

Metastasizing Pleomorphic Adenoma

**Recurrent PLAG1/HMGA2 Rearrangements and
Identification
of a Novel HMGA2-TMTC2 Fusion**

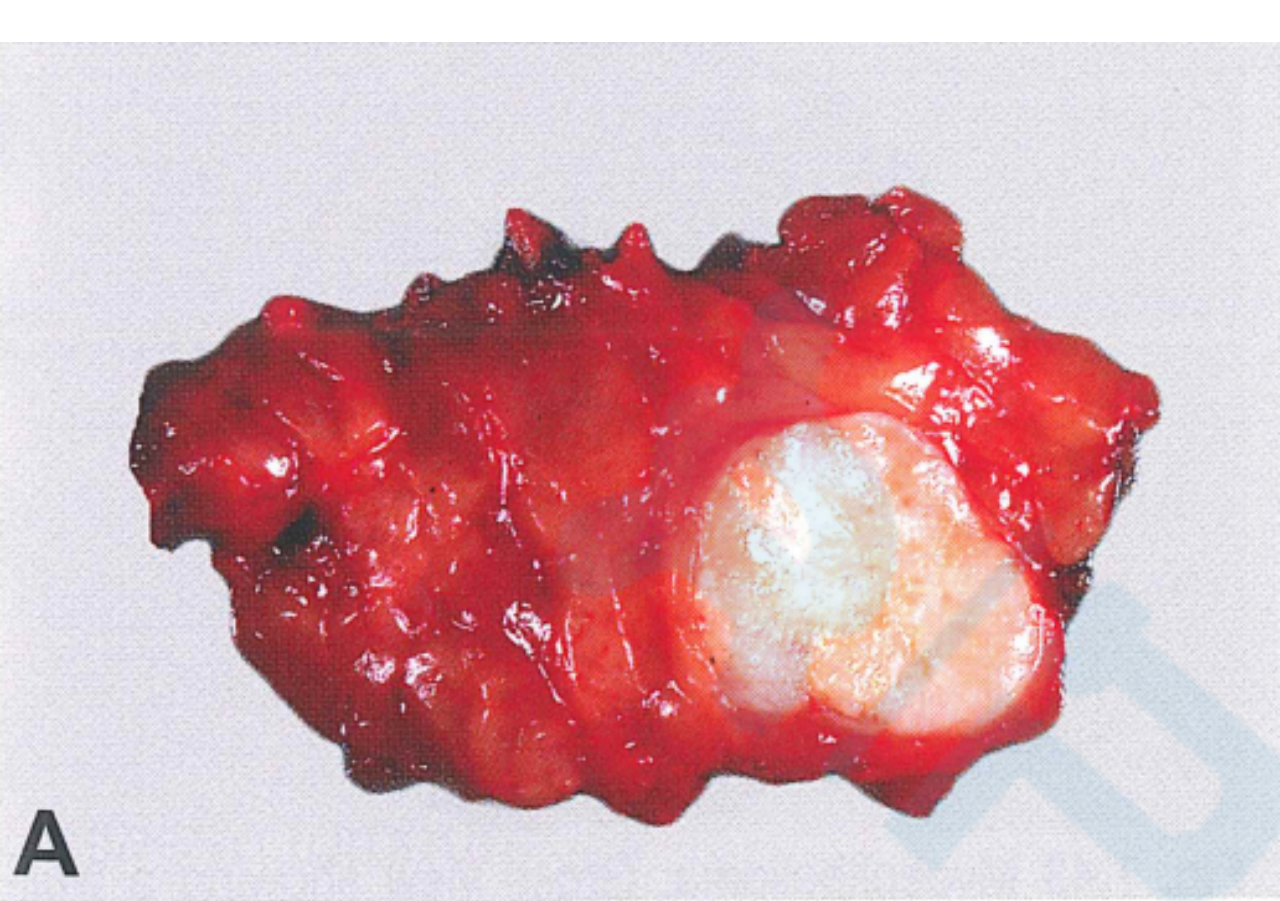
汇报人：宋 征

多形性腺瘤（PA）

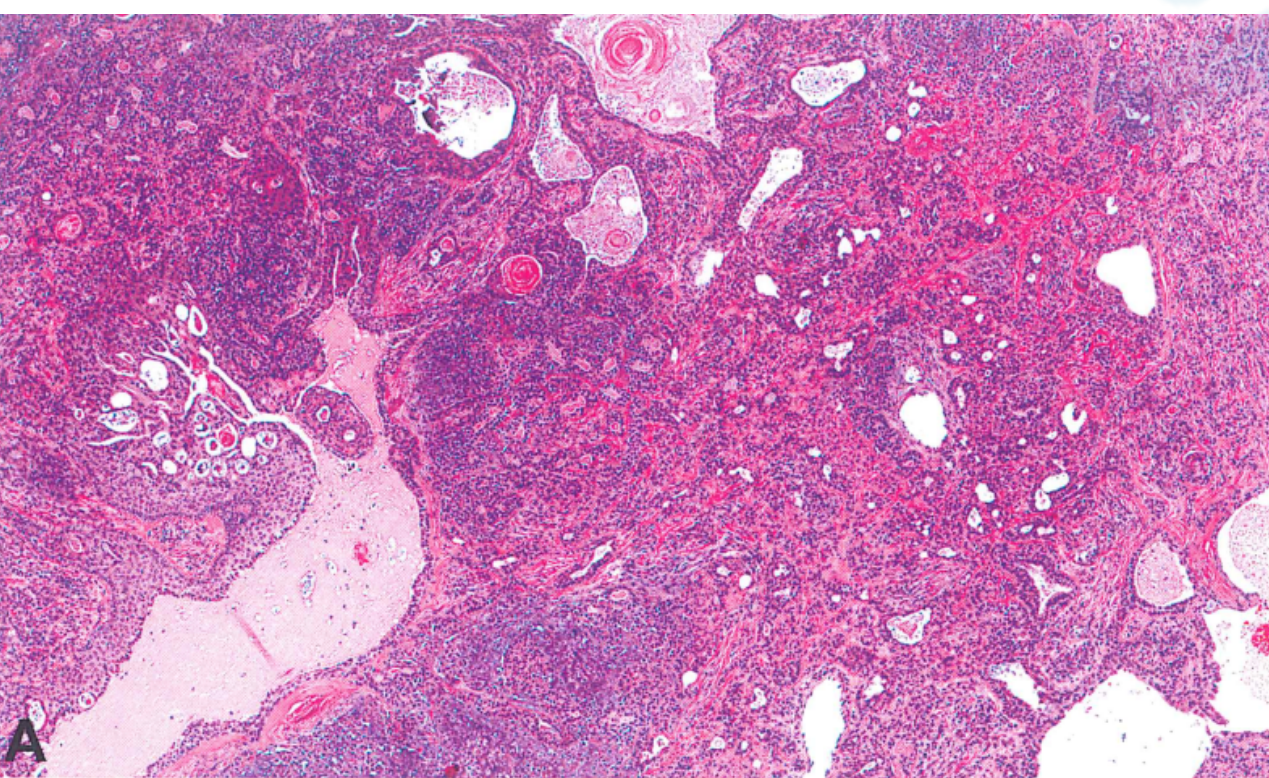
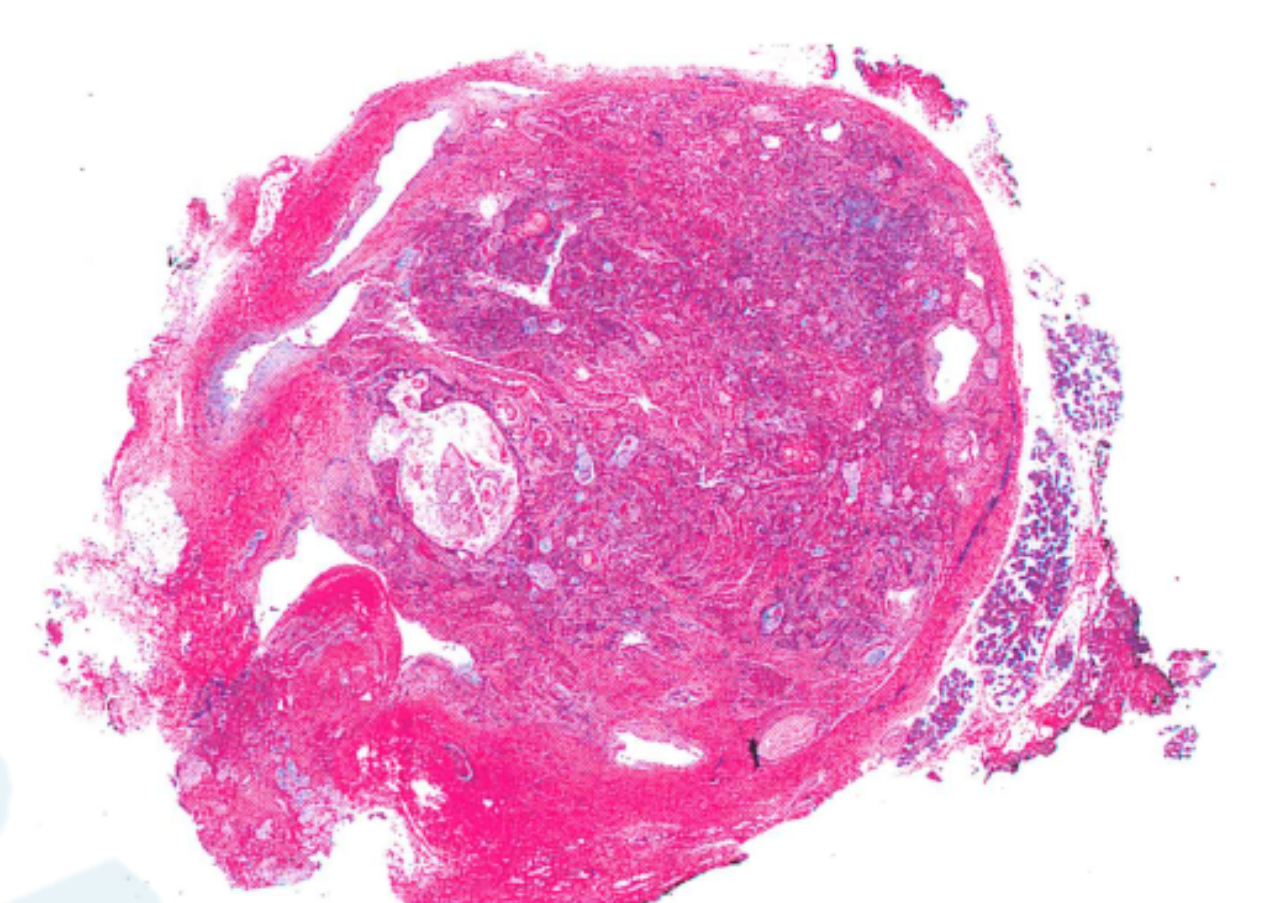
- 是成人最常见的涎腺源性肿瘤，ICD-O编码：8940/0
- 好发年龄20-60岁，平均年龄约45岁，男女比例1:2
- 最多见于腮腺，下颌下腺，小唾液腺次之
- 表现为孤立性生长缓慢的无痛性包块，复发肿瘤常为大小不一的多发结节
- 大体：界限清楚的可移动的实性包块，常有包膜，切面从浅褐色到灰色，可见软骨样区、变性及囊性变

- **组织学：**

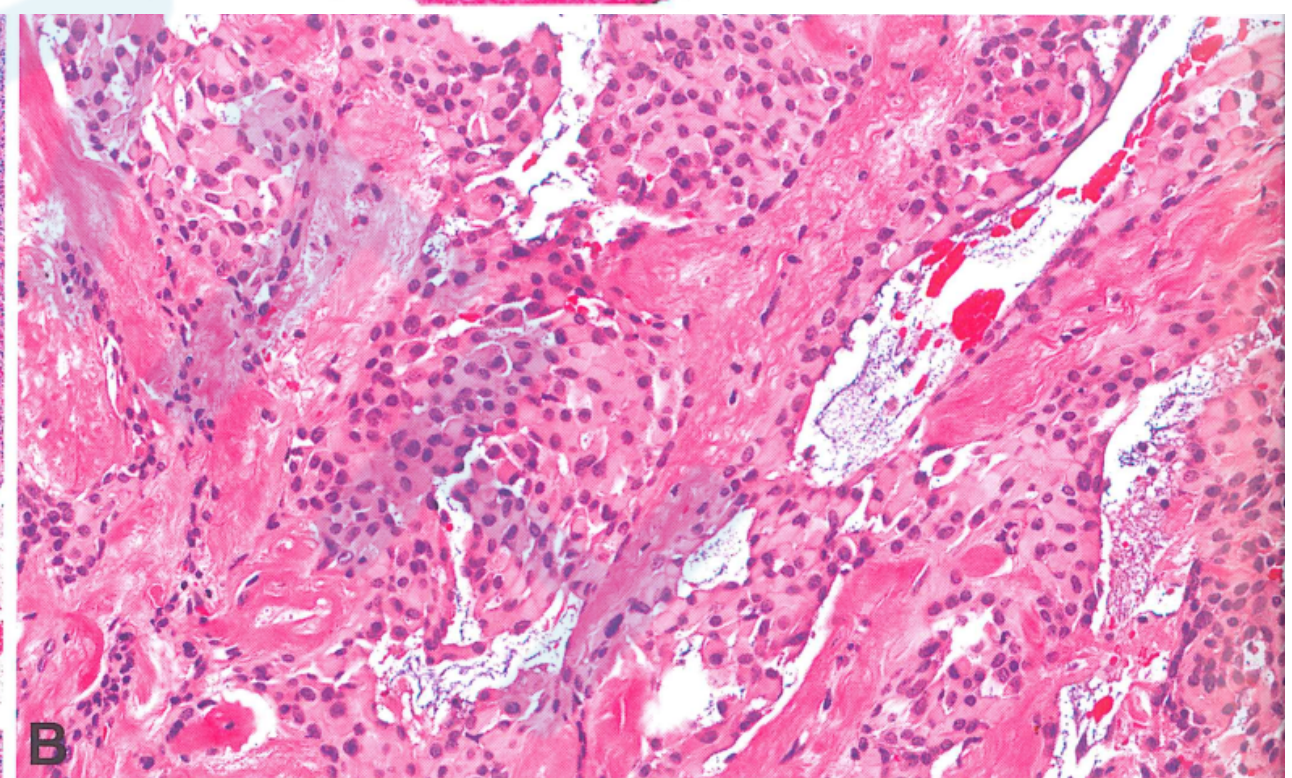
- ✓ 由上皮样细胞、肌上皮或间质细胞混合构成，黏液细胞、皮脂腺细胞和嗜酸性细胞少见
- ✓ 上皮样细胞呈片状或管状排列，肌上皮细胞呈网状、片状或栅栏状
- ✓ 细胞形态多变，包括卵圆形、梭形、上皮样、透明细胞或浆样
- ✓ 可见 Verocay样结构、鳞化及角化珠
- ✓ 间质可为黏液样、脂肪瘤、软骨样或骨样基质



A



A



B

Fig. 7.41 Pleomorphic adenoma. **A** Variable features, including tubular and ductal, cystic, and squamous features. **B** Plasmacytoid phenotype. Nests of plasmacytoid myoepithelial cells in dense fibrous stroma.

- 免疫组化：CK，肌上皮细胞：S-100、SMA、CD10、P63、Calponin、GFAP、**CD44**
- 分子遗传学：PLAG1/HMGA2融合基因，HRAS突变
- 完全切除可降低复发率，肿瘤破溃或肿瘤细胞溢出更易复发
- 少数发生恶变，多次复发、位于腮腺深叶、男性和年龄大恶变风险高

转移性PA（MPA）

- 组织学形态温和，往往多次复发，原发与转移相距3-52年
- 骨最多见，头颈部、肺次之
- 目前4种理论：
 1. MPA是与经典PA相似但不相关的肿瘤
 2. MPA是具有非PLAG1/HMGA2融合的特殊类型PA
 3. 手术切除PA导致脉管播散或远处转移
 4. 所有PA具有低度恶性潜能

目的

4例MPA



探究发生机制和分子遗传学改变

材料与amp;方法

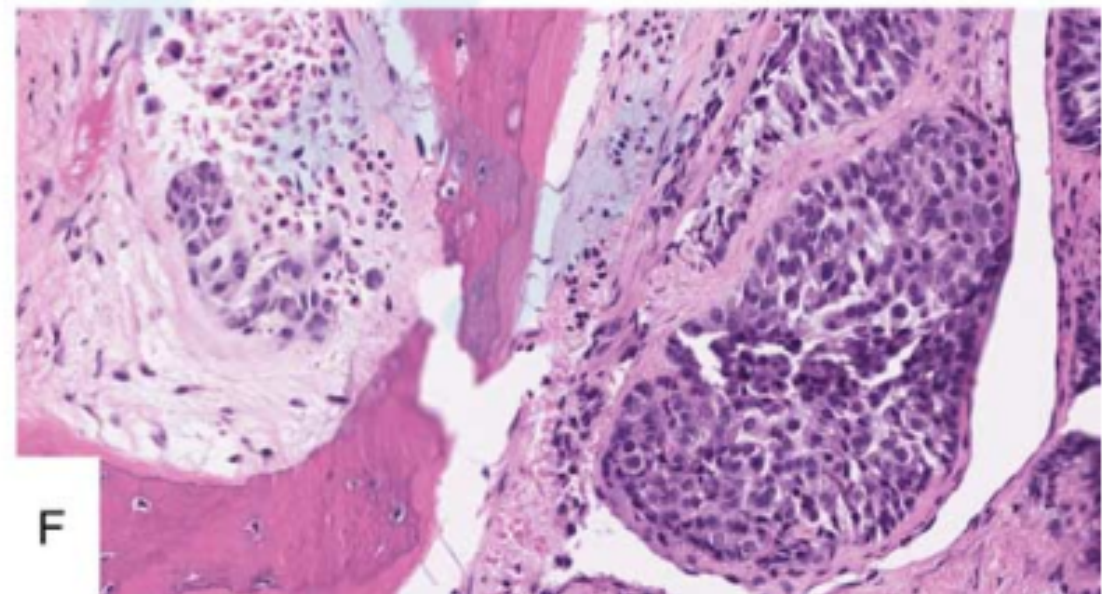
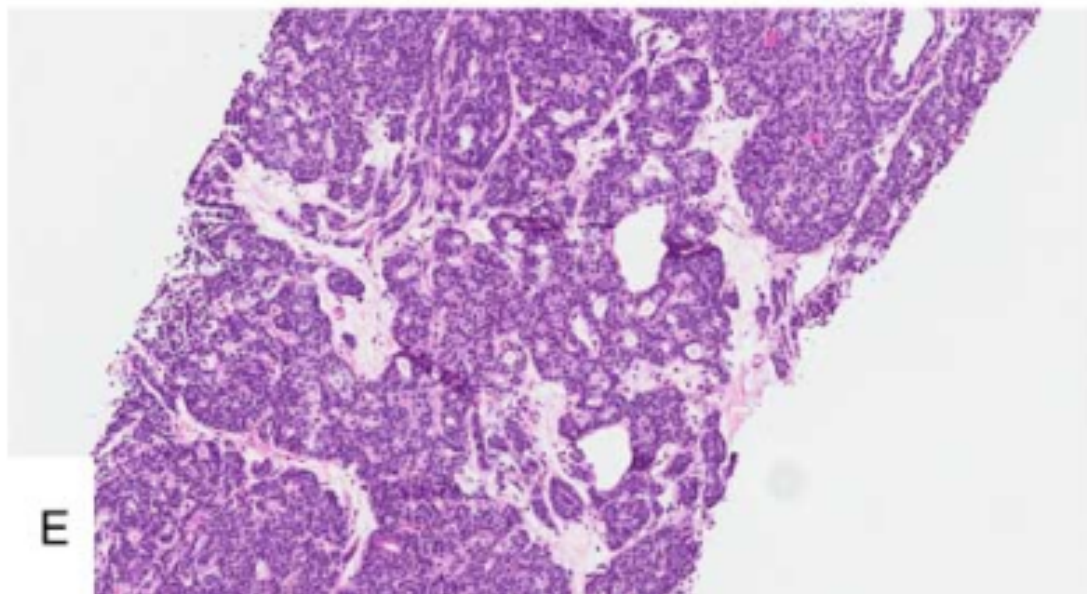
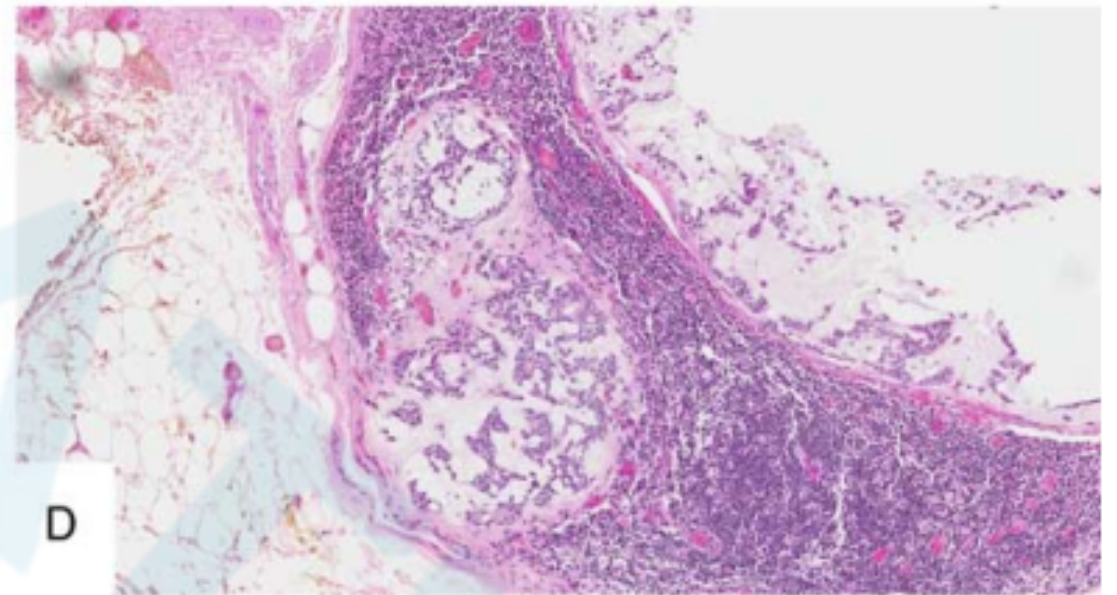
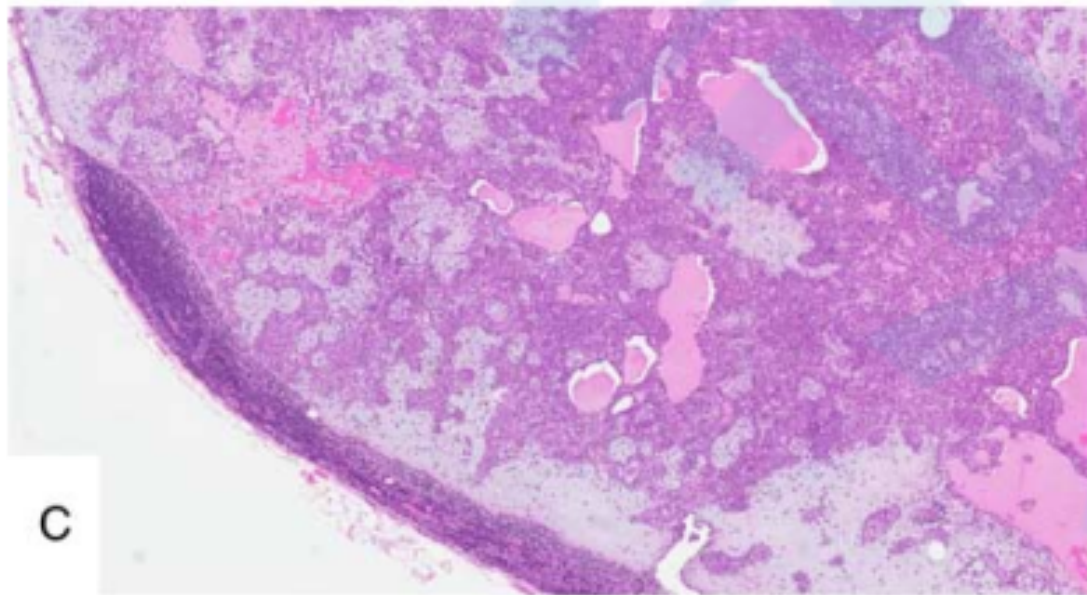
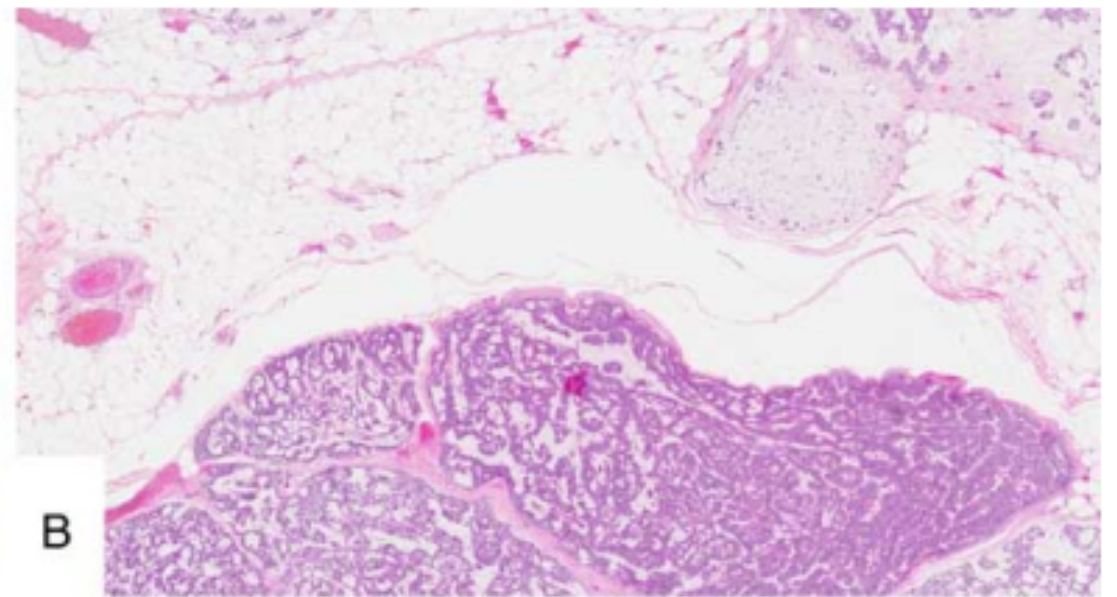
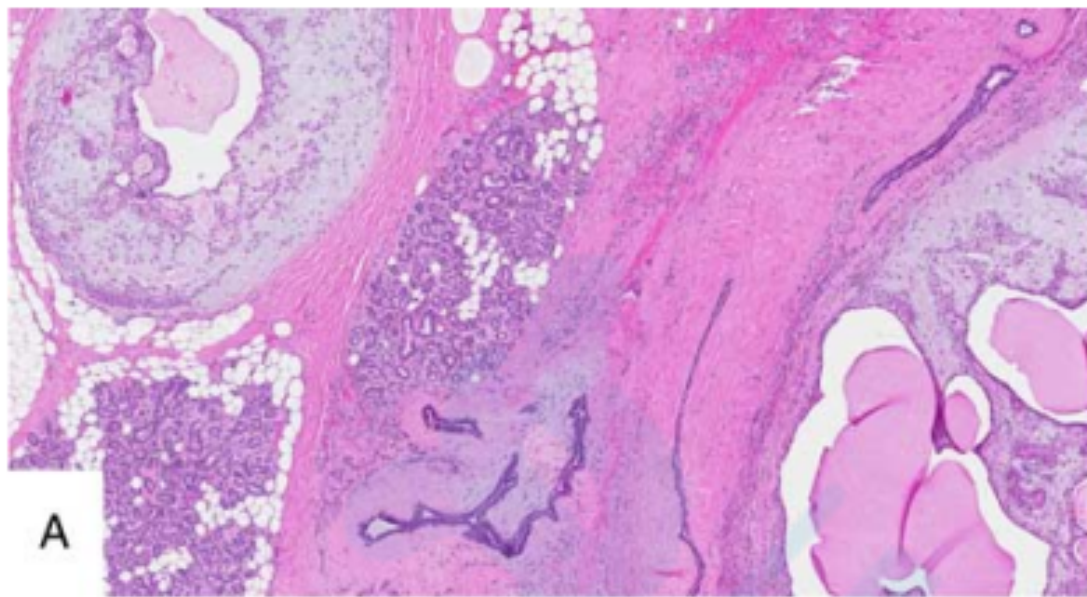
- 病例筛选
- RNA测序
- FISH: PLAG1、HMGA2

结果

TABLE 1. Clinicopathologic Data

Case No.	Sex	Age at Diagnosis (y)	Location of Primary Tumor	Local Recurrence	Time From Diagnosis to Local Recurrence	Lymph Node Metastasis (Location)	Non-lymph Node Metastasis (Location)	Time From Primary Tumor to Metastasis	Treatment
1 (index case)	F	35	Parotid	Yes (2)	7 y and 17 y	Peri-parotid	Thigh muscle	7 y (periparotid), 22 y (thigh)	Surgical resection
2	M	36	Parotid	Yes	21 y	No	Neck soft tissue levels 3 and 4	21 y	Surgical resection, radiation to the neck
3	M	43	Parotid	Yes	1 y	No	Sacroiliac joint, vertebra, paraspinal muscles	5 y	Surgical resection, radiation therapy, chemotherapy
4	M	34	Parotid, recurrent	Yes (2)	6 y and 25 y	Cervical neck	No	25 y	Surgical resection

- 初次诊断平均年龄37岁，均位于腮腺
- 复发时间1-21年，其中2例二次复发
- 转移时间5-21年，平均15年
- 病例1和3发生远处骨和软组织转移

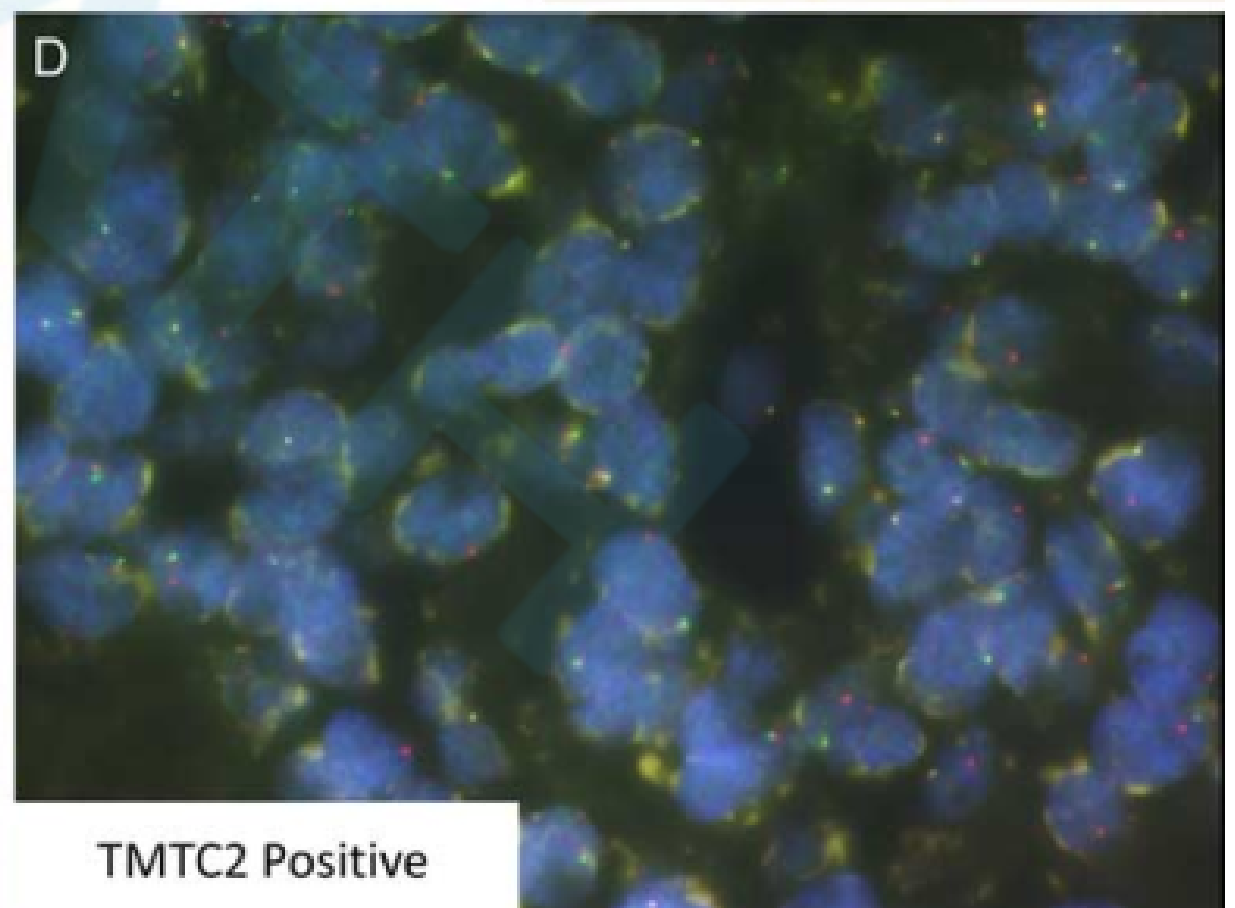
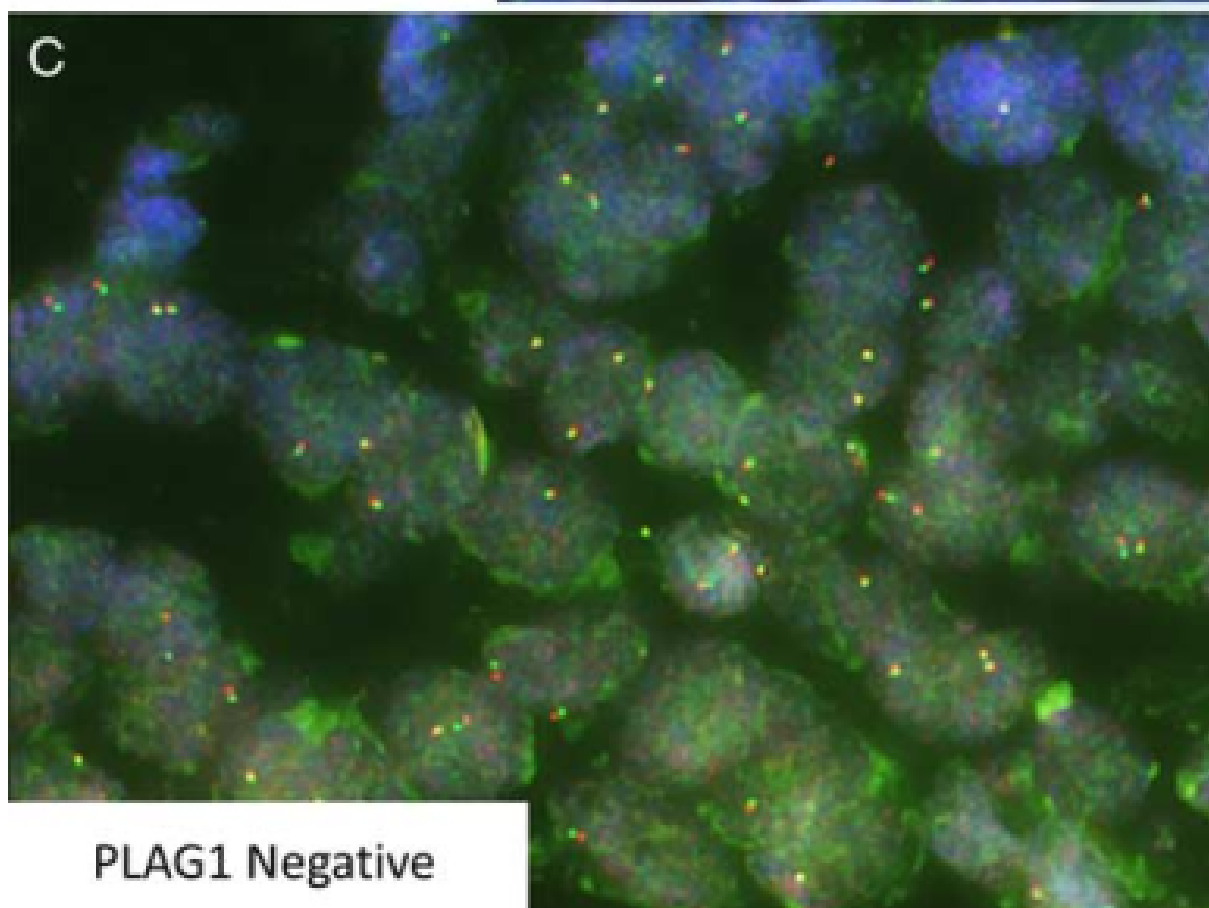
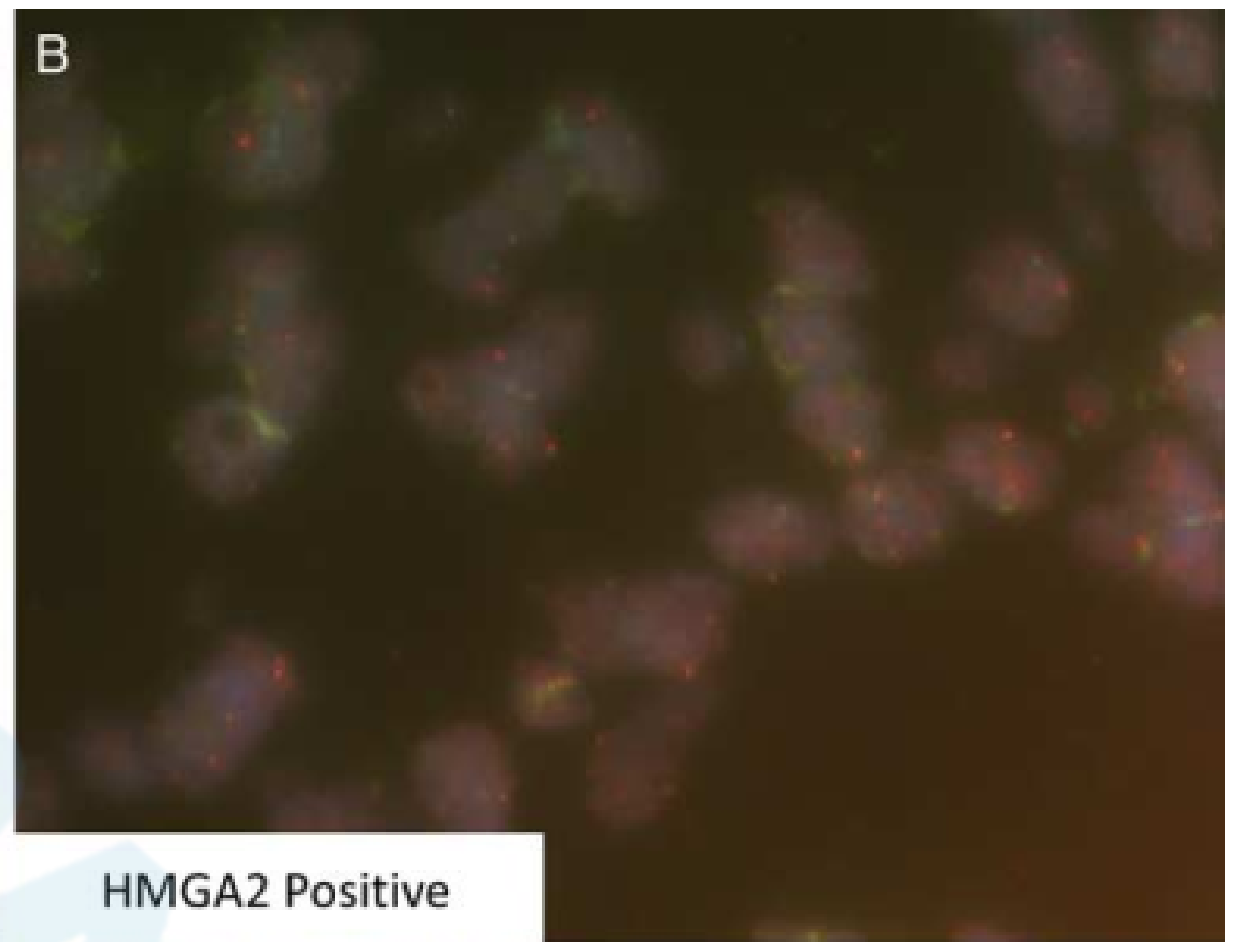
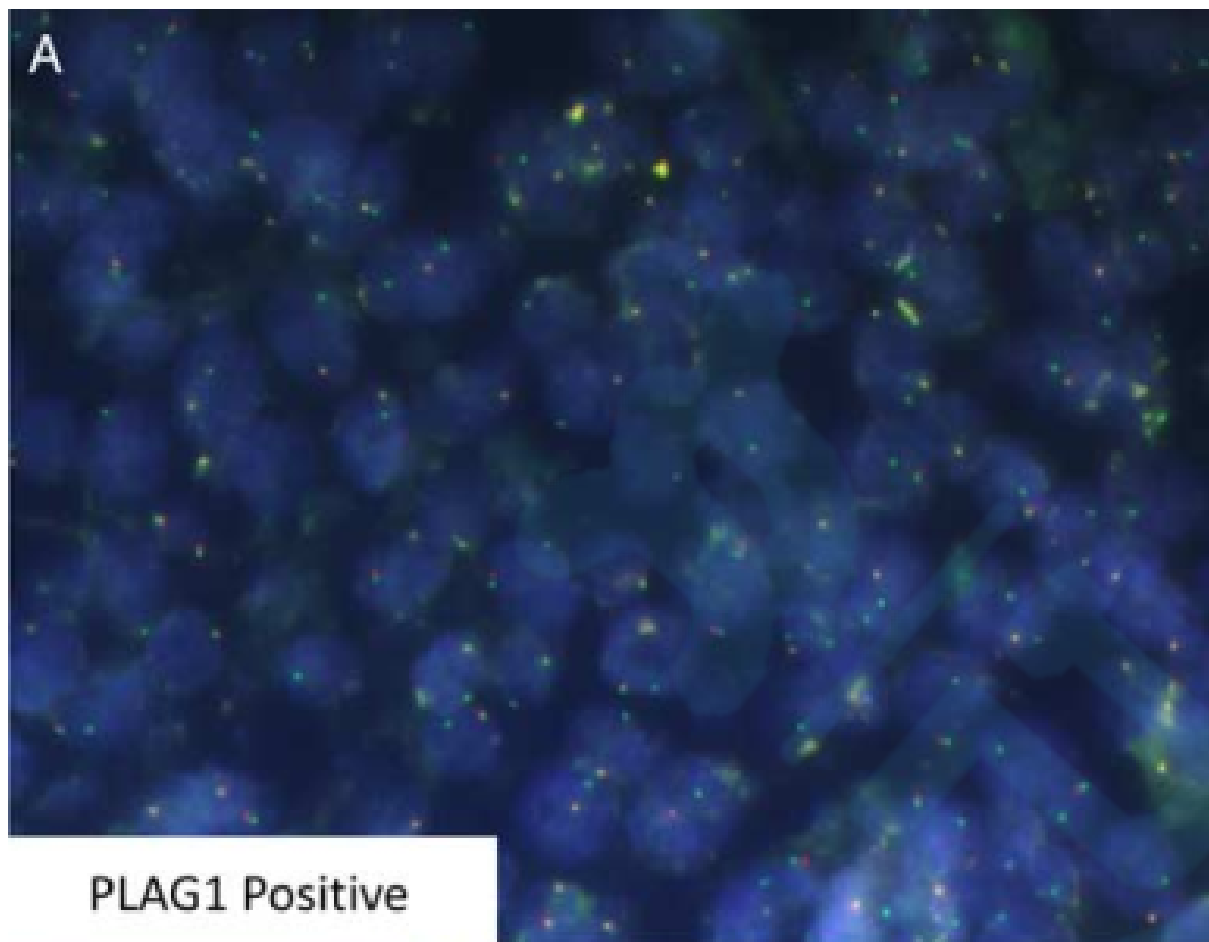


- 复发肿瘤：由导管、软骨黏液样基质及片状排列的肌上皮细胞构成，1例局灶鳞状上皮化生和显著囊性变，部分病例可见核分裂（最大2/10 HPF），无神经、脉管侵犯或肿瘤坏死
- 淋巴结转移瘤与复发肿瘤形态学基本一致
- 非淋巴结转移瘤形态更多样化，细胞成分从双相型到肌上皮细胞为主

- **病例1免疫组化：AE1/AE3、CAM5.2、S100弥漫（+），腔面细胞EMA、CEA（+），SMA、CK14、Calponin（-）**
- **病例3免疫组化：AE1/AE3、GFAP、S100、MSA弥漫（+），P63、Calponin（-）**
- **病例3RNA测序显示HMGA2 exon1和TMTC2 exon 2融合**

TABLE 2. Summary of Molecular Results

Case No.	Tissue Used for Analysis	RNA-Seq	FISH		
			PLAG1	HMGA2	TMCT2
1 (index case)	Thigh muscle metastasis	HMGA2-TMCT2	No	Yes	Yes
2	Neck soft tissue metastasis	NA	Yes	No	No
3	Sacroiliac joint metastasis	NA	Yes	No	No
4	Recurrent tumor and lymph node metastasis	NA	Yes	No	No



讨论

- **MPA具有与原发肿瘤一致的组织学及分子遗传学改变，证明MPA未发生恶变**
- **所有肿瘤均进行手术切除，提示手术操作可能是转移的原因之一（理论3）**
- **相同的分子遗传学改变否定了MPA与PA是不同类型肿瘤及MPA是具有不同基因改变的特殊类型PA两种理论（理论1和2），可能支持所有PA具有低度恶性潜能的推论（理论4）**

结论

- **PA避免使用“良性”一词，认为PA应该是“罕见转移的肿瘤”**
- **所有PA应保证手术切缘干净以降低发生转移和恶变的风险**
- **发现MPA新的融合基因，并且首次报道TMTC2基因与人类肿瘤发生相关**



Thanks for
your
attention!