

INSM1 是头颈部神经内分泌分化 肿瘤的敏感性和特异性标记物

- 汇报人：佟力军
- 指导教授：张丽英

研究背景

- 头颈部可发生广泛且令人困惑的各种良性和恶性神经内分泌（NE）肿瘤，包括中耳腺瘤，垂体腺瘤，副神经节瘤，甲状腺髓样癌，嗅神经母细胞瘤，小细胞癌，大细胞NE癌和鼻腔鼻窦畸胎瘤肉瘤。
- 在头颈部肿瘤的病理诊断中，确定NE分化在肿瘤预后和治疗中起着至关重要的作用。

- 免疫组织化学作为鉴定NE分化的主要方法，发挥着重要作用，但传统NE标记物Syn，CgA和CD56的效用有限。
- ✓ 首先，对于头颈部高级别NE肿瘤，这些标记物单个或组合使用，敏感性仅为50%至80%。
- ✓ 其次，传统的NE标记物也可在其他非NE肿瘤中表达，包括癌，肉瘤和黑色素瘤。
- ✓ 第三，作为NE分化标记物，胞浆弱和/或局灶阳性，可能导致模棱两可的结果。

- 胰岛素瘤相关蛋白1 (Insulinoma-associated protein 1, INSM1) 是一转录因子，近来被作为诊断NE分化的有用标记物。
- 多个解剖部位如胰腺、胃肠道、肺、中枢神经系统和周围神经系统中， INSM1在具有NE分化的正常和肿瘤组织中均有表达。
- 在头颈部，有研究表明 INSM1在嗅神经上皮发生中起作用。
- 作者最近发现 INSM1在诊断胸腺高级别NE肿瘤中与传统的Syn, CgA和CD56相比，它显示出更优越的灵敏度和特异性。
- 然而， INSM1还未在头颈部肿瘤中进行广泛评估。

研究方法

- 收集约翰霍普金斯医院1997年1月至2017年12月间诊断的所有头颈部NE肿瘤。回顾了所有可用的切片，NE分化根据组织形态和免疫组化Syn，CgA和CD56结果确诊。
- 收集的头颈部NE肿瘤，如表1中列出的97个肿瘤。其中71例制成具有足够肿瘤组织的组织芯片（TMA），26例不能包含在TMA上的NE肿瘤在整张切片上染色。

- 从外科病理档案中鉴定了多种头颈部非NE肿瘤，如表2中列出的626个肿瘤。其中，使用TMA评估了593例肿瘤标本，而33例肿瘤标本在整张切片上染色。
- 与先前解剖部位对INSM1表达的调查不同，我们将甲状旁腺肿瘤归类为内分泌肿瘤而非NE肿瘤。

- 所有病例均采用免疫组织化学方法进行INSM1的单克隆抗体和Syn, CgA和CD56染色。采用非肿瘤性胰腺组织作为阳性对照。
- 阳性着色部位： INSM1细胞核染色, Syn, CgA的细胞质染色, CD56的细胞质或膜染色。肿瘤细胞染色的强度(1+, 2+, 3+)和阳性细胞的百分比(0% - 100%)来评估。

研究结果

TABLE 1. Expression of INSM1, Synaptophysin, Chromogranin, and CD56 in NE Head and Neck Tumors

Diagnosis	(n/N [%])				
	INSM1	Synapto	Chromo	CD56	Any Traditional
Middle ear adenoma	6/6 (100)	6/6 (100)	2/6 (33.3)	3/6 (50)	6/6 (100)
Pituitary adenoma	9/9 (100)	7/7 (100)	3/5 (60)	2/4 (50)	7/7 (100)
Paraganglioma	19/19 (100)	19/19 (100)	18/18 (100)	18/18 (100)	19/19 (100)
Medullary thyroid carcinoma	24/24 (100)	22/22 (100)	22/22 (100)	22/22 (100)	22/22 (100)
Olfactory neuroblastoma	15/15 (100)	15/15 (100)	9/11 (81.8)	11/11 (100)	15/15 (100)
Small cell carcinoma*	23/24 (95.8%)	15/22 (68.2%)	11/22 (50%)	6/22 (27.3%)	15/22 (68.2%)
Large cell NE Carcinoma†	13/19 (68.4%)	5/6 (83.3%)	5/6 (83.3%)	3/6 (50%)	6/6 (100)
Sinonasal teratocarcinosarcoma	2/2 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)
Total	96/97 (99.0)	84/91 (92.3)	65/84 (77.3)	69/80 (86.3)	86/91 (94.5)

*Including salivary (n = 4), nasal (n = 5), unknown (n = 3), laryngeal (n = 2), and oropharyngeal (n = 2) primaries.

†Including nasal (n = 4), salivary (n = 1), and laryngeal (n = 1) primaries.

Chromo indicates chromogranin; Synapto, synaptophysin.

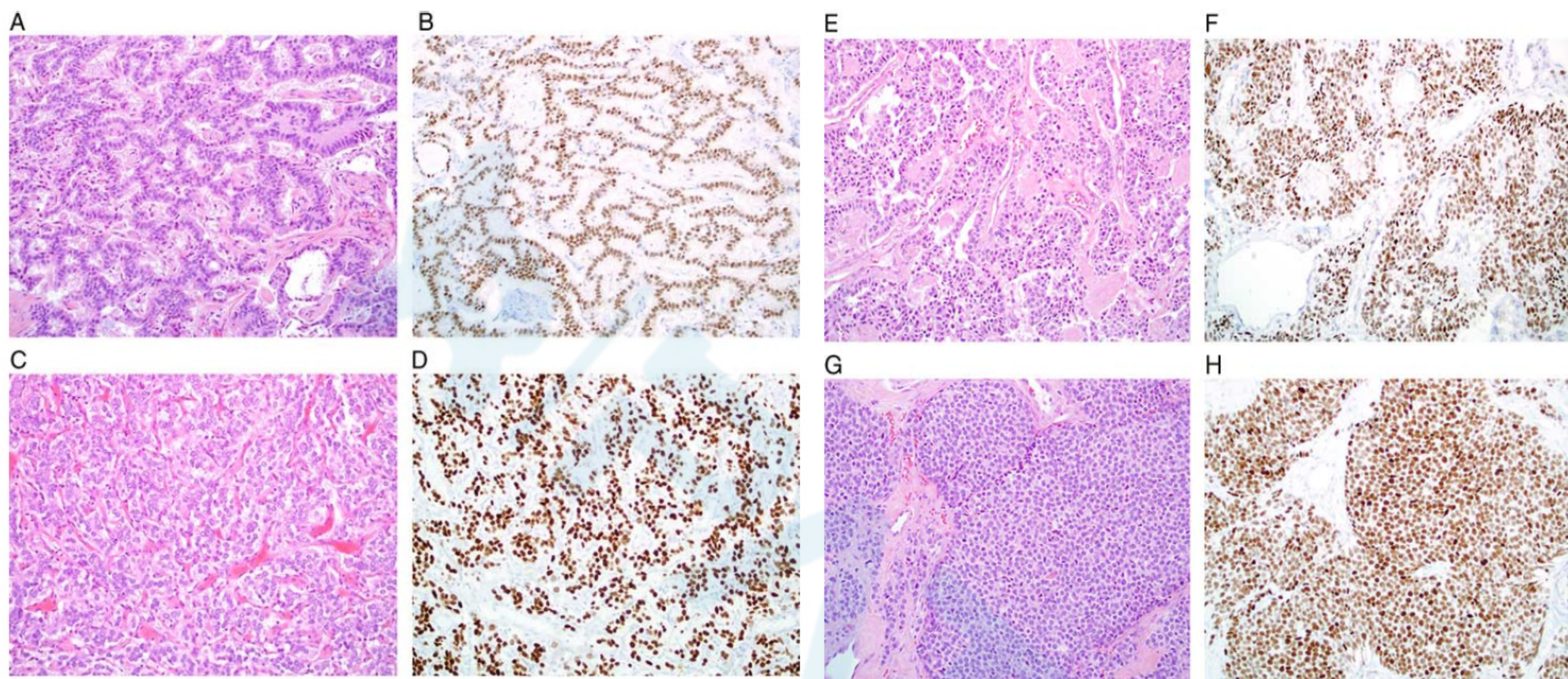


FIGURE 1. INSM1 consistently demonstrated strong and diffuse positivity in a wide range of NE tumors including middle ear adenoma (A, hematoxylin and eosin [H&E]; B, INSM1), paraganglioma (C, H&E; D, INSM1), medullary thyroid carcinoma (E, H&E; F, INSM1), and olfactory neuroblastoma (G, H&E; H, INSM1).

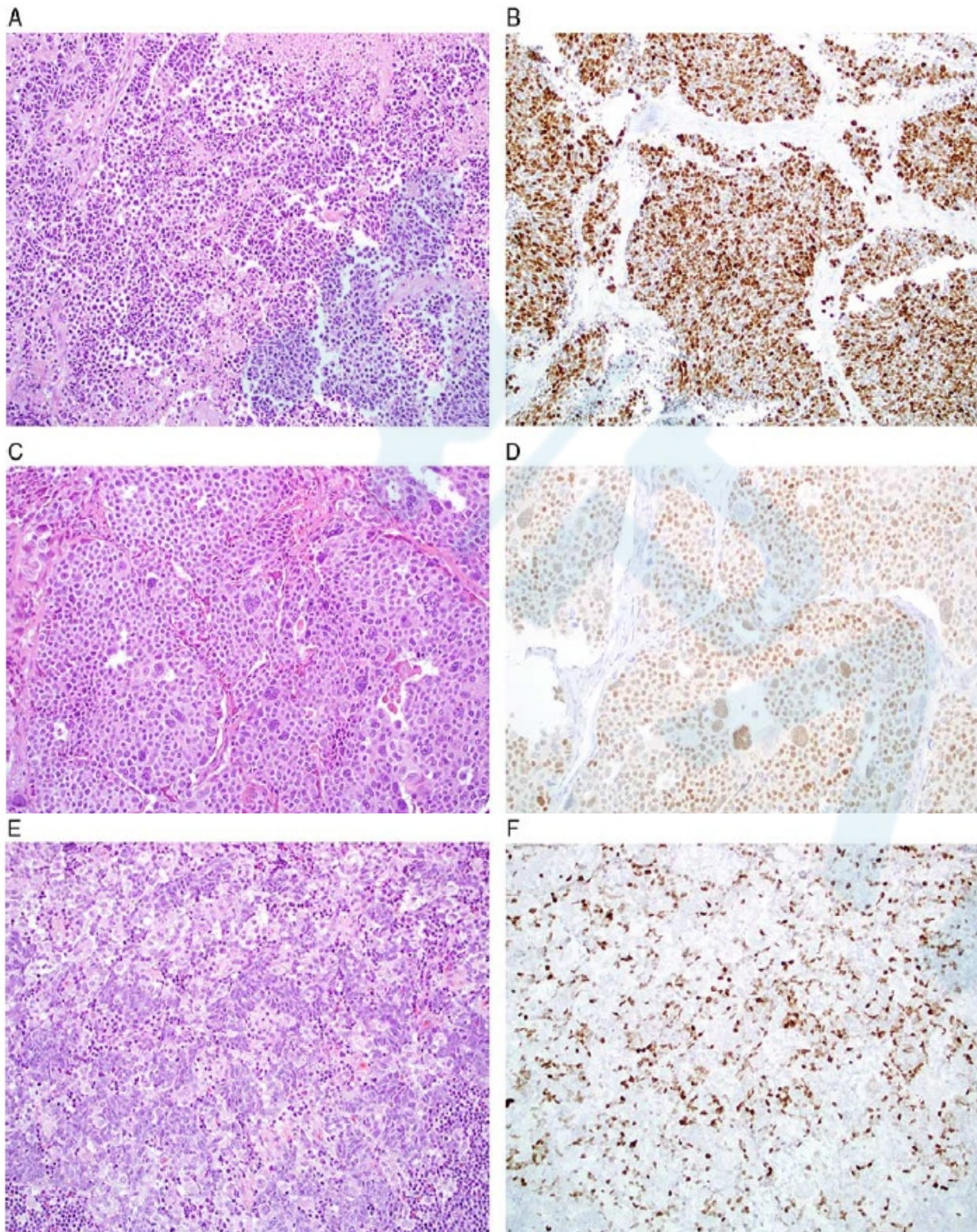


FIGURE 2. INSM1 was positive in almost all high-grade NE tumors including small cell carcinoma (A, hematoxylin and eosin [H&E]; B, INSM1), large cell NE carcinoma (C, H&E; D, INSM1), and sinonasal teratocarcinosarcoma (E, H&E; F, INSM1).

- 如图1和图2所示， INSM1 染色结果可以在所有NE肿瘤中轻松解读。
- 在阳性病例中， 肿瘤细胞染色平均值： INSM1为90%， Syn为86%， CgA为79%， CD56为85%， 染色强度平均值 INSM1为2.7， Syn为2.4， CgA为2.3， CD56为2.5。

TABLE 2. Expression of INSM1 in Non-NE Head and Neck Tumors

Diagnosis	INSM1 (n/N [%])
Squamous cell carcinoma	6/324 (1.9)
Anaplastic thyroid carcinoma	0/1 (0)
Follicular thyroid adenoma	0/18 (0)
Follicular thyroid carcinoma	0/15 (0)
Insular thyroid carcinoma	0/1 (0)
Papillary thyroid carcinoma	0/33 (0)
Parathyroid adenoma	0/7 (0)
Parathyroid carcinoma	0/16 (0)
Pleomorphic adenoma	0/34 (0)
Acinic cell carcinoma	2/14 (14.3)
Adenoid cystic carcinoma	0/65 (0)
Mucoepidermoid carcinoma	1/33 (3)
Polymorphous adenocarcinoma	0/5 (0)
Salivary adenocarcinoma NOS	1/8 (12.5)
Salivary duct carcinoma	0/1 (0)
Secretory carcinoma	0/3 (0)
Alveolar rhabdomyosarcoma	2/4 (50)
Ewing sarcoma	0/7 (0)
HPV-related multiphenotypic carcinoma	0/3 (0)
Mucosal malignant melanoma	0/6 (0)
Nasopharyngeal carcinoma	0/2 (0)
NUT carcinoma	0/3 (0)
Sinonasal adenocarcinoma	1/6 (16.7)
Sinonasal undifferentiated carcinoma	0/11 (0)
SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma	2/6 (33.3)
Total	15/626 (2.4)

HPV indicates human papillomavirus; NOS, not otherwise specified; NUT, nuclear protein in testis.

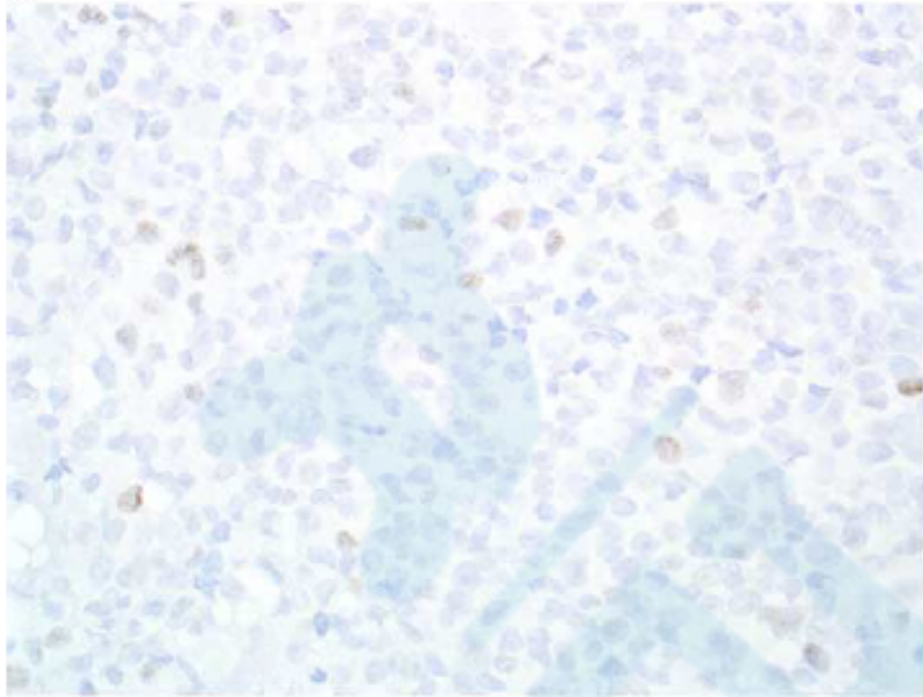
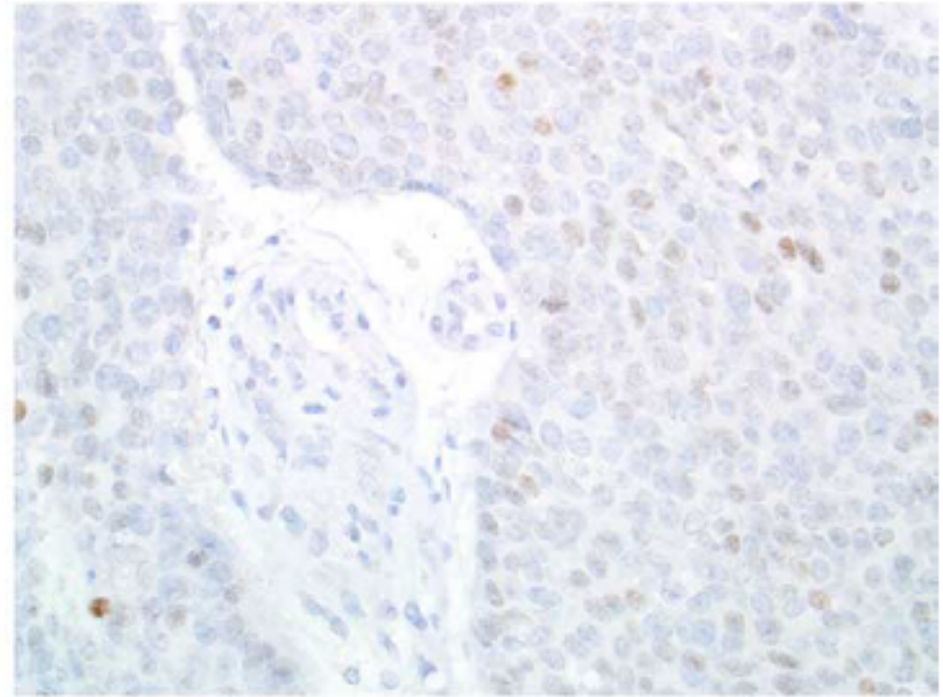
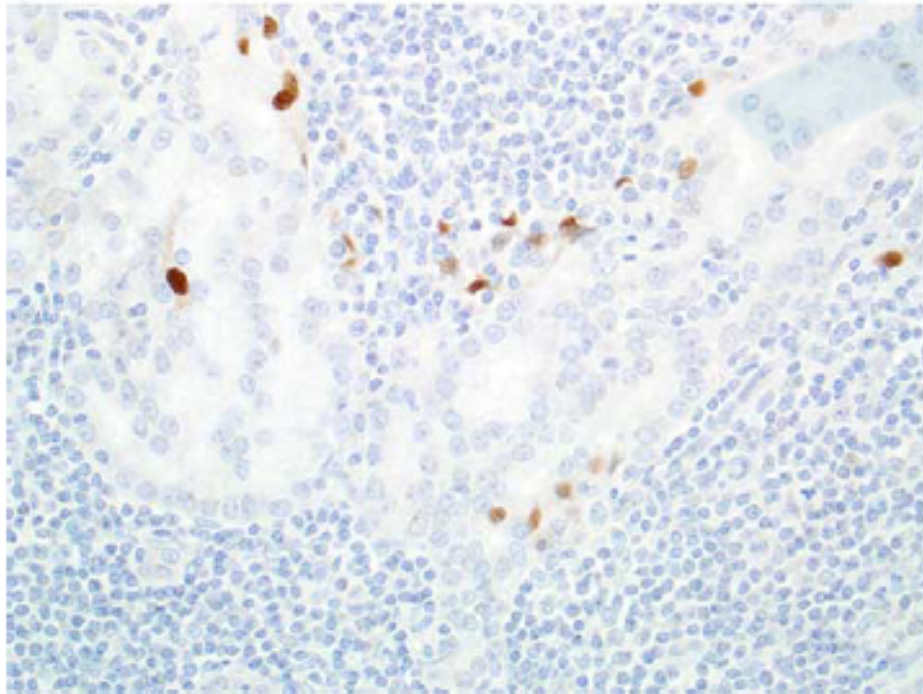
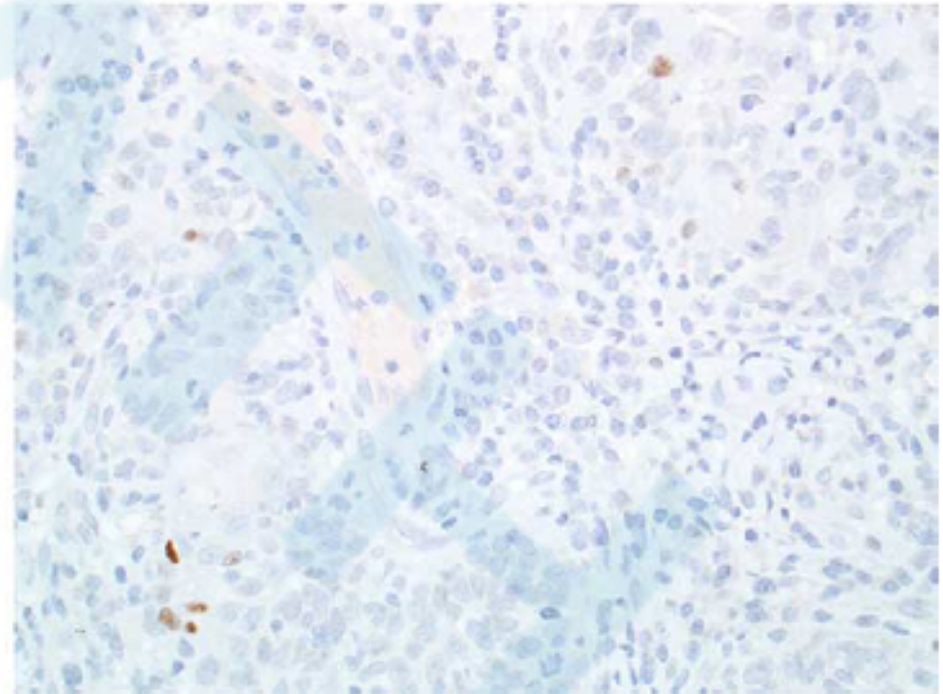
A**B****C****D**

FIGURE 3. Weak and focal INSM1 reactivity was only seen in 1% of non-NE head and neck tumors, including alveolar rhabdomyosarcoma (A), SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma (B), acinic cell carcinoma (C), and squamous cell carcinoma (D).

- 这些非NE肿瘤中，平均仅有5.1%的细胞INSM1着色，平均强度为1.9。
- 所有滤泡细胞来源的甲状腺肿瘤，甲状旁腺肿瘤，恶性黑色素瘤和尤因肉瘤均为阴性。

讨论

- 头颈部NE肿瘤具有独特的治疗方案和预后影响，所以准确区分NE肿瘤是至关重要。
- NE分化的免疫组化通常受限于Syn, CgA与CD56的敏感性和特异性而复杂化。
- INSM1作为NE分化的敏感性和特异性核标记在其他解剖部位肿瘤中得到认可。

本研究中，INSM1在97例头颈部NE肿瘤中表达超过了Syn，CgA和CD56的单独和联合应用，整体敏感性为99.0%，而且对高级别NE肿瘤如小细胞癌，大细胞NE癌和鼻腔鼻窦畸胎肉瘤敏感性高达95.8%。

此外，INSM1较Syn，CgA和CD56染色清晰，更易于解释为阳性或阴性。

在626例非NE肿瘤中， INSM1阳性率仅为2.4%。

其中肺泡横纹肌肉瘤、 SMARCB1缺陷性鼻腔鼻窦癌、 小部分鳞状细胞癌和少数唾液腺癌中已被证实可以显示与其他NE标记物的反应性。因此， 这些肿瘤中的 INSM1染色阳性可能反映了真正的NE分化， 而不是异常抗体交叉反应。

INSM1在Ewing肉瘤， 恶性黑色素瘤， 甲状旁腺肿瘤或滤泡细胞来源的甲状腺肿瘤中未表现出反应性， 而有报道显示Syn， Cg和CD56可显示阳性。

传统NE标记物很少在头部和颈部单独使用，在小活检标本的诊断特别是在低分化恶性肿瘤中，用于免疫组织化学和分子研究的组织非常有限，而明确诊断需大量广泛的抗体和各种NE标记物作为诊断评估的起点。将NE分化肿瘤诊断限制在一个非常敏感的、特定的单一标记上，可以保证诊断的准确性，同时节省组织和金钱。

INSM1在内分泌肿瘤中如甲状腺髓样癌中与降钙素、垂体腺瘤中与产生的激素抗体及副神经节瘤中与SDH-B配对联合使用。

谢谢