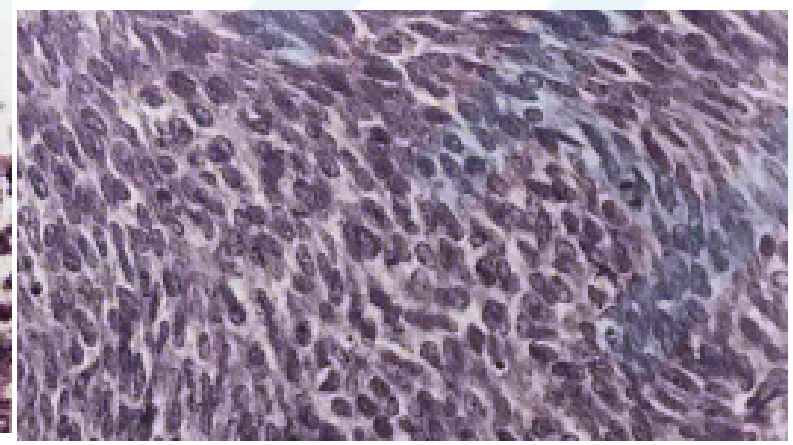
上图为转移到肾脏的间叶软骨肉瘤，下图为*MEIS1-NCOA2* 融合的肾脏肉瘤

BCOR - *CCNB3* 融合肾脏肉瘤	肾脏单相滑膜肉瘤	后肾间质瘤（MST）	*CIC* 相关的肉瘤	混合性上皮间质肿瘤 MEST / CN	血管平滑肌脂肪瘤伴上皮性囊肿 AMLEC	*MEIS1-NCOA 2* 融合的肾脏肉瘤
梭形细胞呈束状排列，圆形小蓝细胞片状不规则排列，具有丰富的毛细血管网，常见黏液样基质	梭形细胞，核更长、深染，无结节状生长方式	梭形和上皮样细胞围绕血管呈同心圆排列，血管发育不良，可见神经胶质–上皮复合体	通常有更多上皮样细胞、显著的核仁和黏液样基质	肿瘤结构复杂，由大囊、微囊和小管构成，间质常见卵巢样间质，致密的胶原	囊壁衬覆立方或鞋钉样上皮细胞，上皮下梭形细胞排列密集	主要为梭形细胞呈漩涡状、结节状排列
TLE1 + BCOR 弥漫强+	TLE1 + BCOR +	CD34 + 胶质 GFAP+	WT-1 50% +	ER + inhibin +	HMB45 + Melan A +	TLE1 部分+ Case1 BCOR 60%细胞核的中等强度+ Case2 –
BCOR - *CCNB3* 融合	*SS18 – SSX* 融合	个别病例有 17q 的重排		未见*NCOA2* 重排	部分*TSC2*突变	*MEIS1-NCOA2* 融合

肾脏滑膜肉瘤 Synovial sarcoma of the kidney

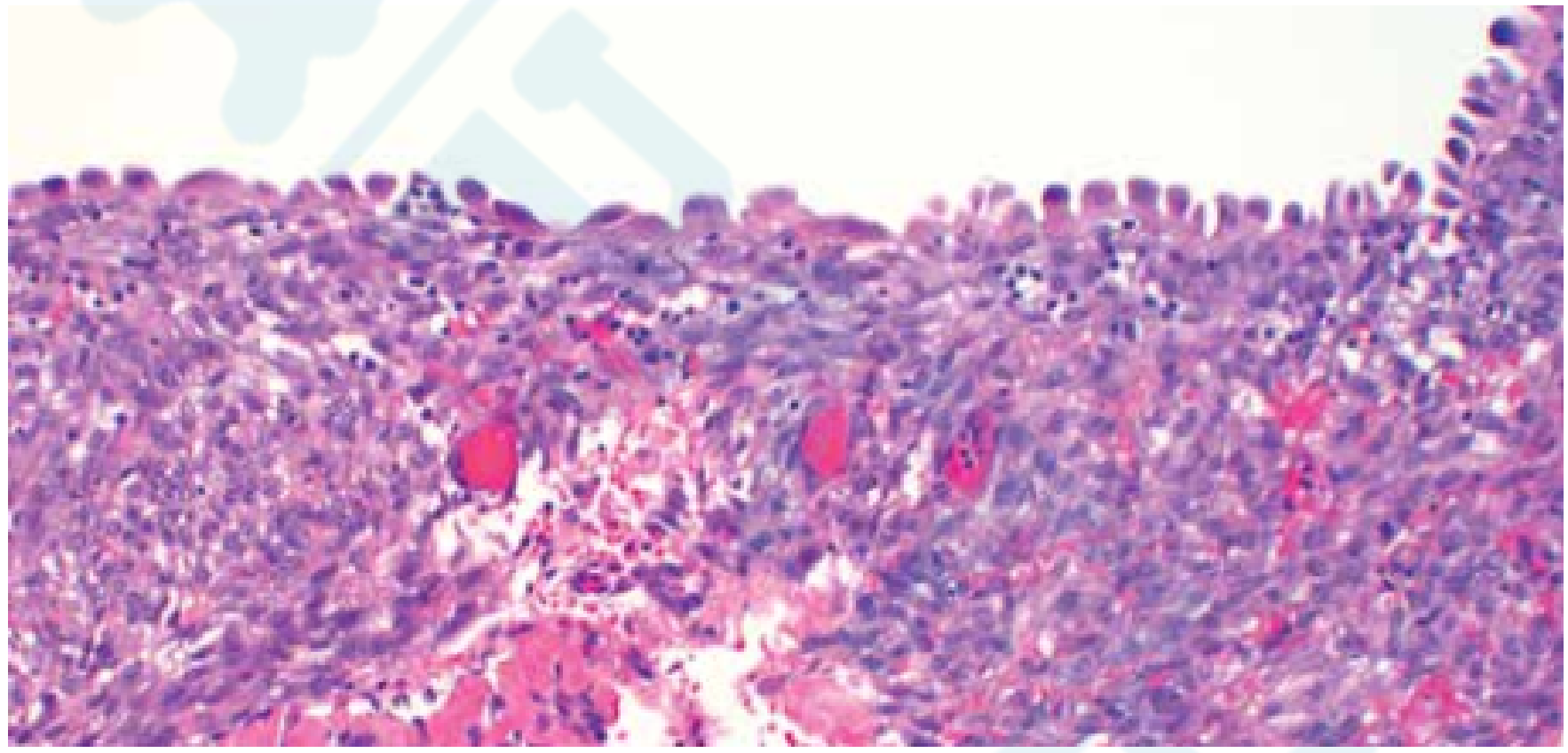






肿瘤呈明显的囊状结构，囊壁内衬鞋钉样细胞，可见大量短梭形细胞。

血管平滑肌脂肪瘤伴上皮性囊肿
Angiomyolipoma with epithelial cysts



血管平滑肌脂肪瘤伴上皮性囊肿。囊壁衬覆立方或鞋钉样上皮细胞，上皮下梭形细胞排列密集。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

后肾间质瘤 Metanephric stromal tumour

- 定义：一种罕见的良性肾脏肿瘤，由中等密度的梭形细胞组成，与后肾腺纤维瘤的基质成分相同。
- ICD-O code 8935/1
- 大体：黄褐色，结节状，位于肾髓质，~50%具有囊腔，平均直径约5cm
- 好发于婴幼儿（平均年龄为24个月），成人罕见
- 通常表现为腹部肿块或血尿，可伴有肾外血管病变，如高血压或出血
- 组织形态：

  由梭形和上皮样细胞组成，无包膜，核细长、染色质多，包绕肾小管和血管形成同心圆样结构

  常见血管发育不良，包括上皮样平滑肌细胞和黏液样改变

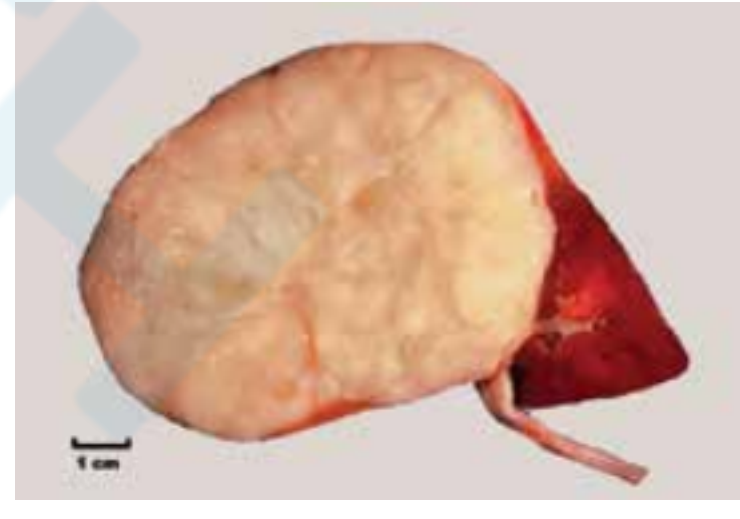
  1/4肿瘤有肾小球旁细胞增生

  可具有异源性分化，以软骨、胶质或脂肪组织为主

- 免疫组化：CD34、vimentin +

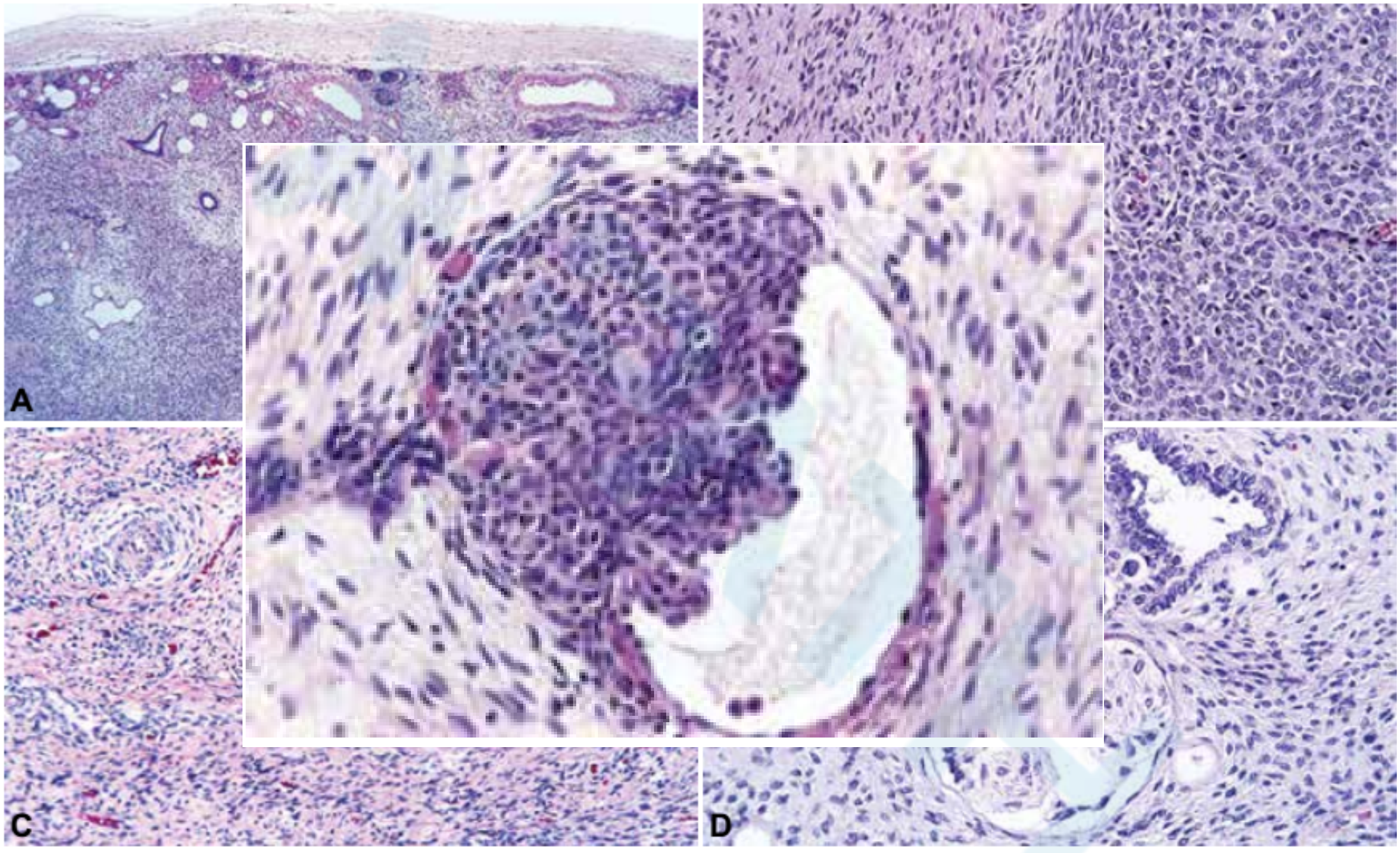
  SMA、desmin、cytokeratin、S-100 –

- 遗传学：个别病例有17q 的重排
- 预后：良性，无转移。目前仅有1例复发



2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

后肾间质瘤 Metanephric stromal tumour



A图，肿瘤细胞包裹肾小管和血管形成同心圆样结构。B图，梭形和上皮样细胞混合存在。

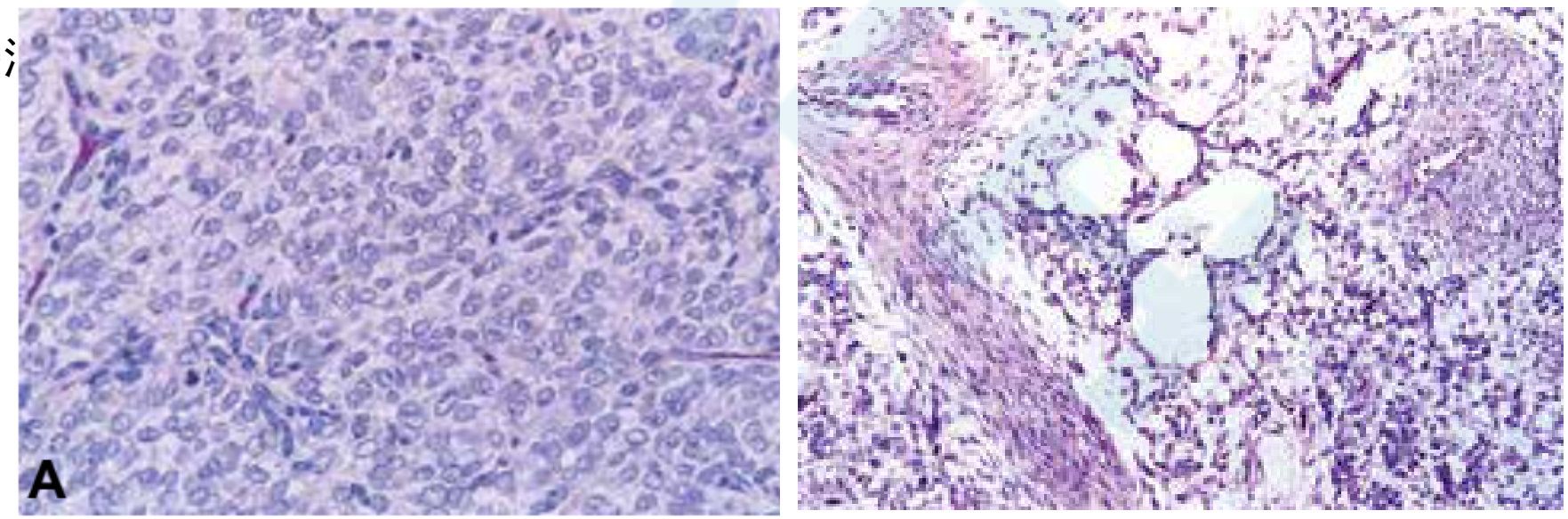
C图，血管结构不良，瘤细胞环绕血管呈同心圆生长。D图，胶质细胞分化，与内陷的小管上皮形成神经胶质上皮复合体。部分病例球旁细胞增生。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

透明细胞肉瘤 Clear cell sarcoma

- 定义：一种少见的发生于儿童的肾脏肉瘤，已发生骨转移
- ICD-O code 8964/3
- 大体：体积大，平均直径为11.3cm，位于髓质中央，单发，无包膜但边界清楚，棕褐色，质软，黏液样，几乎都伴有局灶囊性变
- 约占儿童恶性肾肿瘤的3%，与肾母细胞瘤相关综合征或肾源性憩室无关。男女比例为2:1。平均诊断年龄为36个月
- 组织形态：

经典型：细胞呈巢状或条索状排列，被树枝状纤维血管分隔，梭形或上皮样细胞被类似于透明胞质的细胞外黏液样物质松散地分离。核圆形或椭圆形，染色质细腻，且无明显核仁。虽然大体界清，但边缘常有浸



A图肿瘤细胞被细胞外黏液样物质松散地分离，似透明胞质，可见树枝状纤维血管，B图可见黏液池及细胞性间隔。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

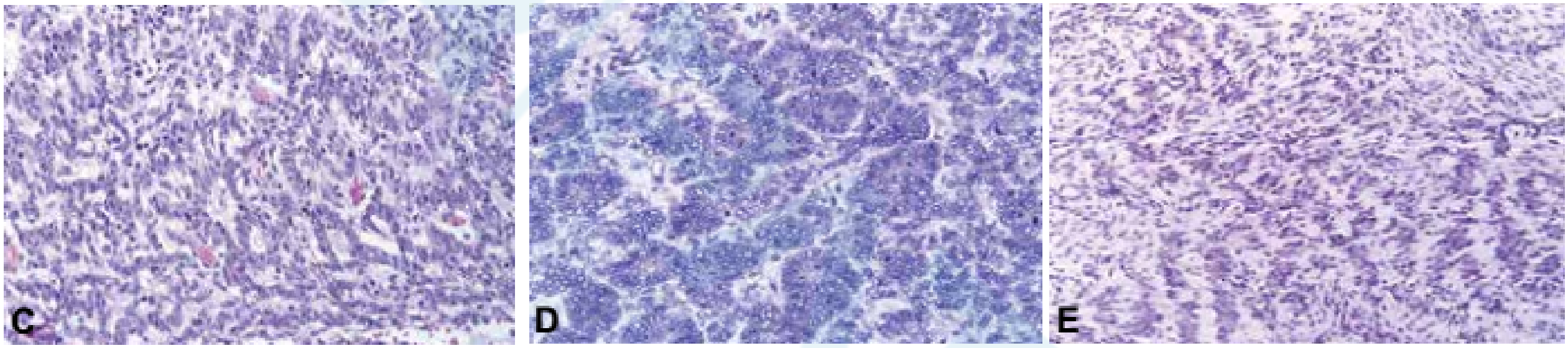
透明细胞肉瘤 Clear cell sarcoma

黏液型：以透明质酸聚集形成的无细胞区为主

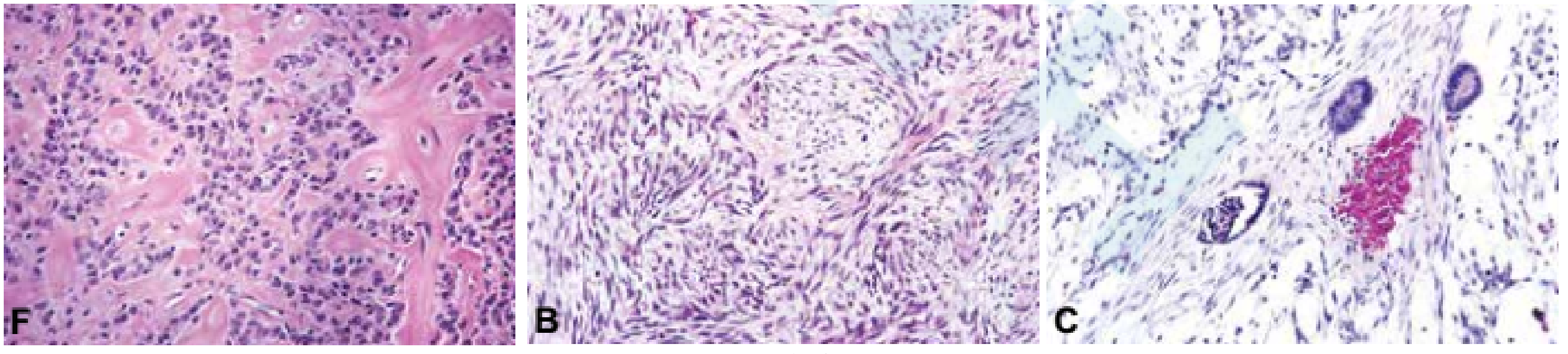
硬化型：以骨样的透明变性的胶原为主

细胞型：与儿童其他类型的小圆细胞肿瘤相似

上皮样型：小梁状或假腺泡样，与肾母细胞瘤相似。约3%的CCSK有间变



C图小梁状排列；D图腺泡状排列，似肾母细胞瘤；E图栅栏状排列，似神经鞘瘤



F图，硬化型，似骨样基质；B图类似纤维组织细胞瘤的漩涡状；C图单个幼稚的肾单位

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

透明细胞肉瘤 Clear cell sarcoma

- 免疫组化： Vimentin、cyclin D1、Bcl2 +

  CD34、S100、desmin、MIC2、CK、EMA -

- 遗传学：

  大约10%染色体易位t(10;17)(q22;p13)，导致*YWHAE-FAM22*基因融合

- 易发生骨转移、脑转移

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

先天性中胚层肾瘤 Congenital mesoblastic nephroma

- 定义：发生于婴儿肾和肾窦的低度恶性的纤维母细胞性肿瘤。分为经典型和细胞型。
- ICD-O code 8960/1
- 大体：经典型质硬，切面编织状。细胞型质软，常伴出血和囊性变。
- CMN占所有儿童肾肿瘤的2-4%。是最常见的先天性肾肿瘤，90%的病例发生在出生后的第一年。典型的表现是腹部肿块。
- 组织形态：

  经典型CMN（占24％）在形态学上与肾窦的婴儿纤维瘤病相似。肿瘤由呈束状交错排列的纤维母细胞组成，核分裂少见，有丰富的胶原沉积。肿瘤伸入周围使肾实质呈岛状陷入。

  细胞型CMN（占66％）在形态学上与婴儿纤维肉瘤相似。肿瘤边界呈推挤式，瘤细胞呈实性条索状和片状排列，而束状结构不明显，核分裂多见，常见坏死

  混合型CMN （占10％）具有经典型和细胞型CMN的特征

  超微结构：具有肌纤维母细胞或纤维母细胞的特征

- 免疫组化： actin、Vimentin + ，偶见 desmin + ， CD34-
- 遗传学：经典型CMN通常是二倍体。

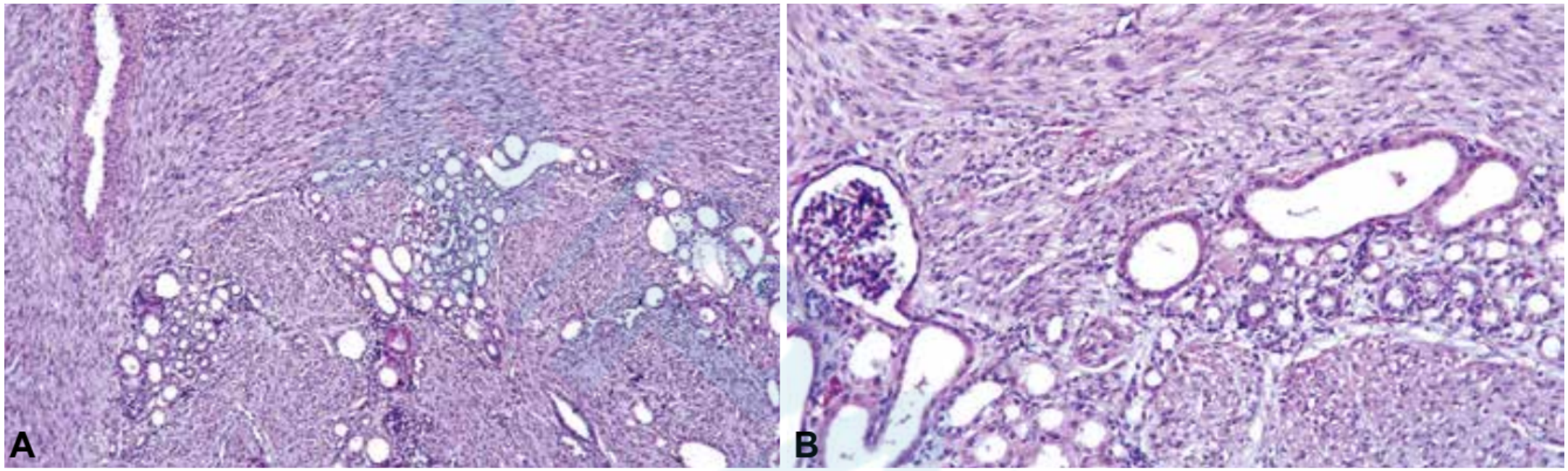
  细胞型CMN具有t（12；15）（p13；q25），导致 *ETV6–NTRK3*基因融合。

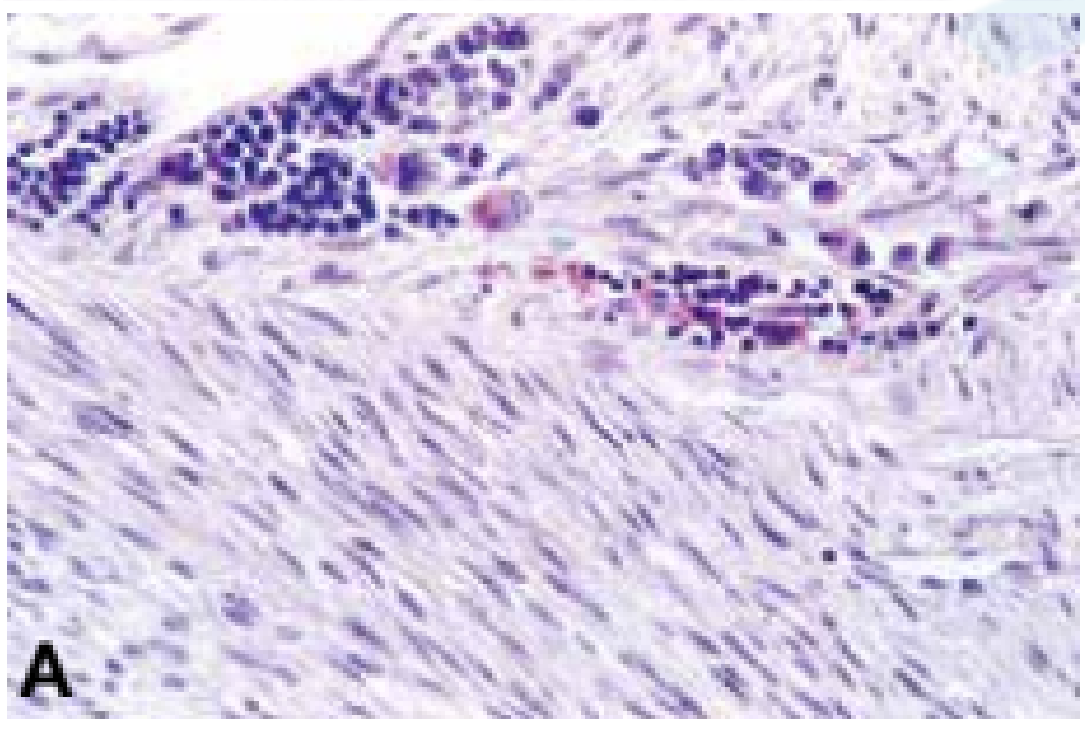
  大多数混合型CMN缺乏ETV6-NTRK3基因融合。

- 预后：完全切除预后良好，只有5%复发，罕见血行转移。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

先天性中胚层肾瘤 Congenital mesoblastic nephroma

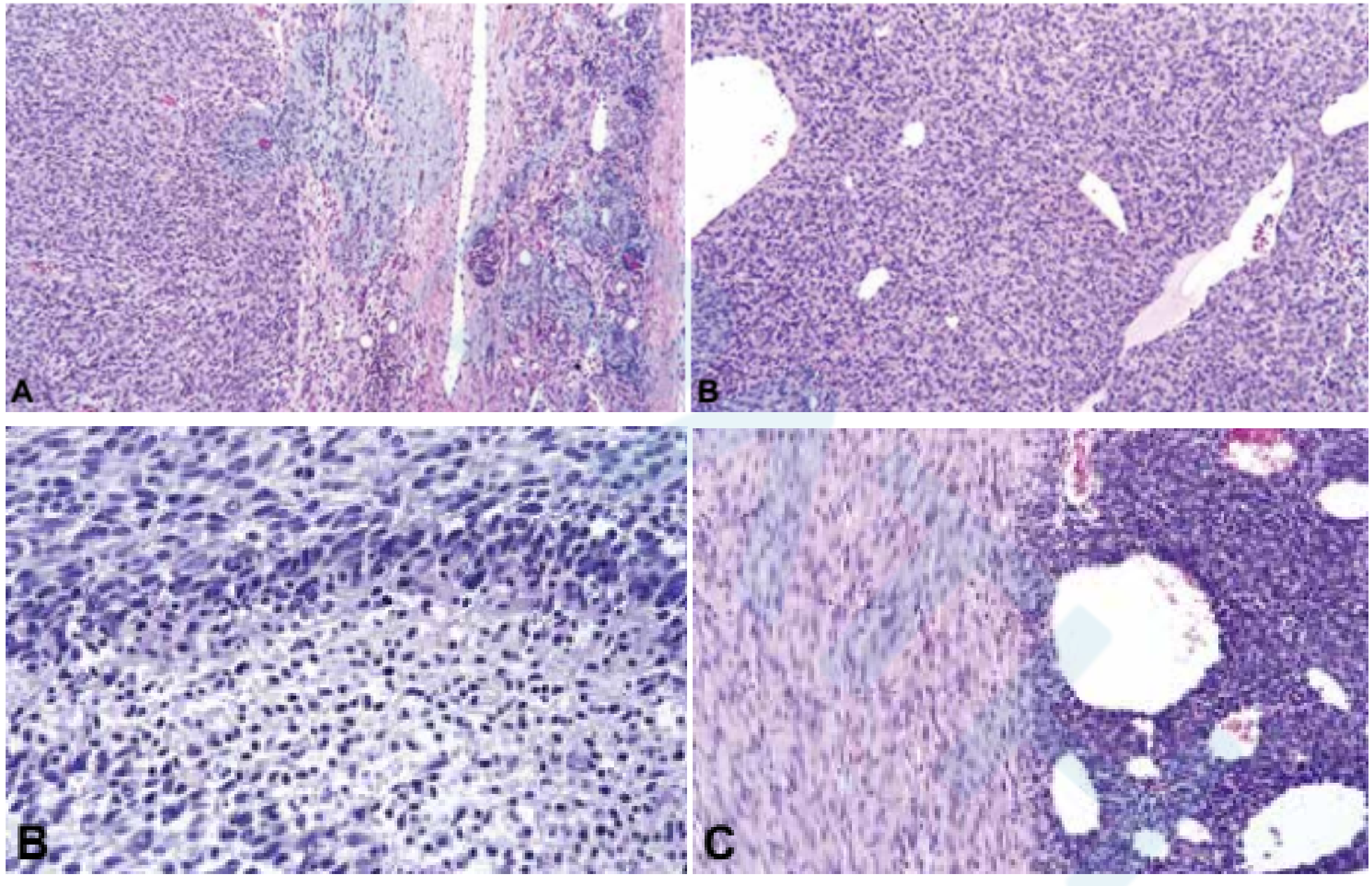




经典型，束状的纤维母细胞与正常肾组织分开，似纤维瘤病。下图可见髓外造血。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

先天性中胚层肾瘤 Congenital mesoblastic nephroma



上图，细胞型，肿瘤边界呈推压式，细胞密集，可见血管外皮瘤样结构。

下B图，可见坏死、高细胞密度和丰富的有丝分裂活性。

C图，混合型，左边为经典型，右边为细胞型。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

混合性上皮间质肿瘤家族（MEST/CN)

- 定义：由上皮和间质成分相混合构成的肾脏肿瘤。
- ICD-O code 8959/0
- MEST罕见，好发于围绝经期女性，可能与激素失衡有关，患者平均年龄为52岁。男女比例是1 : 7。男性患者通常有激素治疗史。症状包括疼痛、血尿和尿路感染症状；25% 肿瘤为偶然发现。
- 大体：单侧孤立，位于肾脏中央，膨胀性肿块，常突入肾盂，由多个囊腔和实性区域构成。无包膜，边界清，平均9cm。
- 组织形态：

  肿瘤结构复杂，由大囊、微囊和小管构成，可见叶状结构。

  内衬上皮从扁平到立方体、鞋钉状、柱状或尿路上皮，胞浆透明或嗜酸或呈囊泡状。

  有文献报道，有的内衬上皮具有苗勒型特征。

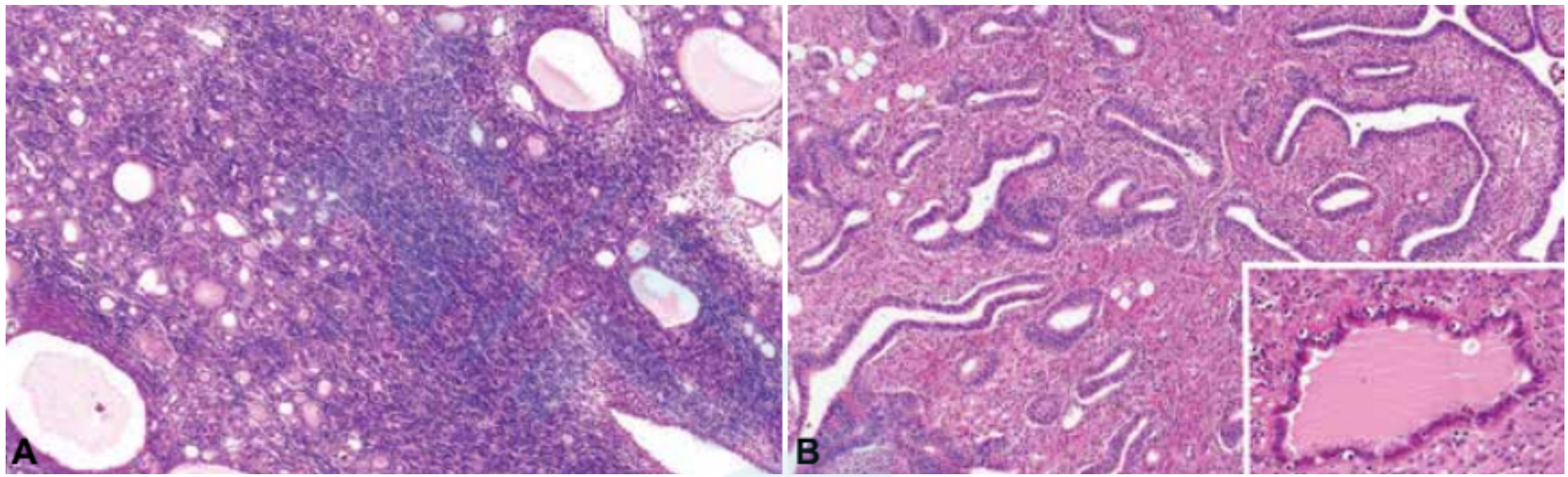
  间质有多少不等的梭形细胞，常见卵巢样间质、致密的胶原和平滑肌细胞增生，有时黏液样变，偶见脂肪。

  细胞没有异型性，核分裂、坏死和出血罕见。
- 免疫组化： actin、desmin、CD10、ER、PR +

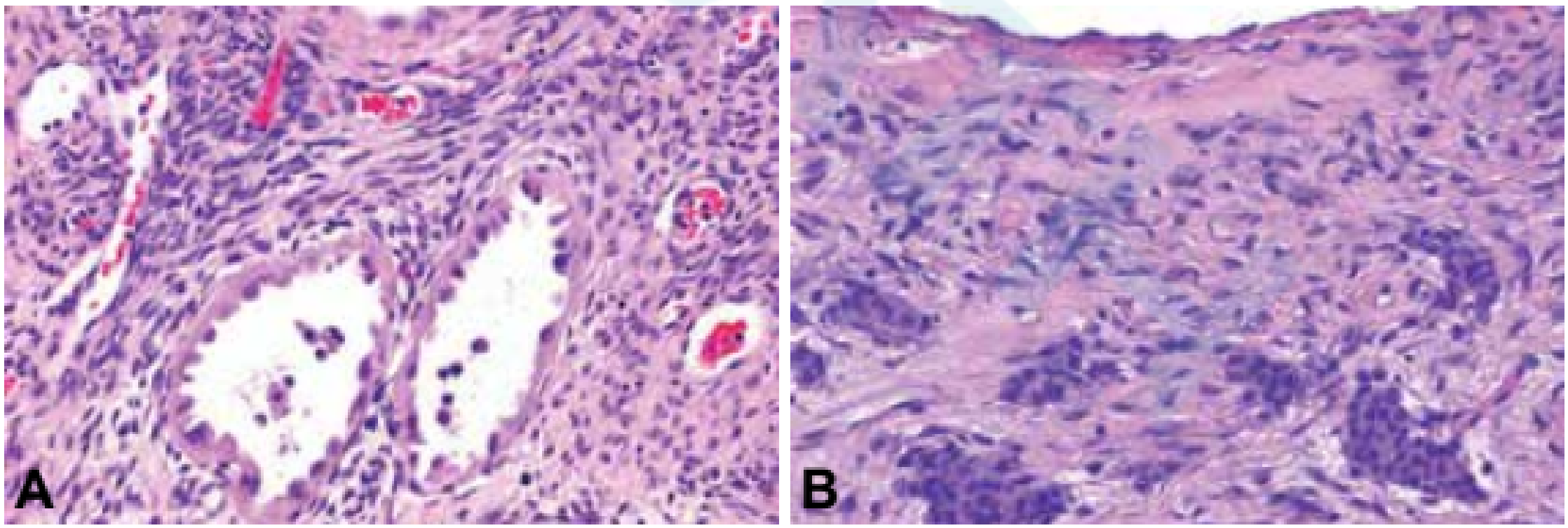
  卵巢样间质(特别是黄素化时) 可能表达inhibin、 calretinin
- 遗传学：没有先天性中胚层肾瘤中的第 8、11或17号染色体的异常
- 预后：良性，罕见恶性转化。

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

混合性上皮间质肿瘤家族（MEST/CN)



A图，肿物由囊腔及间质构成，可见卵巢样间质；B图上皮具有子宫内膜样形态，插图类似输卵管细胞



A图，上皮呈鞋钉样；B图卵巢样间质黄素化

2016 泌尿及男性生殖系统肿瘤WHO

THANK YOU