

Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to Tumors With NTRK Gene Fusions

汇 报 人：王红红

指导教师：徐红

背景知识： NTRK

NTRK（神经营养因子受体酪氨酸激酶基因），该家族基因包含 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 三个成员，分别位于染色体 1q23、9q21 以及 15q25 区段，编码 TrkA、TrkB 及 TrkC 蛋白。正常生理状态下，Trk 蛋白的二聚化以及对下游信号通路的激活依赖于配体与受体的结合，当 NTRK 基因发生融合时，Trk 蛋白会发生过表达并持续激活，导致不受控制的细胞生长，从而诱发肿瘤的形成

2019 年 8 月 15 日，FDA 宣布加速批准罗氏
Rozlytrek（Entrectinib，恩曲替尼）上市，用于治疗携
带 NTRK 基因融合且无有效治疗手段的成人及青少年
肿瘤患者。这是 FDA 继（Lorlatinib，拉罗替尼）之后
批准的第二款针对 NTRK 融合的抗肿瘤药物。

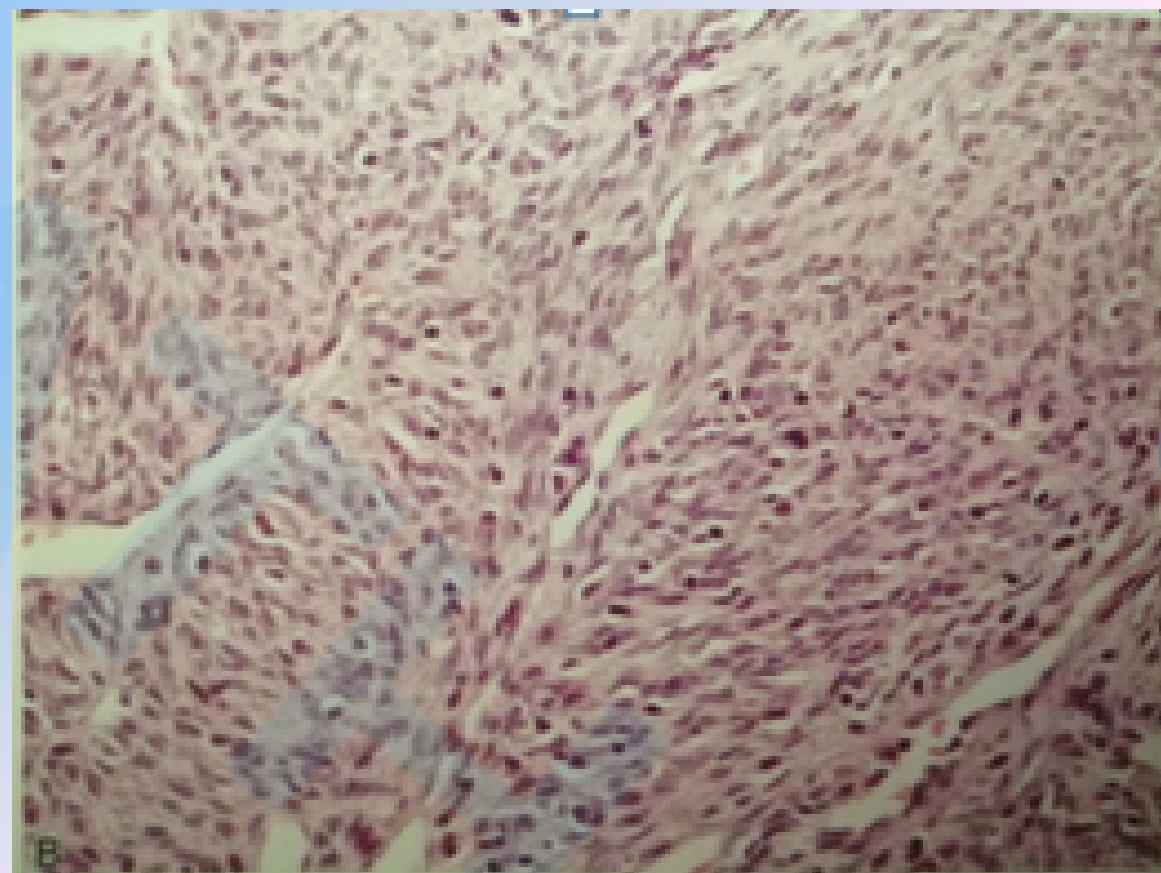
关于**NTRK**基因融合肿瘤的新数据表明，这些肿瘤有多种组织来源，涉及各种细胞系的肿瘤，包括上皮细胞、黑色素细胞和间质细胞，从良性到高度恶性都有。仅在软组织肿瘤中，**NTRK1**基因融合已在至少**3**种发生于儿童和青少年的不同疾病中被报道，如脂肪纤维瘤样神经肿瘤(LPF-NT)、婴儿型纤维肉瘤(IFS)和类似于低级别恶性外周神经鞘瘤的肿瘤(MPNST)。

背景知识： 婴儿型纤维肉瘤（IFS）

◆发生于2岁以下婴儿的梭形细胞肿瘤，在组织学上与成人纤维肉瘤相似，生物学行为与成人纤维肉瘤相差很大，属中间性肿瘤。

◆ICD-O编码： 8814/3

◆绝大多数发生于出生后的第一年，很少发生于2岁以上儿童，主要发生于下肢远端，表现为生长迅速的无痛性肿块，边界不清，分叶状。



背景知识： 婴儿型纤维肉瘤（IFS）

- ◆大多数病例由交织条束状或鱼骨样排列的梭形细胞组成，核深染，细胞之间可见多少不等的胶原纤维，大多数病例间质可见慢性炎细胞浸润，主要为淋巴细胞，局部可见所谓的血管外皮瘤样排列
- ◆免疫表型： 瘤细胞表达Vimentin， 33%病例表达a-SMA,也可表达WT-1
- ◆细胞遗传学： 本病与发生于肾脏的先天性中胚肾瘤相似。具有特异性的t（12； 15）（p13； q25）， 并产生ETV6-NTRK3基因融合

背景知识：先天性中胚层细胞肾瘤（CMN）

- ◆发生于婴儿肾和肾窦的低度恶性纤维母细胞性肿瘤
- ◆ICD-O编码：8960/1
- ◆最常见的先天性肾肿瘤，90%患者年龄小于1岁，典型症状是出现腹部包块。
- ◆肿瘤由呈束状交错排列的纤维母细胞组成，瘤细胞核细长，两头较尖，胞浆粉染，核分裂像少见。细胞型CMN占CMN的66%，形态学上与婴儿型纤维肉瘤相同。
- ◆免疫表型：肿瘤细胞Vimentin阳性，Actin常阳性，偶见Desmin阳性，CD34阴性。
- ◆遗传学：细胞型CMN在 t（12；15）（p13；q25）间发生染色体异位，产生ETV6-NTRK3基因融合。细胞型CMN与婴儿型纤维肉瘤相对应，而经典的CMN与婴儿纤维瘤病相对应。

背景知识：脂肪纤维瘤病样神经肿瘤（LPF-NT）

◆是一种中间型的软组织肿瘤，多发生于儿童和年轻人，好发于肢体肢端以及头颈部

◆镜下形态类似于脂肪纤维瘤病，肿瘤界限不清，梭形瘤细胞较密集，呈平行的束状或片状排列，肿瘤一致性的显示向周围的脂肪组织和骨骼肌组织内呈不同程度的浸润性生长。瘤细胞胞浆嗜酸性，胞膜界限不清，核呈纺锤状，核仁不明显，散在可见多形性肿瘤细胞。

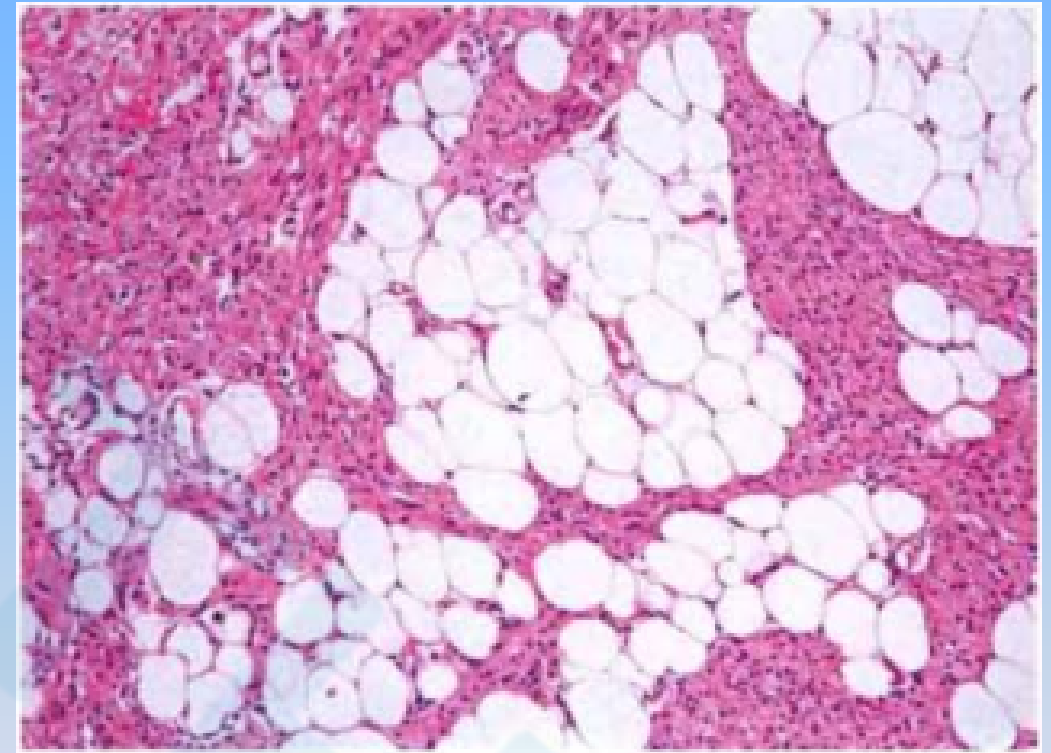


图2-129 脂肪纤维瘤病
脂肪组织内可见穿插的纤维结缔组织

背景知识：脂肪纤维瘤病样神经肿瘤（LPF-NT）

◆免疫组化：瘤细胞多灶性强表达S-100、CD34，但不表达SOX-10、HMB-45、Desmin、EMA、GFAP、SATA6等。H3K27me3的表达无丢失。

◆细胞遗传学：瘤细胞可表达NTRK1，FISH检测多数病例可显示NTRK1基因异位，无NTRK1基因重排的肿瘤可显示ROS1和ALK基因重排。

背景知识：恶性周围神经鞘膜瘤（MPNST）

◆是一种起源于周围神经或显示神经鞘不同成分分化的梭形细胞肿瘤，近半数病例起源于I型神经纤维瘤病（NFI基因位于1号染色体）

◆ICD-O编码：9540-3

◆多发生于30-60岁成人，也可发生于儿童及青少年

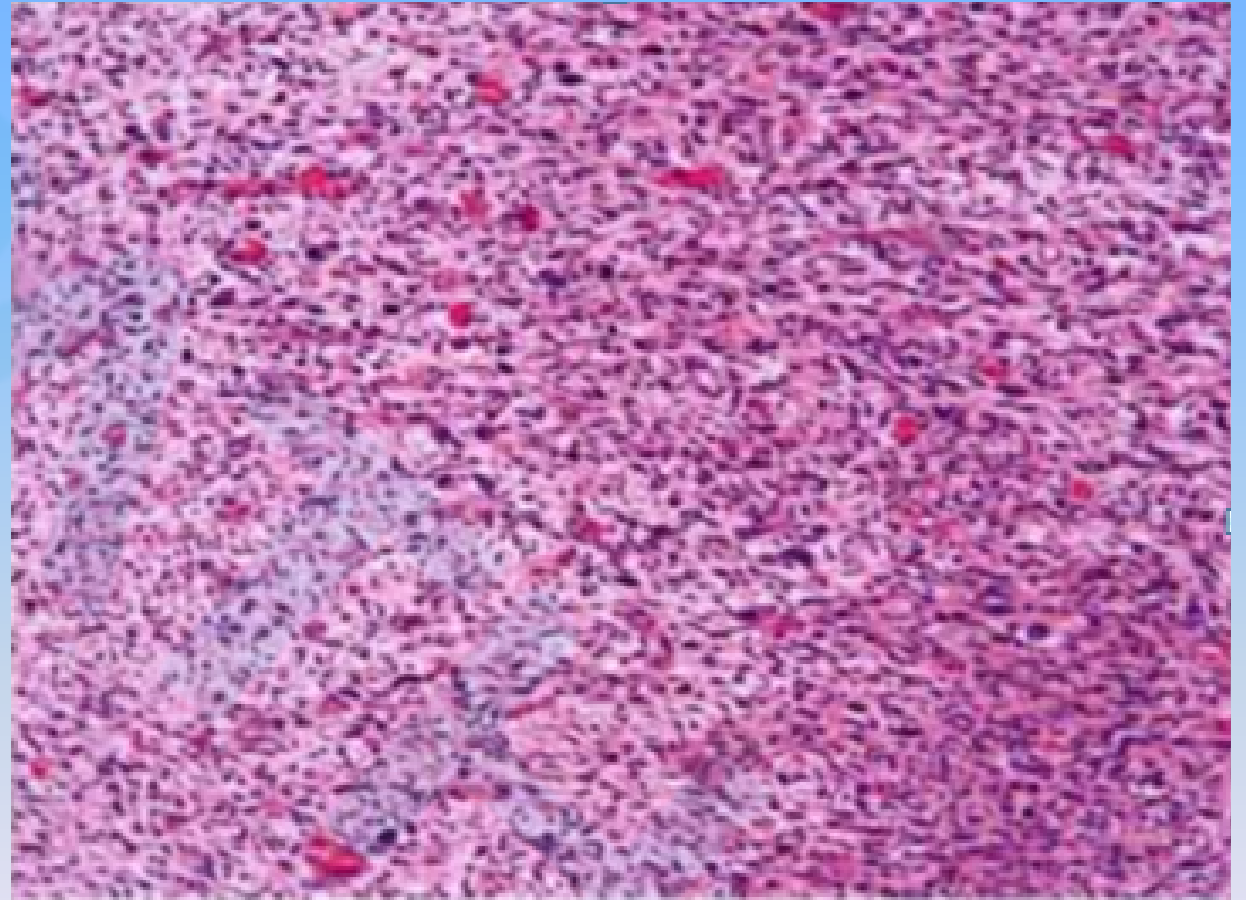


图12-70 恶性外周神经鞘膜瘤
富含细胞区（右上区域）和稀疏细胞区（左下区域）交错存在

背景知识：恶性周围神经鞘膜瘤（MPNST）

◆组织形态：常规HE切片常难以判断为“神经源性”，大多数由排列紧密、条束状增生的梭形细胞组成，常呈弥漫性生长或形成交替性分布的丰富区或细胞疏松区，高倍镜下，瘤细胞再现施万细胞的形态，核深染，梭形不规则、不对称，核端呈圆形或锥形、逗点样、蝌蚪样或子弹头样。

◆免疫组化：50-70%的病例不同程度的表达S-100，恶性程度越高，肿瘤分化越低，S-100的表达率越低。还可不同程度表达SOX-10，偶可表达CK8、CK18、P53。

◆细胞遗传学：位于17q11.2上的NF1和17p13上的TP53缺失，50%的MPNST显示CDKN2A缺失，神经纤维瘤在向MPNST转化的过程中CDKN2A/P16缺失。

由一个类似于LPF-NT，缺乏NTRK1基因重排，但有CCDC6-RET基因融合的病例启发，本文试图研究一系列RET基因融合阳性病例的临床病理特征。有望为这些NTRK1基因重排阴性的病例提供新的靶向治疗药物。

材料

所选病例包括IFS、IFS样、细胞性先天性中胚肾瘤、LPF-NTs和恶性外周神经鞘肿瘤等。经基因检测，这些病例均没有检测到NTRK1/2/3, BRAF, RAF1, MET 等

Vimentin或vimentin和CD34阳性

S100和CD34共表达，但缺乏SOX10

方法

荧光原位杂交(FISH)

- 5例病例进行了FISH检测

靶向RNA测序(RNAseq)及分析

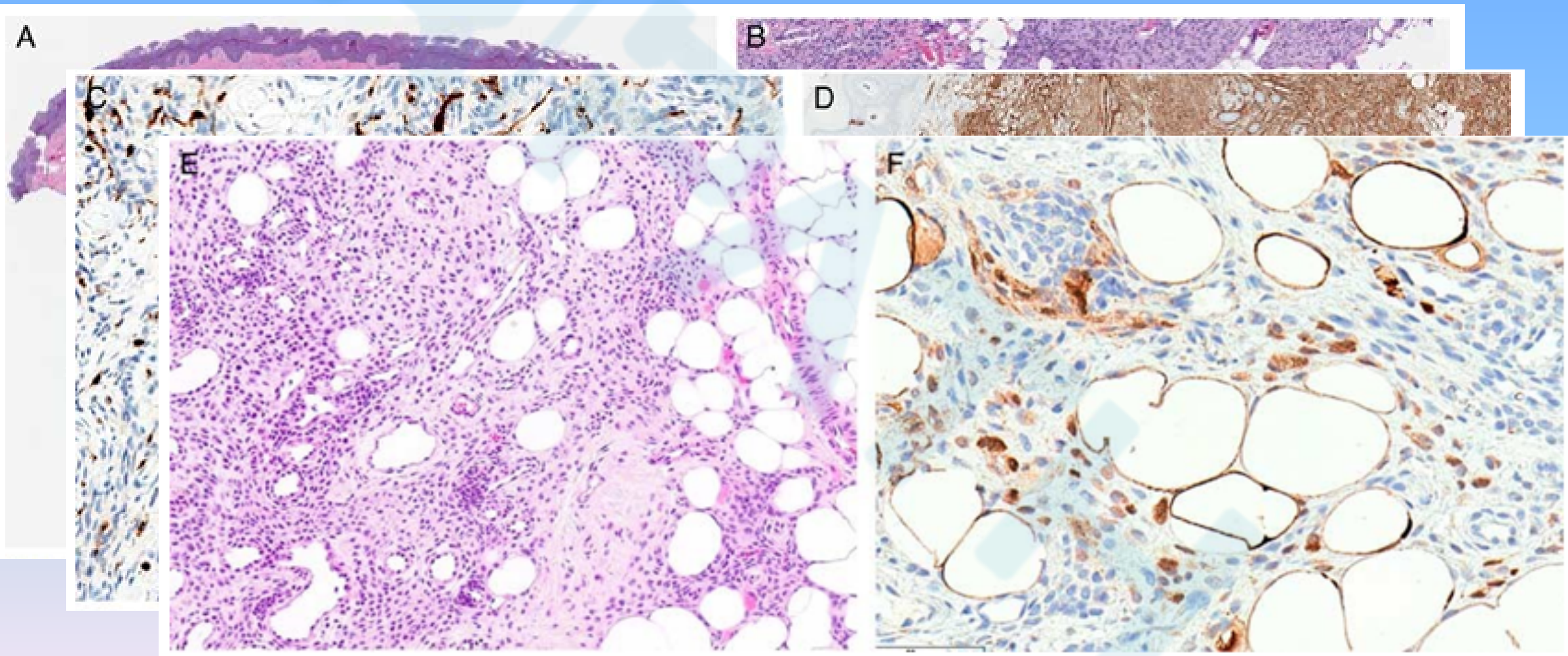
- 5例进行了RNA测序（1, Foundation, 2, ARCHER, 1, TruSight, 1, whole transcriptome）

结果

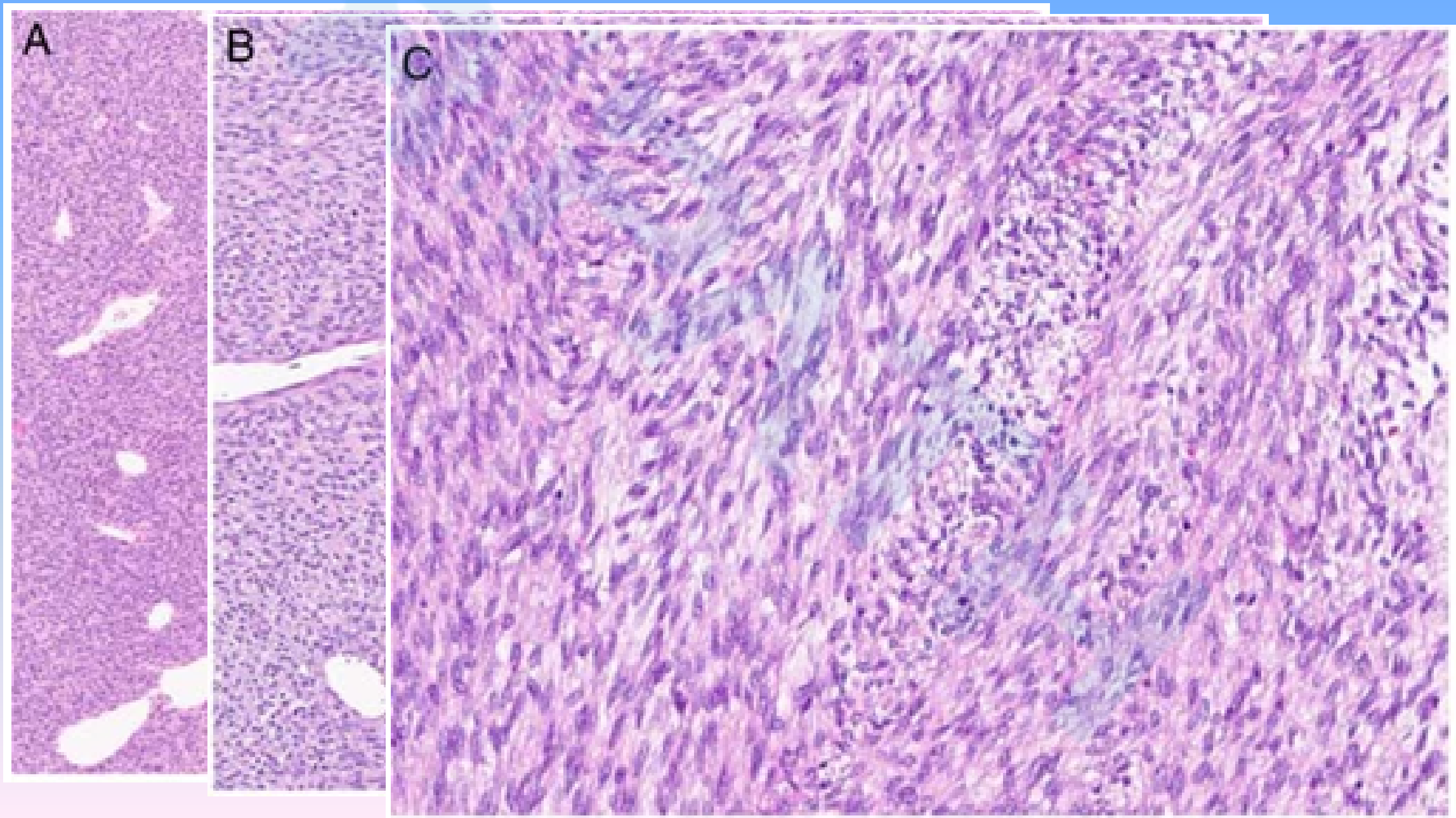
共筛选了50例不同激酶融合的患者，有一半病例的NTRK1/2/3、RAF1和BRAF基因融合呈阴性，其中6例(约25%)肿瘤显示RET基因异常，4例女性，2例男性

TABLE 1. Clinical, Pathologic, and Molecular Features of RET-Fusion-Positive Tumors					
No.	Age/Sex	Diagnosis	Location/Size/Clinical Information	IHC (Only Positive Results)	RET-Fusion/Platform
1	1/female	LPF-NT	Ankle (1.4 cm, superficial), Incomplete resection AWD stable, 3-y FU	CD34 diffuse, S100 focal	CCDC6-RET (ARCHER)
2	0/female	LPF-NT	Foot (3 cm, deep) Present at birth (biopsy only) AWD stable, 2-y FU	S100 focal, CD34 focal	NCOA4-RET (Foundation Med)
3	13/female	LPF-NT	Abdominal wall (2.9 cm, superficial) Marginal resection; no FU	CD34	RET gene rearrangement (FISH)
4	2 mo/male	IFS-like	Chest wall (deep-seated, bone), marginal resection NED, 9.5 y	SMA patchy	CLIP2-RET (TruSight RNAseq)
5	1/female	IFS/cellular mesoblastic nephroma	Kidney (10.5 cm) Bilateral lung and brain metastases Recent case		SPECC1L-RET (ARCHER)
6	47/male	HG-MPNST-like	Buttock (11 cm, deep) Neoadjuvant chemotherapy, adjuvant radiation Lung metastases, DOD 24 mo	Focal S100, H3K27me3-retained	MYH10-RET (whole transcriptome)
AWD indicates alive with disease; DOD, dead of disease; FU, follow-up; IHC, immunohistochemistry; NED, no evidence of disease.					

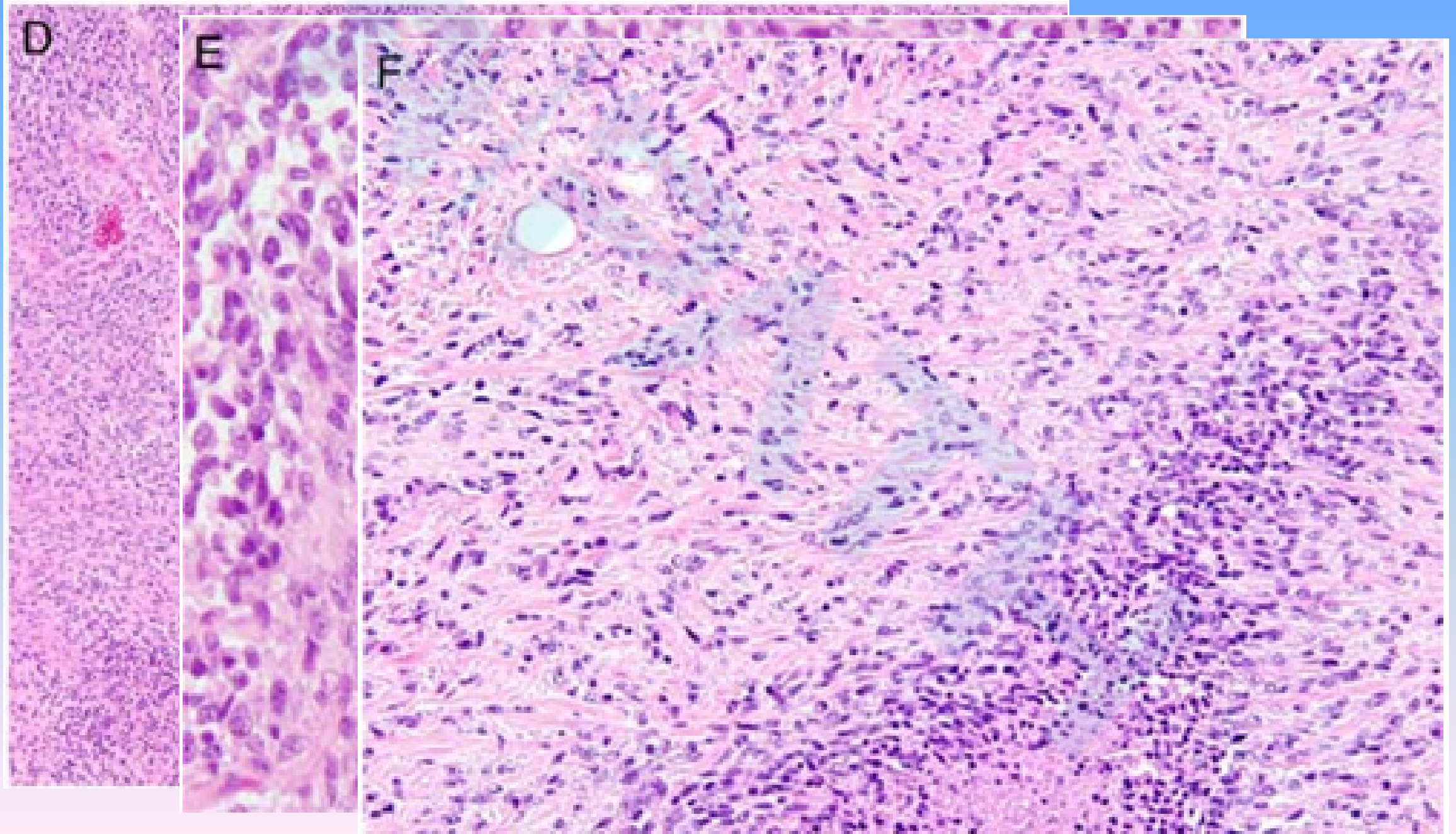
LPF-NTs表现为反复发生的**RET**基因融合，并呈
良性病程



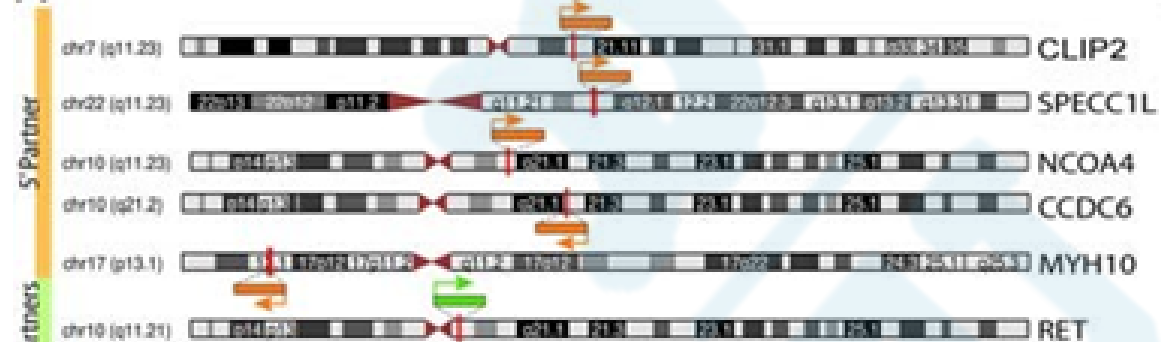
RET融合可能作为IFS/中胚层肾细胞瘤谱的替代遗传异常



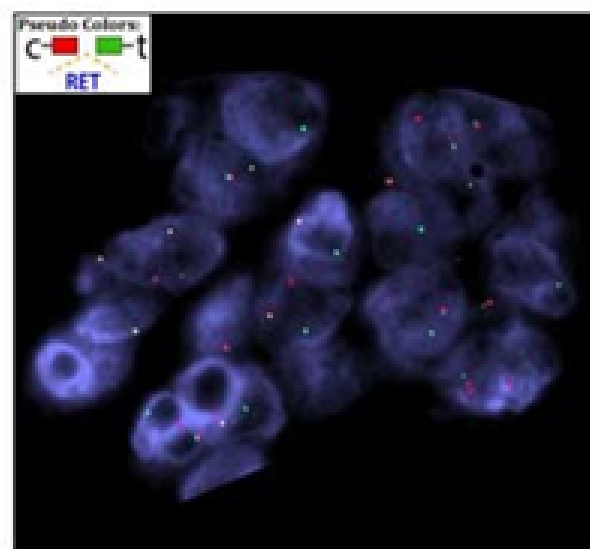
成人罕见的类似HG- MPNST的梭形细胞肿瘤瘤可能存在RET基因融合



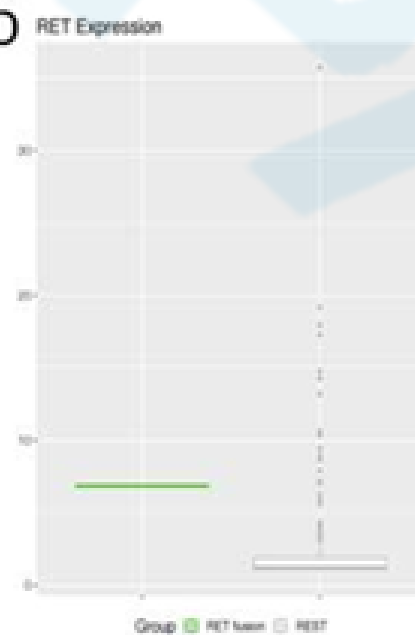
A



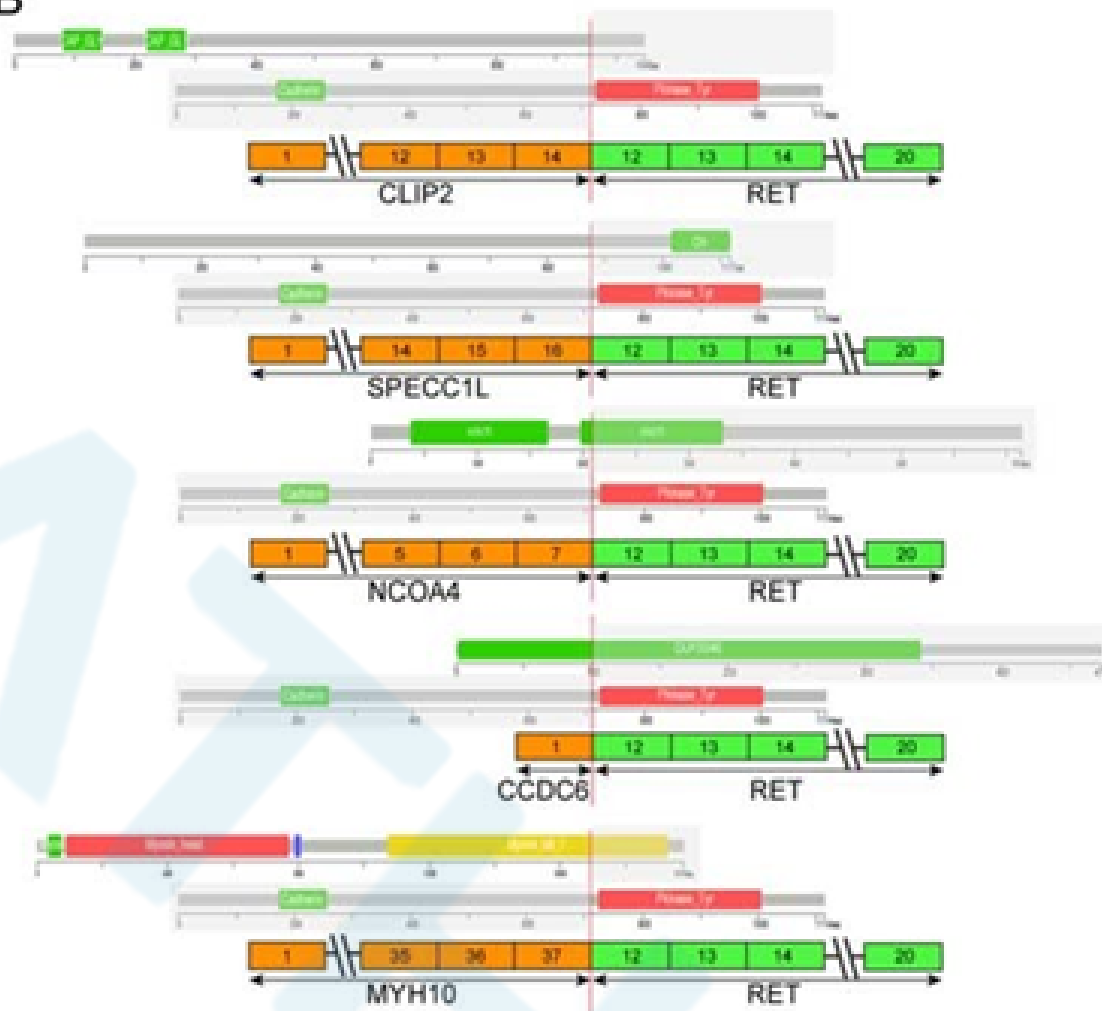
C



D



B



讨 论

与NTRK融合组的肿瘤相似，大多数RET阳性病例发生在儿童，通常在婴儿中。同常分布广泛，包括下肢、躯干和肾脏。3例LPF-NT患者均为女性，2例发生于婴儿足部，1例发生于13岁女童的腹壁软组织。与NTRK1融合的LPF-NT相似，病变呈高度浸润性生长，2例为表浅性，1例足部病变侵及骨骼肌，并侵及骨组织。显微镜下，2个基因不同的组表现出相似的形态特征，由一致的梭形细胞组成，呈流状排列或在脂肪组织内呈片状排列

RET基因

- ◆RET基因位于10q11.21位点，编码一个跨膜受体，是酪氨酸蛋白激酶家族的成员。
- ◆配体如GDNF(神经胶质细胞源性神经营养因子)与其他相关蛋白与编码受体结合，刺激受体二聚体和激活下游信号通路，这些通路在细胞分化、生长、迁移和生存中发挥作用。
- ◆编码的受体在神经系统的发育以及神经嵴器官和组织的发育中起重要作用。这种原癌基因可以通过细胞基因重排和点突变进行激活。

- ◆本文报道了6例具有相似RET基因重排的梭形细胞肿瘤，形态学特征、免疫功能和临床预后各不相同。
- ◆它们总体上与其他激酶融合的梭形细胞肿瘤(尤其是NTRK1重排的梭形细胞肿瘤)所描述的病理特征和临床表现非常相似。
- ◆半数病例表现出与LPF-NT一致的特征，通常发生在儿童或婴儿中，显示S100和CD34共表达，并呈良性的临床过程。其余3例组织学表现为恶性，类似于IFS或恶性外周神经鞘瘤，其中2例临床表现为高侵袭性。
- ◆由于它们的免疫表型是非特异性的，分子研究，如FISH或靶向RNA测序，可能有助于明确诊断，并在适当时为患者选择使用RET抑制剂cabozantinib（卡博替尼）、LOXO-292作为靶向治疗。

Thank You !
ကျေးဇူးတင်ပါတယ် !