



ALK Expression in Angiomatoid Fibrous Histiocytoma A Potential Diagnostic Pitfall

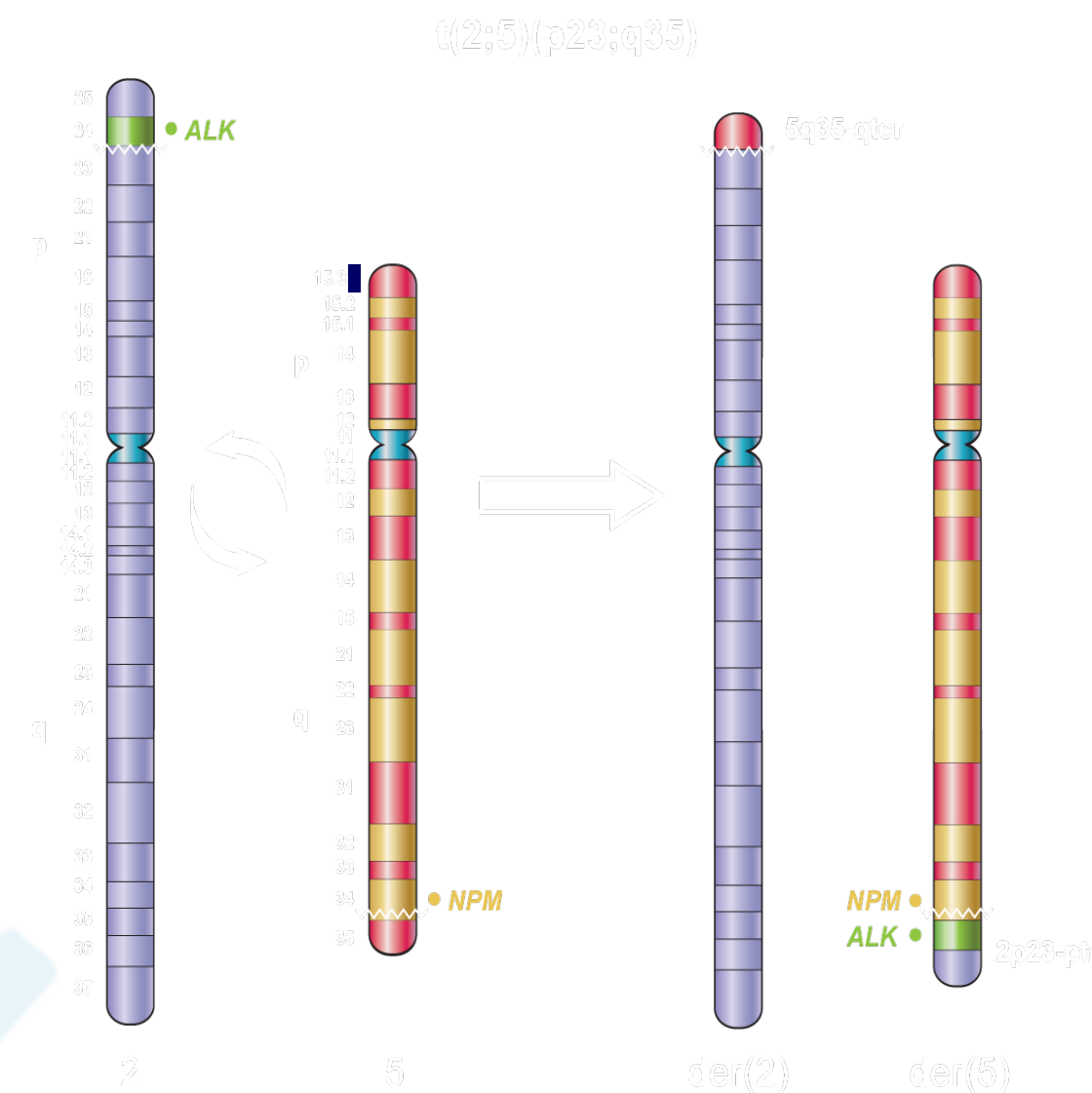
汇报人：张碧静 指导老师：郭双平教授
2019年3月20日

01 背景知识

BACKGROUND

ALK

- ALK 最早是在间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）的一个亚型中被发现的，因此定名为间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）
- ALK是胰岛素受体超家族中的受体酪氨酸激酶，由染色体2p23上的ALK基因编码，编码胰岛素样生长因子超家族中的跨膜受体酪氨酸激酶
- ALK的基因重排表现为t（2;5）（p23;q35）易位，产生NPM-ALK杂合基因，进而产生核仁磷蛋白NPM，NPM与ALK融合，产生NPM-ALK嵌合蛋白，该蛋白由NPM的N末端加入ALK蛋白的整个胞质区形成



ALK

- ALK基因的生理性表达：中枢神经系统组织
- ALK基因的异常表达：间变大细胞淋巴瘤、ALK阳性大B细胞淋巴瘤，肺腺癌，肾细胞癌，IMT，EFH
- 分子方法如荧光原位杂交（FISH）是检测ALK重排的金标准，免疫组织化学（IHC）被广泛用作替代标记
- 不同的克隆抗体，ALK1、D5F3、5A4
（后两者在ALK阳性肺腺癌的诊断中具有重要意义）

不同肿瘤中发生的ALK 融合

ALCL (间变性大 细胞淋巴 瘤)	ALK 融合	发生率	肺癌	ALK 融合	发生率
	<i>NPM-ALK</i>	60-80%		<i>EML4-ALK</i>	3-5%
	<i>TPM3-ALK</i>	12-18%		<i>KIF5B-ALK</i>	很少
	<i>TGF-ALK</i>	很少	乳腺癌	<i>TGF-ALK</i>	很少
	<i>CLTC1-ALK</i>	很少		<i>EML4-ALK</i>	0-2.4%
	<i>ATIC-ALK</i>	很少		<i>EML4-ALK</i>	0-2.4%
	<i>TPM4-ALK</i>	很少	DLBCL (弥漫大B细 胞淋巴瘤)	<i>CTLC1-ALK</i>	很少
	<i>MSN-ALK</i>	很少		<i>NPM-ALK</i>	很少
	<i>ALO17-ALK</i>	很少			
IMT (炎性肌纤 维母细胞 瘤)	<i>MYH9-ALK</i>	很少	食管癌	<i>TPM4-ALK</i>	-
	<i>TPM3-ALK</i>	50-60%	肾癌	<i>VCL-ALK</i>	-
	<i>TPM4-ALK</i>	50-60%	鼻咽癌	TBD	14/51 (27.5%)
	<i>CARS-ALK</i>	很少	非典型骨髓 (髓系)增殖性 白血病	<i>RANBP2-ALK</i>	-
	<i>RANBP2-ALK</i>	很少			
	<i>CTLC1-ALK</i>	很少			
	<i>SEC 31L1-ALK</i>	很少			

背景知识

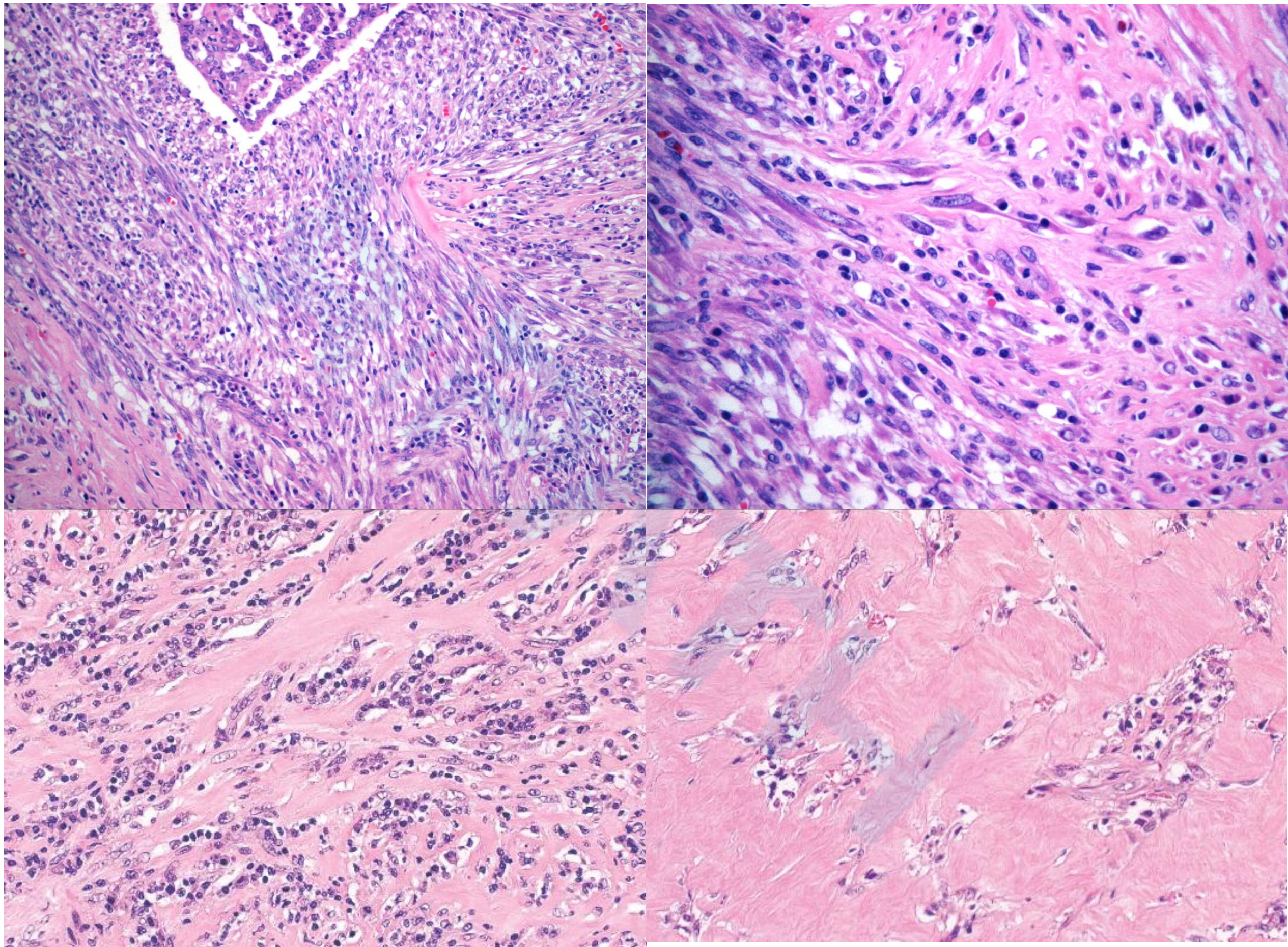
BACKGROUND

炎症性肌纤维母细胞肿瘤IMT:

- IMT是一种交界性的间叶肿瘤，可发生于全身，最常见于儿童和青年人的肺和腹部盆腔区域
- 组织学：经典特征是梭型的成纤维细胞/肌纤维母细胞呈束状排列，伴随粘液样，纤维性和炎症的背景
- 免疫组化：Vim-弥漫强阳性； SMA(92%)、muscle specific actin(MSA)(89%)、desmin(69%)有不同程度的阳性
部分病例ALK（约50%）、ROS1阳性
- 基因检测：IMT与ALK、ROS1、RET和NTRK3激酶发生基因融合，其中ALK（约60%）最为常见
- 大部分为良性经过，但少部分复发，不转移

背景知识

BACKGROUND



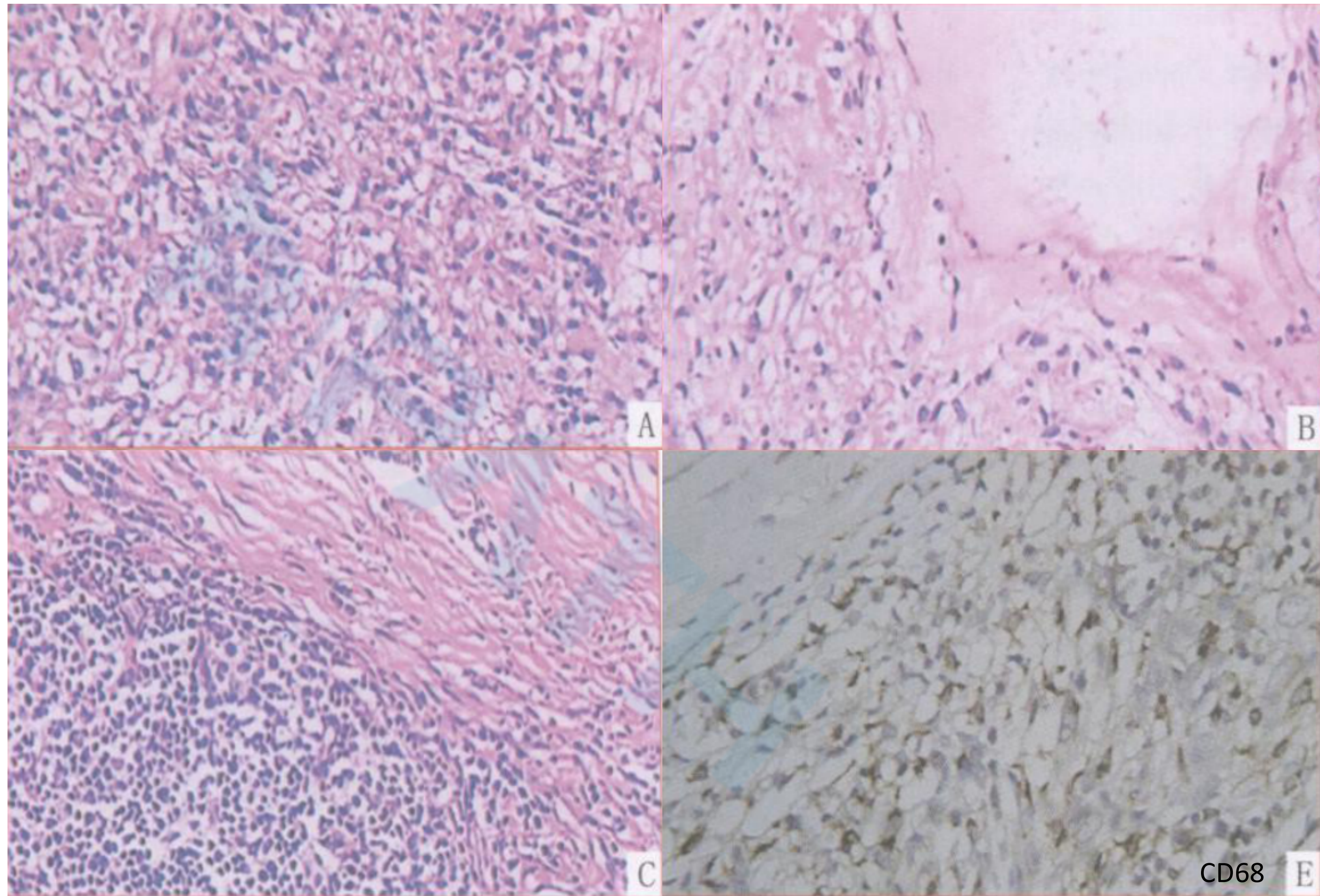
图片来自王哲主任课件

血管样纤维组织细胞瘤（AFH）：

- AFH是一种低度恶性或中间性的间叶性肿瘤，通常出现在年轻患者的四肢皮下
- 组织学：经典特征是**结节状**或**成片**排列的**梭形细胞**和（或）**组织细胞样细胞**组成，内含不规则囊状扩张的**假血管性腔隙**，周边可见**淋巴浆细胞浸润带**，可形成**纤维假包膜**
- 免疫组化：EMA、CD99、desmin、CD30、CD68 阳性
- 基因检测：**EWSR1**（80%-90%）重排，少数FUS重排
- 大多数AFH病例表现出惰性的生物学行为，复发率高达**15%**，转移率低于**5%**，肺，肝或脑转移很少见
- 广泛的局部切除是治疗的主要方法，放疗可用于转移性病变

背景知识

BACKGROUND



图片来自曹学全, 等 血管瘤样纤维组织细胞瘤临床病理观察 中华肿瘤防治杂志

研究目的

RESEARCH OBJECTIVES

- 最近遇到了一例原发性肺AFH（EWSR1-FISH重排），最初被误诊为IMT，有一部分原因是基于IHC的ALK表达
- 在这一经验的推动下，该研究使用3种不同的ALK抗体与IMT、滤泡树突状细胞（FDC）肉瘤及AFH进行了ALK表达的比较研究

02

材料和方法

MATERIALS AND METHODS

Case Selection

- 11例AFH
- 15例IMT
- 11例滤泡树突状细胞（FDC）肉瘤

Immunohistochemistry

- 抗体：D5F3、5A4、ALK1
- 判断标准：阳性结果定义为> 5%的肿瘤细胞中表达
- 染色强度评分为：0（阴性），1 +（微弱），2 +（中度）或3+（强）

Fluorescence In Situ Hybridization

- 对免疫组化ALK呈阳性的AFH和IMT病例进行ALK基因重排（2p23），使用双色ALK分裂探针试剂盒（Abbott Molecular / Vysis, DesPlaines, IL）。在至少50个非重叠核中计数ALK基因拷贝数
- 对初始诊断时没有验证FISH研究的AFH病例进行EWSR1基因重排（22q12），使用双色EWSR1分裂探针试剂盒（Abbott Molecular / Vysis）

03 结果

RESULTS

结果

RESULTS

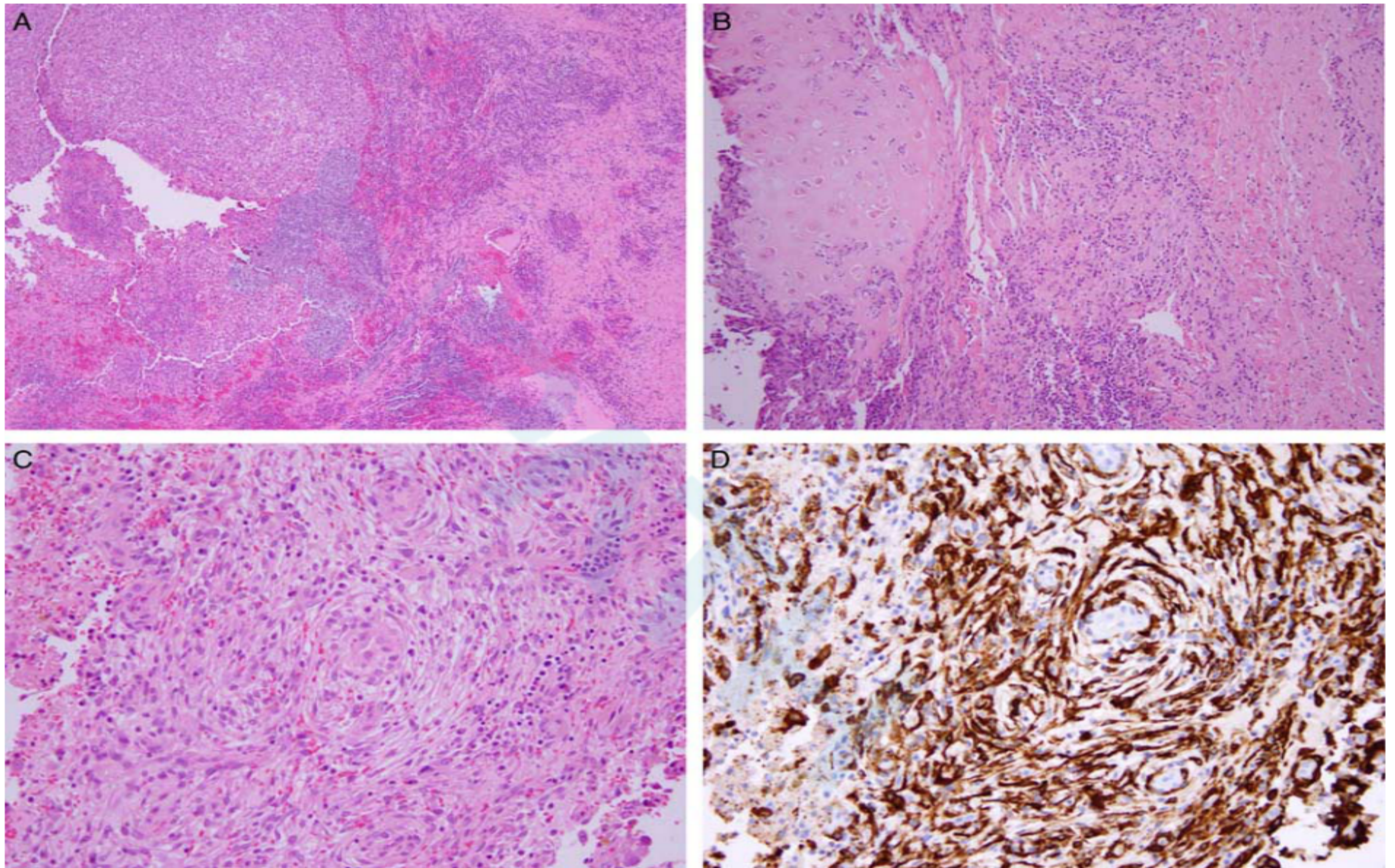


FIGURE 1. Pulmonary AFH (AFH1), with peripheral lymphoid aggregates and fibrous capsule (A), entrapped bronchial cartilage (B), and focal whorling (C) (H&E); D5F3 stain highlights the whorling structures (D). H&E indicates hematoxylin and eosin.

结果

RESULTS

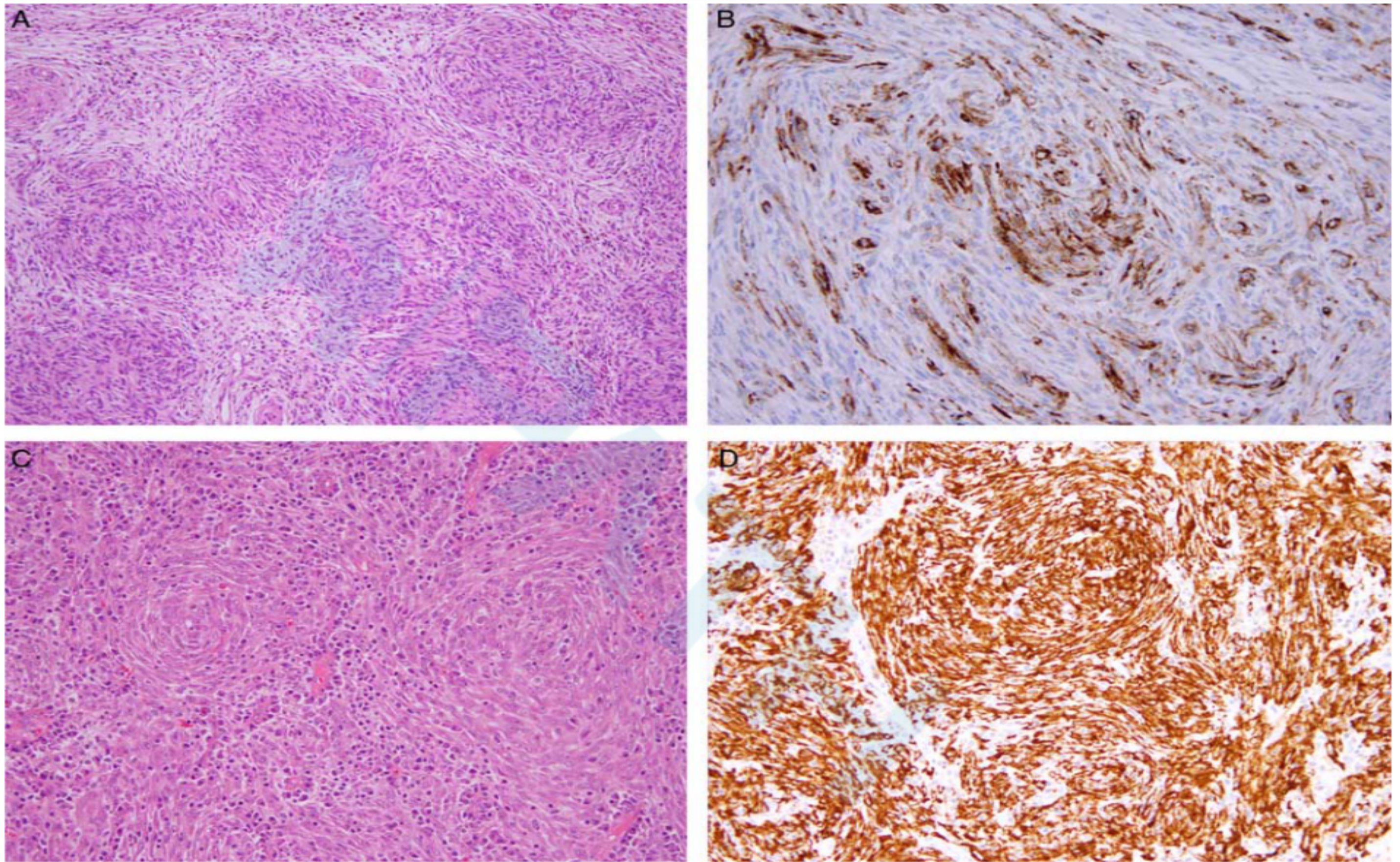


FIGURE 2. AFH4 is composed of nodules of ovoid cells with vague whorling (H&E) (A), which is positive for D5F3 (B). IMT6 also shows a whorled architecture with a prominent inflammatory background (H&E) (C) and is also positive for D5F3 (D). H&E indicates hematoxylin and eosin.

结果

RESULTS

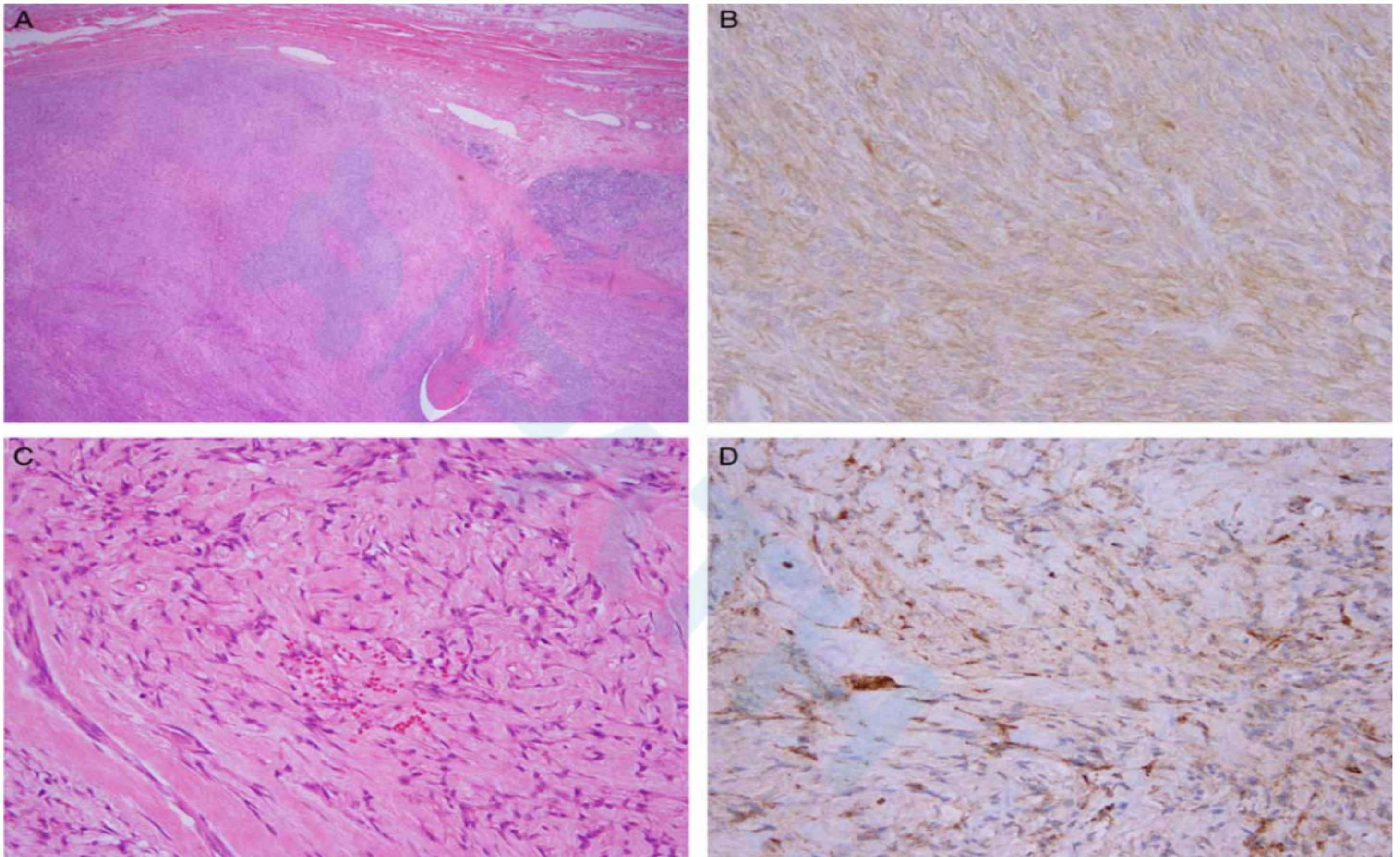


FIGURE 3. AFH3 with nodular pushing growth and rare peripheral lymphoid aggregates (H&E) (A) shows positive staining with 5A4 (B). Myxoid and reticulated pattern focally in AFH3 (H&E) (C), which is also highlighted by the D5F3 stain (D). H&E indicates hematoxylin and eosin.

结果

RESULTS

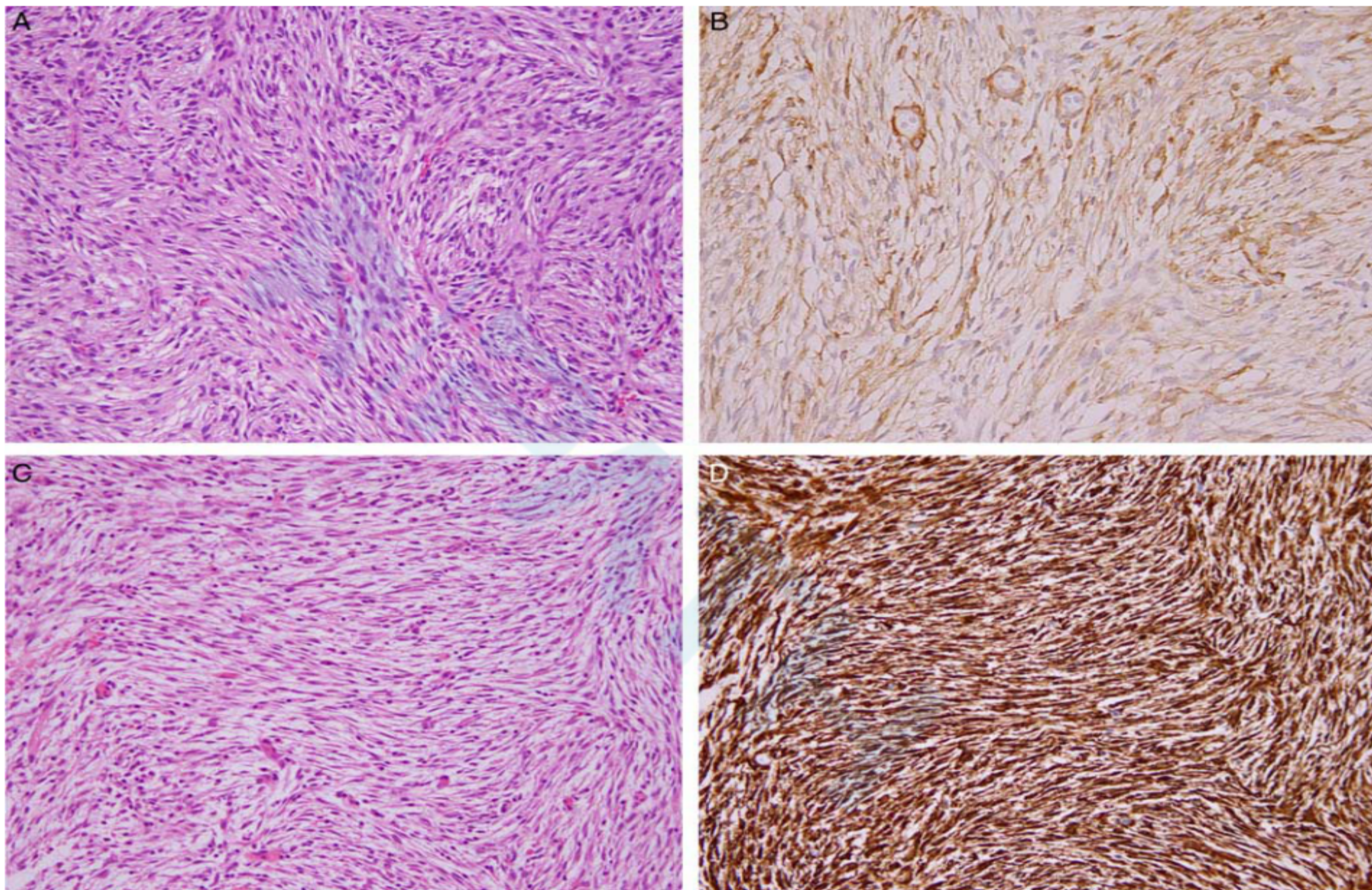


FIGURE 4. AFH2 is composed of fascicles of slender fibroblastic-appearing spindle cells (H&E) (A) that stain positively with 5A4 (B). IMT11 shows a similar fibroblastic morphology (H&E) (C) and positive staining for D5F3 (D). H&E indicates hematoxylin and eosin.

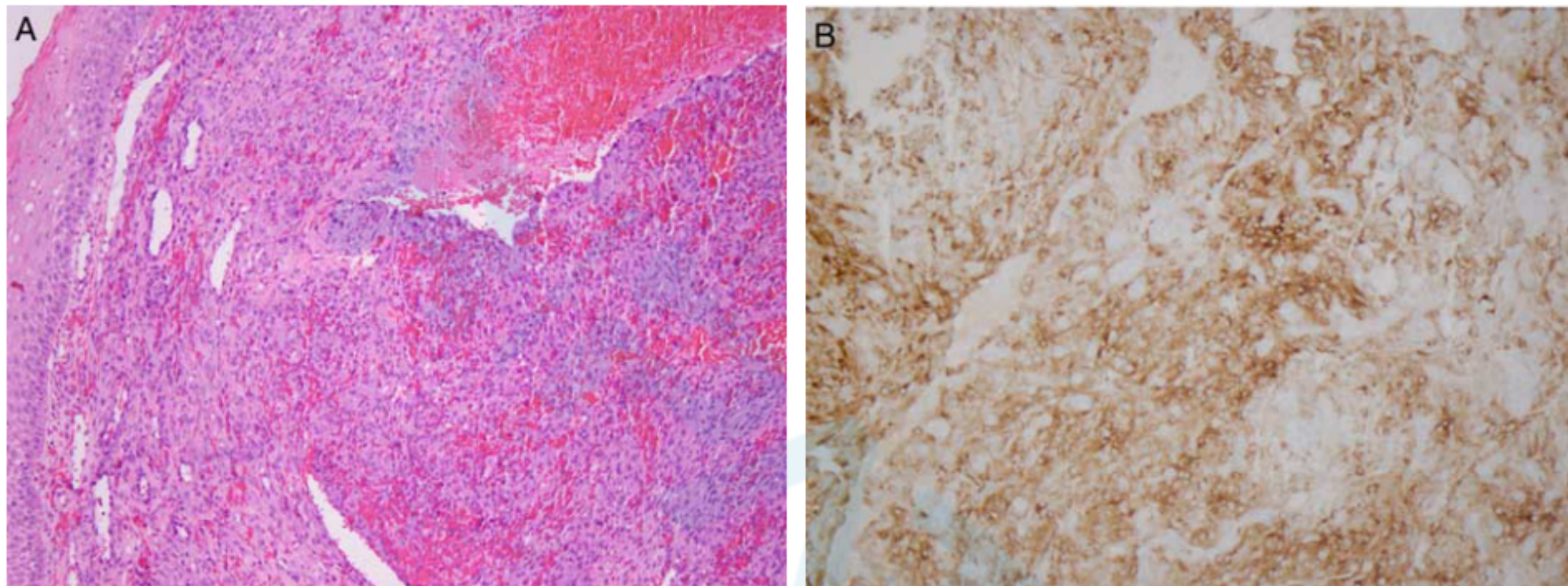


FIGURE 5. Cutaneous AFH (AFH11) extending to dermis with prominent hemorrhage (H&E) (A) and positive staining with D5F3 (B). H&E indicates hematoxylin and eosin.

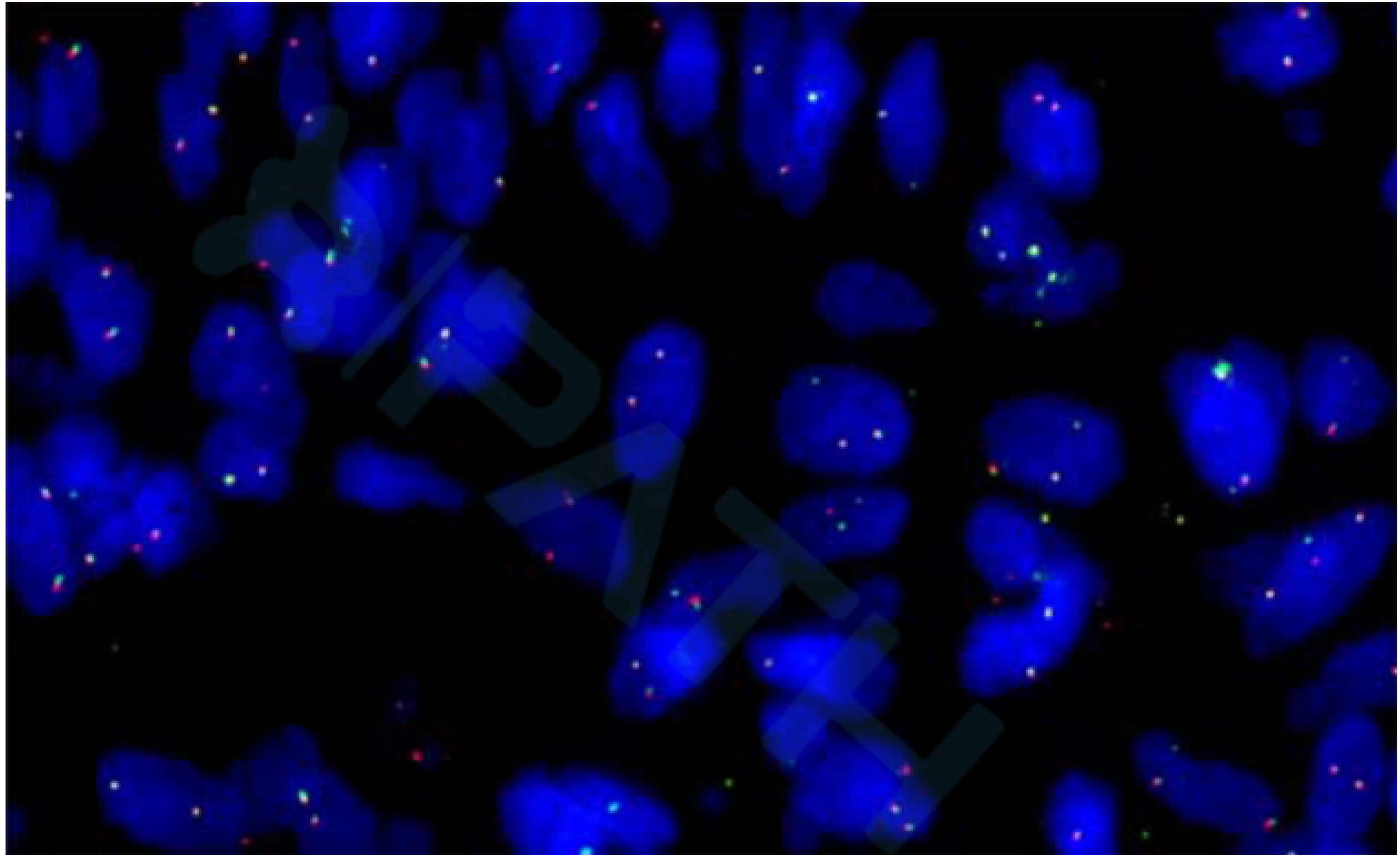


FIGURE 6. *ALK* break-apart FISH in AFH2 showing no evidence of rearrangement or amplification.

TABLE 1. **IMT** IHC and FISH Status

Case	D5F3	5A4	ALK1	<i>EWSR1</i>	<i>ALK</i>	<i>ALK</i> Copy No.
AFH1	3+ strong	NA	NA	POS	NEG	NA
AFH2	3+ strong	2+ mod	0	POS	NEG	1.6
AFH3	3+ strong	2+ mod	0	POS	NEG	1.8
AFH4	1+ strong	1+ mod	0	POS	UNS	UNS
AFH5	3+ strong	2+ weak	0	UNS	UNS	UNS
AFH6	1+ mod	0	0	POS	NEG	1.8
AFH7	3+ strong	3+ mod	0	POS	NEG	NA
AFH8	3+ strong	2+ mod	1+ weak	POS	NEG	2.1
AFH9	0	0	0	POS	NA	NA
AFH10	0	0	0	POS	NA	NA
AFH11	3+ strong	NA	NA	POS	NA	NA

9/11

6/9

1/9

Mod indicates moderate; NA, data not available; NEG, negative; POS, positive; UNS, technically unsatisfactory.

9/11 82%

TABLE 2. IMT IHC and FISH Status

Case	D5F3	5A4	ALK1	ALK FISH
IMT1	0	0	0	UNS
IMT2	1+ weak	0	0	UNS
IMT3	0	0	0	NA
IMT4	3+ strong	3+ mod	1+ weak	POS
IMT5	1+ weak	0	0	POS
IMT6	3+ strong	2+ mod	1+ weak	POS
IMT7	3+ strong	2+ mod	1+ weak	POS
IMT8	0	0	0	NEG
IMT9	3+ strong	3+ mod	3+ weak	POS
IMT10	3+ strong	2+ mod	1+ weak	POS
IMT11	3+ strong	2+ weak	0	POS
IMT12	3+ strong	3+ strong	3+ strong	POS
IMT13	0	0	0	NA
IMT14	3+ strong	3+ strong	3+ mod	POS
IMT15	0	0	0	NA

Mod indicates moderate; NA, data not available; NEG, negative; POS, positive; UNS, technically unsatisfactory.

10/15 8/15 7/15 77%

04 讨论

DISCUSSION

- 这项研究首次描述了AFH中ALK阳性的高频率，尤其是用新一代ALK抗体
- 研究中AFH的ALK免疫反应的分子基础尚不清楚，或许ALK是EWSR1融合蛋白的下游靶向基因
- 在ALK阳性ALCL，肺腺癌和IMT中观察到对ALK抑制剂如克唑替尼有明显的临床反应，但AFH中的ALK表达具有何种治疗相关性仍有待观察

- AFH中的ALK表达会导致与IMT的诊断混淆，尤其是在纵隔和腹腔内位置或者遇到不典型的形态时
- AFH和IMT都多发儿童和年轻人，并且都可能有全身症状
- IMT具有致密的梭形细胞排列，结节性筋膜炎样模式或类似硬化性纤维瘤病的胶原模式。很少出现肿瘤周围淋巴样组织聚集，并且缺乏典型AFH的纤维假包膜
- AFH的典型特征是结节性/多结节性增生的组织细胞样/卵圆形在充满血液的囊性背景中，可见席纹状或旋涡状的模式
- AFH变异形态有细长梭形细胞，透明细胞，横纹肌样细胞，小圆形蓝细胞，栅栏样和粘液样改变，特别是粘液样AFH容易与IMT混淆。并且二者都表达肌样标记物（平滑肌肌动蛋白、desmin）

- 此项研究证明了ALK在AFH中 经常表达，特别是对于新一代高度敏感的抗体，这将成为与IMT诊断混淆的一个陷阱
- AFH中ALK表达的机制尚不清楚，并不是源于ALK重排或扩增
- 我们需要进一步的研究来阐明这些肿瘤中ALK表达的机制和意义



THANK YOU

感谢聆听，批评指导