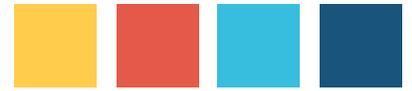


# Cutaneous Non-Neural Granular Cell Tumors Harbor Recurrent ALK Gene Fusions

Jarish N. Cohen, MD, PhD,\*† Iwei Yeh, MD, PhD

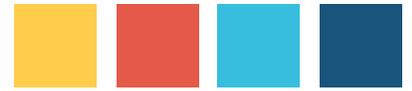
汇报人：张艳  
指导老师：韩铭



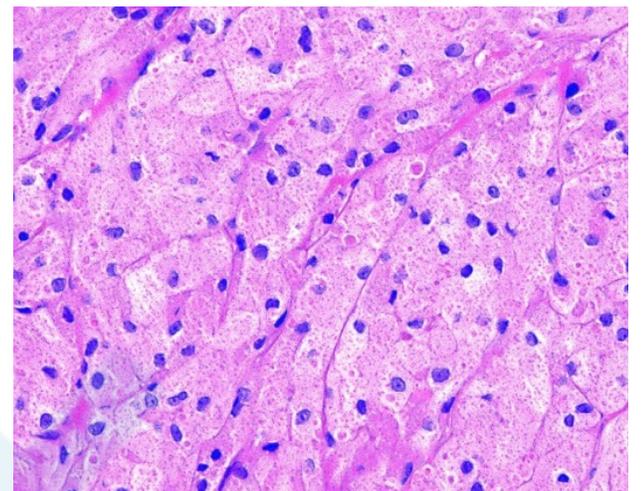
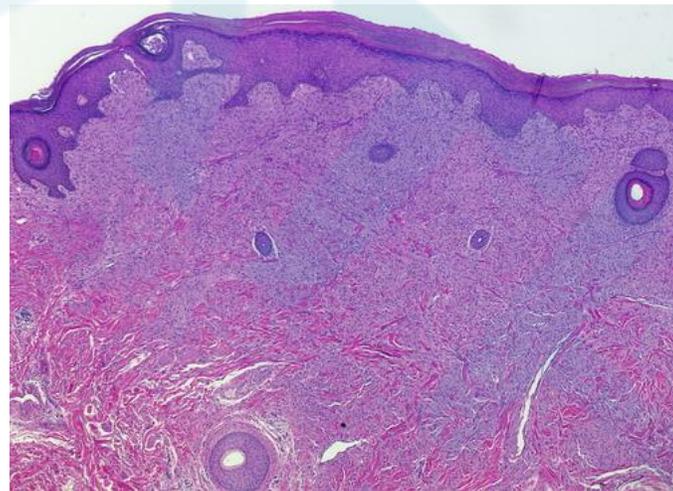
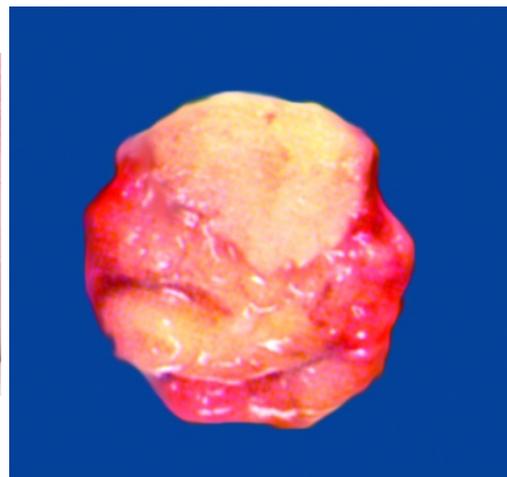


- **颗粒细胞瘤**（ Granular Cell Tumors, GCTs）
  - 定义：一种由胞质呈**嗜伊红色颗粒状**的圆形或多边形细胞组成的良性肿瘤。
  - 起源：电镜及免疫组化提示**具有施万细胞分化**，被确认为是一种周围神经性肿瘤。
  - ICD-0编码： 9580/0
  - 可发生于任何年龄，多见于40-70岁，女性稍多
  - 可发生于很多部位，大多数位于**头颈部、躯干和四肢**的皮肤和皮下组织，最常见的单发部位为舌。
  - 临床上表现为缓慢生长的**孤立性小结节**

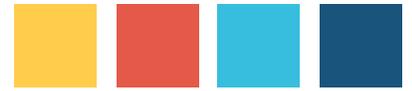
# 颗粒细胞瘤



- 大体：边界不清，直径 $\leq$  3cm，切面淡黄或灰黄色
- 镜下：位于真皮、皮下或黏膜下，表面上皮呈假上皮瘤样增生，肿瘤由巢片状或宽带状排列的圆形或多边形细胞组成



# 颗粒细胞瘤

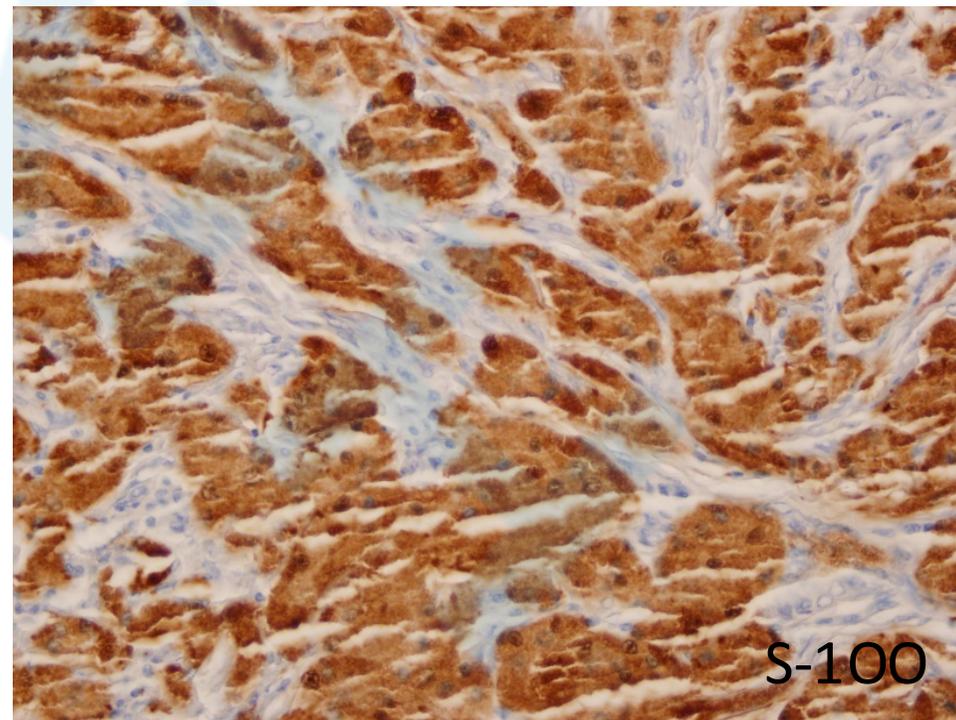
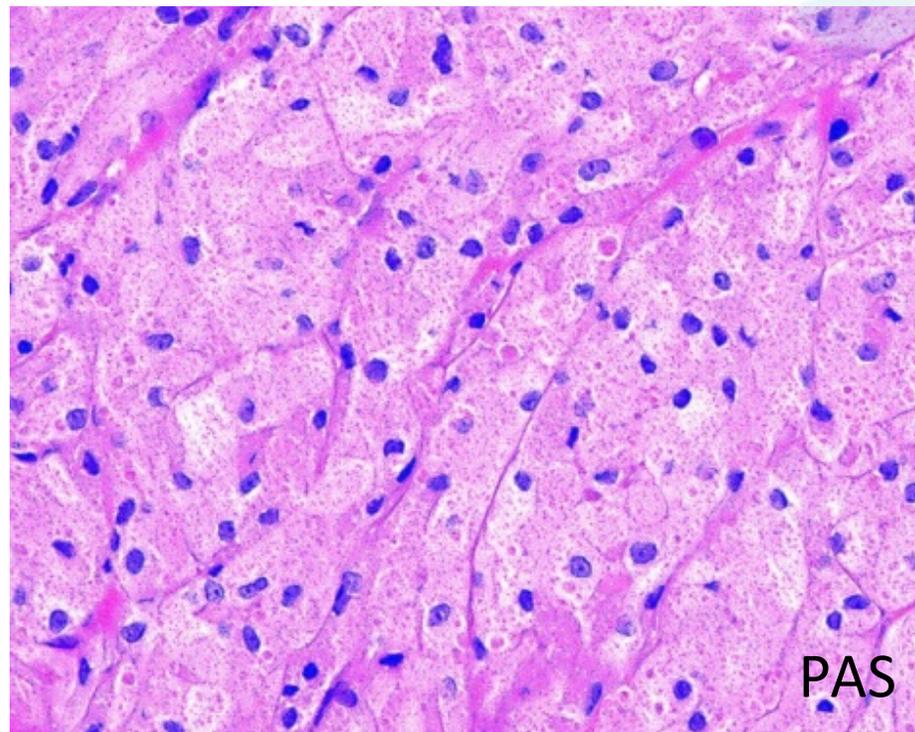


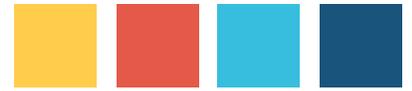
## 特殊染色：

— 胞浆颗粒：PAS+，AB+

## 免疫组化：

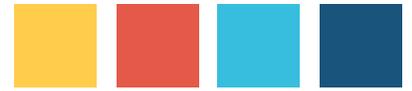
— 肿瘤细胞：S-100+，NSE+





- 先天性/牙龈粒细胞瘤
  - 也称先天性牙龈瘤
  - 主要发生于**婴幼儿或出生后不久的新生儿**，且好发于上部牙龈唇面，女婴多见
  - 临床：突起的圆形或卵圆形结节，底部附着于牙龈，表面被覆完整的黏膜
  - 镜下：也由多边形的粒细胞组成，但肿瘤内富含血管，表面上皮不伴有假上皮瘤样增生
  - IHC：**S-100阴性**

## 背景二

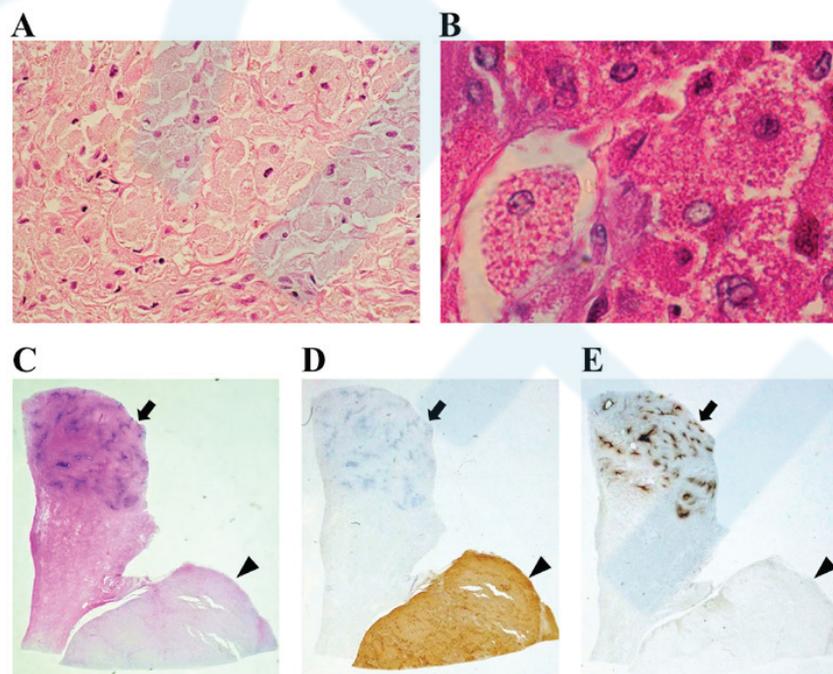
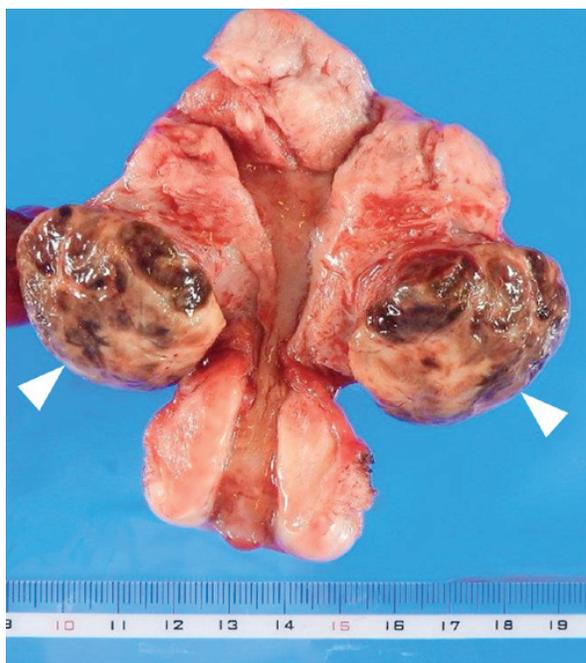


- LeBoit等人在1991年首次描述了一种皮肤颗粒细胞瘤的亚型——原始息肉样颗粒细胞瘤，特点：S-100阴性、分化不明显、呈息肉样生长。
- 后来将具有斑块状结构的皮肤肿瘤也包含其内，并重新命名为“Non-Neural Granular Cell Tumors, NNGCT”，即“非神经源性颗粒细胞瘤”。

# NNGCT



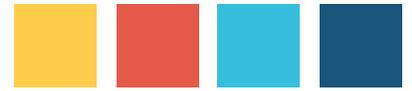
- NNGCT最常见的非皮肤部位是口腔，包括下唇边缘、下颌牙龈、颊粘膜、硬腭和舌。
- 先天性颗粒细胞瘤被认为是NNGCT的亚型
- 最近报道了一例发生于子宫体的NNGCT。



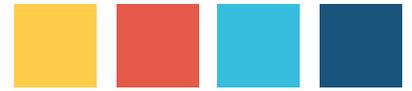


- 组织学：由卵圆形或梭形细胞构成，具有丰富的颗粒状胞浆。大多数病例具有嗜伊红色小球，周围存在透亮区，称为“pustulo-ovoid” bodies。
- 与普通型GCT比较，细胞异型性更大，核分裂象增加，个别病例报告出现淋巴结转移
- IHC：
  - S-100阴性
  - NKI/C3胞浆强+(一种溶酶体标记物，不特异)
  - 组织细胞标记物CD10,CD68,PGP9.5
- 电镜
  - 含有张力丝束和大量溶酶体颗粒

NNGCT 仍然是一个没有具体分化方向的肿瘤

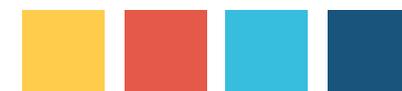


- 鉴于NNGCT具有高级别细胞学特征、增加的有丝分裂及偶见淋巴结扩散的可能性，确定这些罕见肿瘤的潜在遗传学是有价值的。
- 此外，鉴定NNGCT的特定标志物对这种罕见实体肿瘤的诊断是有帮助的。
- 因此，本文对5例皮肤NNGCT以及6例GCT进行了480个癌症相关基因的二代测序（NGS）。



- 病例选择：10例NNGCT与6例GCT来自UCSF皮肤病理和口腔病理，另外2例NNGCT来自UCSF外科病理室和旧金山综合医院病理室
- 免疫组化
  - ALK (predilute; DAKO, Santa Clara, CA),
  - S100 (predilute; Leica Biosystems, Buffalo Grove, IL),
  - ROS1 (1:20 dilution; Cell Signaling, Danvers, MA)
  - NKI/C3 (predilute; BioGenex, Fremont, CA).
- 二代测序

# 结果



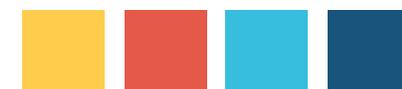
**TABLE 1. Clinical Characteristics of NNGCT**

| Case# | Age*/Sex | Site                 | Size            | Clinical Description             |
|-------|----------|----------------------|-----------------|----------------------------------|
| 1     | 46/F     | Left thigh           | 30 mm           | Polypoid mass                    |
| 2     | 29/F     | Right knee           | 8 mm            | Dome-shaped papule               |
| 3     | 12/M     | Left clavicle        | 10 mm           | Pink papule                      |
| 4     | 23/F     | Base of nostril      | At least 12 mm  | Dome-shaped papule               |
| 5     | 31/M     | Left upper arm       | 10 mm           | Erythematous, dome-shaped papule |
| 6     | 21/M     | Back                 | 65 mm           | Pedunculated fungating mass      |
| 7     | 73/F     | Right lateral thigh  | 4 mm            | Firm, pearly, pink papule        |
| 8     | 5/F      | Right posterior neck | 7 mm            | Polypoid papule                  |
| 9     | 17/F     | Dorsal foot          | At least 0.6 cm | Plaque-like mass                 |
| 10    | 11/F     | Tongue               | 24 mm           | Nodular mass                     |
| 11    | 5 d/F    | Mandible             | 18 mm           | Nodular mass                     |
| 12    | 5 d/F    | Maxilla              | 23 mm           | Nodular mass                     |

\*Years of age, unless otherwise specified.

- 病例1~9:  
皮肤NNGCT  
从5到73岁（中位年龄：  
23），大部分发生在青少年和年轻人。男女比为2:1。最常见的解剖部位是四肢。其他部位包括背部和颈部。肿瘤大小在4~65毫米之间。7/9例(78%)皮肤呈结节状或息肉样改变，其余2/9例(22%)呈斑块状改变。
- 病例10:  
发生在舌部的口腔NNGCT
- 病例11~12:  
先天性粒细胞瘤（先天性牙龈瘤）
-

# 结果



**TABLE 2.** Histopathologic, Immunohistochemical, and *ALK* Fusion Status of NNGCT

| Case# | Architecture/<br>Morphology                   | Mitoses/<br>10 HPF | Nuclear<br>Pleomorphism | Epithelial<br>Collarette | Epidermal<br>Hyperplasia | Erosion/<br>Ulceration | Grenz<br>Zone | S100 | NKI-<br>C3 | ALK           | <i>ALK</i> Fusion |
|-------|-----------------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------------|------|------------|---------------|-------------------|
| 1     | Nodular,<br>circumscribed,<br>focal storiform | 0                  | Moderate                | No                       | No                       | Yes                    | No            | -    | +          | Moderate<br>+ | <i>SQSTM1-ALK</i> |
| 2     | Infiltrative, fascicular                      | 0                  | Moderate                | No                       | Yes, slight              | No                     | No            | -    | +          | Weak +        | <i>DCTM1-ALK</i>  |
| 3     | Nodular,<br>circumscribed,<br>syncytial       | 10                 | Mild                    | Yes                      | No                       | Yes                    | No            | -    | +          | Weak +        | <i>DCTM1-ALK</i>  |
| 4     | Nodular,<br>circumscribed,<br>focal storiform | 1                  | Moderate                | No                       | No                       | Yes                    | No            | -    | +          | Weak +        | NP                |
| 5     | Infiltrative, solid                           | 3                  | Mild                    | Unknown                  | No                       | Yes                    | Unknown       | -    | +          | -             | -                 |
| 6     | Nodular,<br>circumscribed, solid              | 0                  | Moderate                | Unknown                  | Yes                      | Yes                    | No            | -    | NP         | -             | -                 |
| 7     | Nodular,<br>circumscribed,<br>syncytial       | 1                  | Mild                    | No                       | No                       | No                     | No            | -    | +          | -             | NP                |
| 8     | Nodular,<br>circumscribed, solid              | 5                  | Mild                    | Yes                      | No                       | No                     | No            | -    | +          | -             | NP                |
| 9     | Nodular,<br>circumscribed,<br>fascicular      | 3                  | Moderate                | No                       | No                       | No                     | Yes           | -    | +          | -             | NP                |
| 10*   | Nodular,<br>circumscribed, solid              | 1                  | Mild                    | Unknown                  | Unknown                  | Unknown                | Unknown       | -    | NP         | -             | NP                |
| 11†   | Nodular,<br>circumscribed, solid              | 0                  | Mild                    | No                       | No                       | No                     | No            | -    | +          | -             | NP                |
| 12†   | Nodular,<br>circumscribed, solid              | 1                  | Mild                    | No                       | Yes, slight              | Yes                    | Yes, focal    | -    | +          | -             | NP                |

\*Tongue.

†Congenital epulis.

HPF indicates high-power fields; NP, not performed.

# 结果

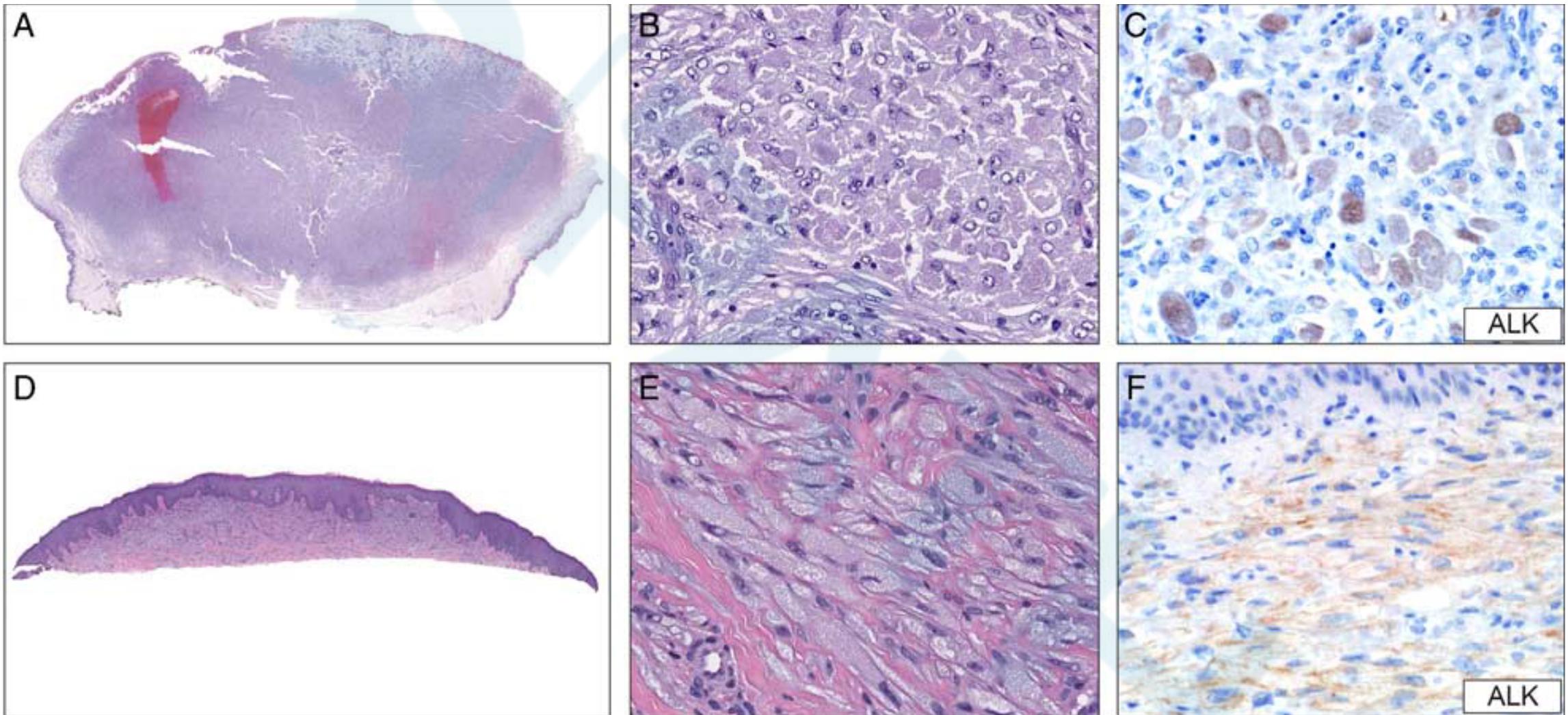


FIGURE 1. NNGCT with positive ALK immunohistochemistry. Case 1 (A–C), case 2 (D–F), case 3 (G–I), and case 4 (J–L). The tumors had a polypoid or dome-shaped silhouette, and showed variability in morphology ranging from epithelioid to spindled/fascicular cells. ALK immunoreactivity was moderate (C) or weak (F, I, L).

# 结果

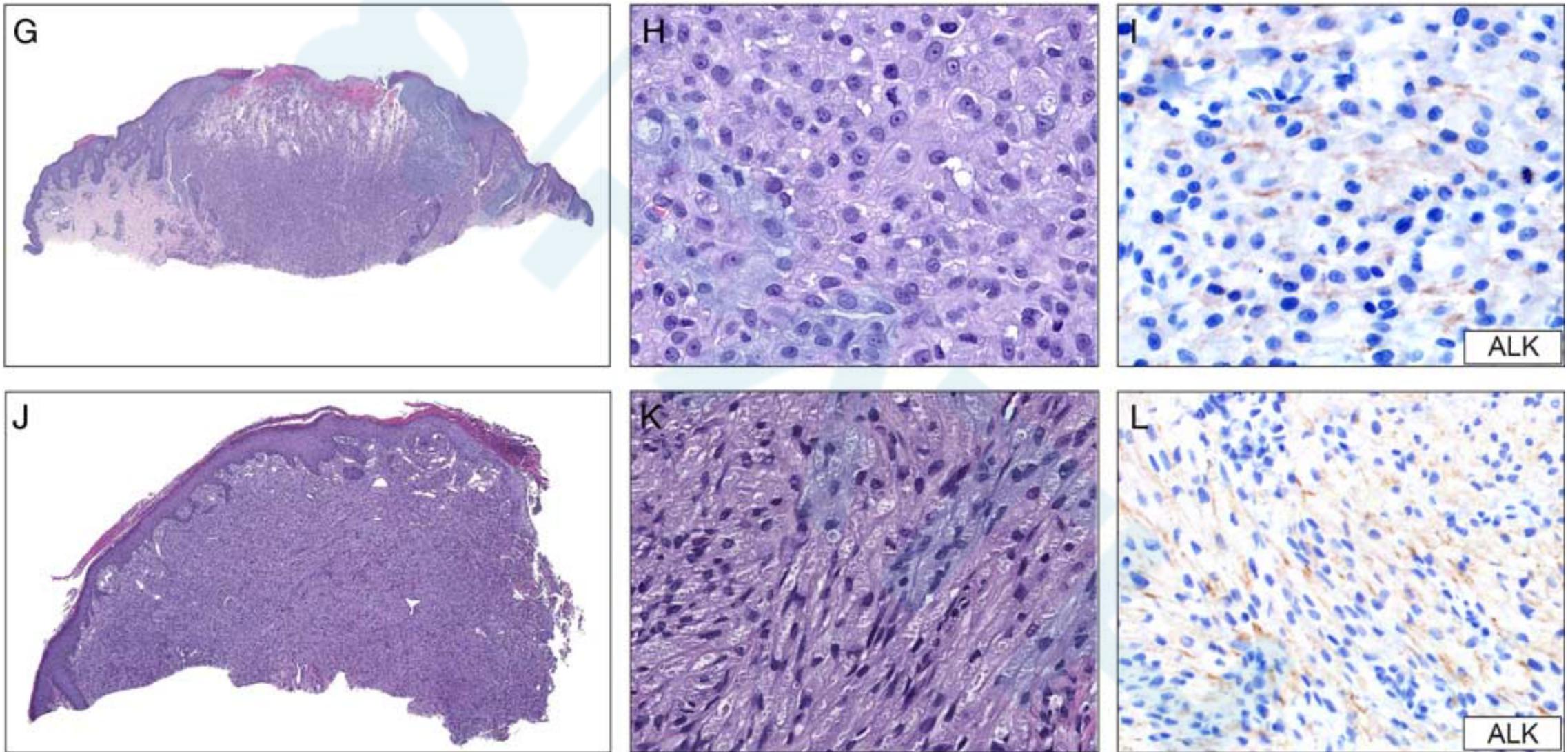


FIGURE 1. NNGCT with positive ALK immunohistochemistry. Case 1 (A–C), case 2 (D–F), case 3 (G–I), and case 4 (J–L). The tumors had a polypoid or dome-shaped silhouette, and showed variability in morphology ranging from epithelioid to spindled/fascicular cells. ALK immunoreactivity was moderate (C) or weak (F, I, L).

# 结果

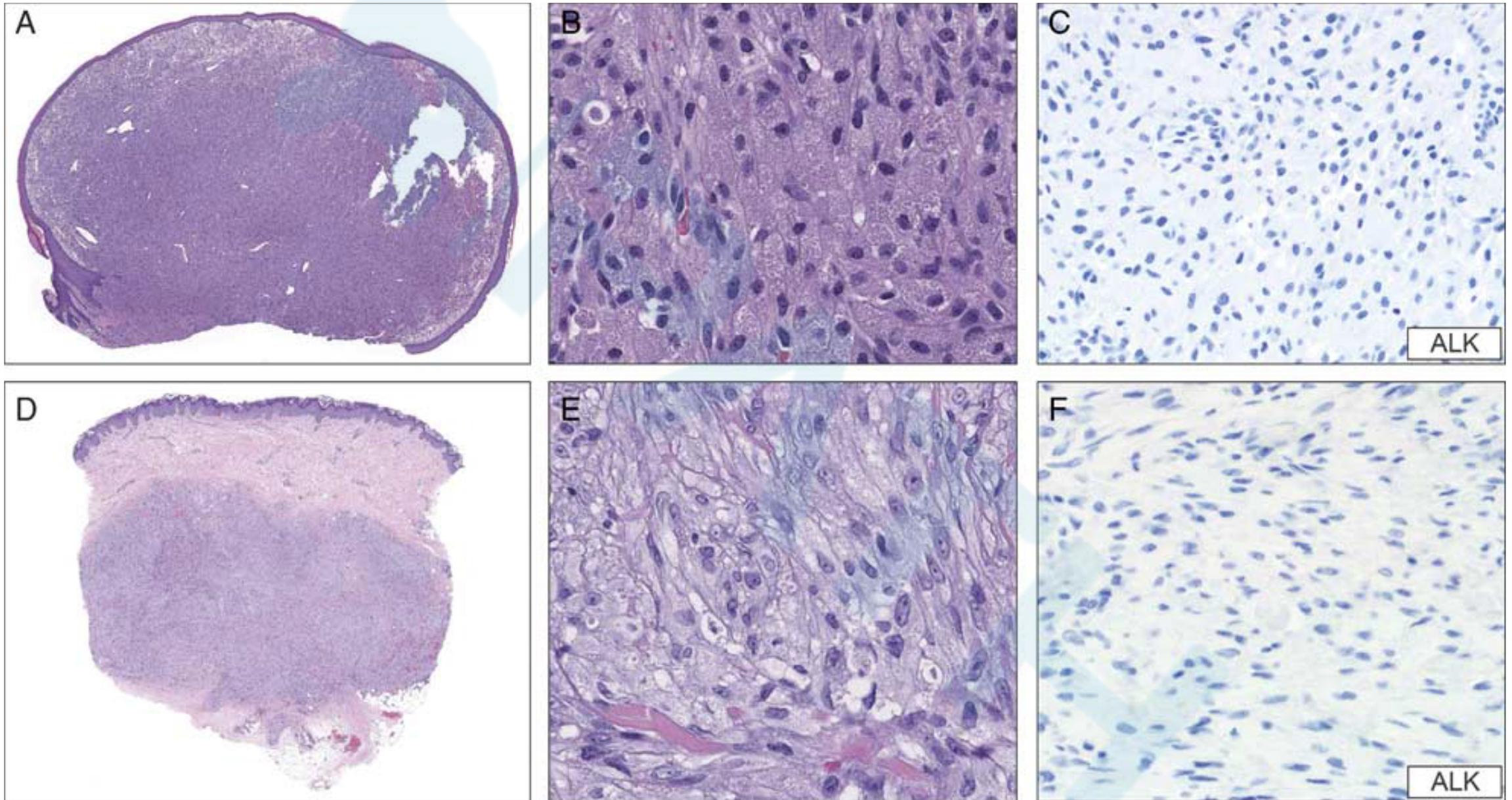


FIGURE 2. NNGCT with negative ALK immunohistochemistry. Case 8 (A–C), case 9 (D–F), case 10 (G–I, tongue), and case 11 (J–L, congenital epulis). The tumors had a polypoid or plaque-like silhouette, and showed variability in morphology ranging from epithelioid to spindled/fascicular cells. The tumors exhibited negative ALK staining (C, F, I, L).

# 结果

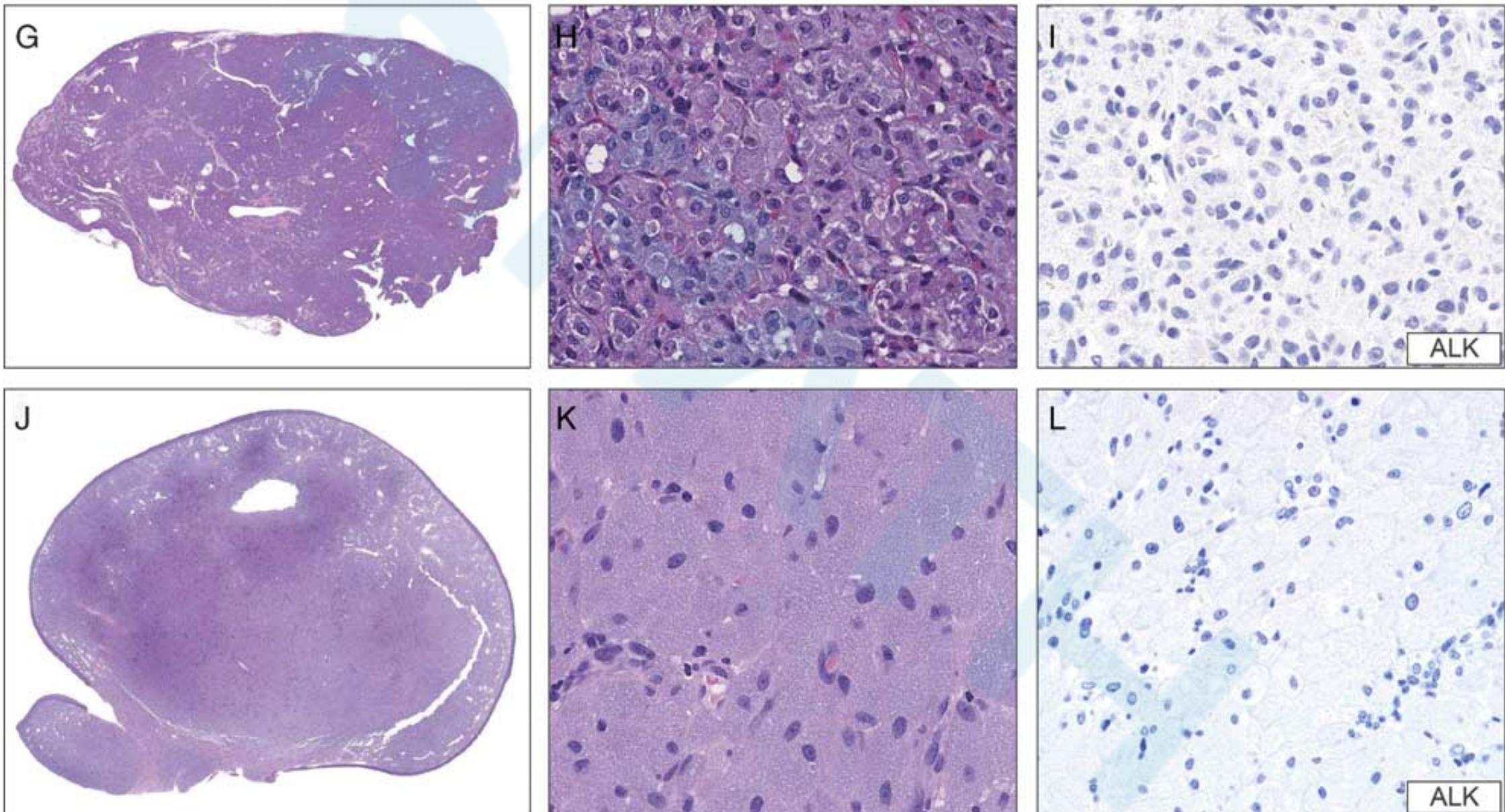
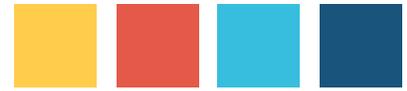


FIGURE 2. NNGCT with negative ALK immunohistochemistry. Case 8 (A–C), case 9 (D–F), case 10 (G–I, tongue), and case 11 (J–L, congenital epulis). The tumors had a polypoid or plaque-like silhouette, and showed variability in morphology ranging from epithelioid to spindled/fascicular cells. The tumors exhibited negative ALK staining (C, F, I, L).

# 结果

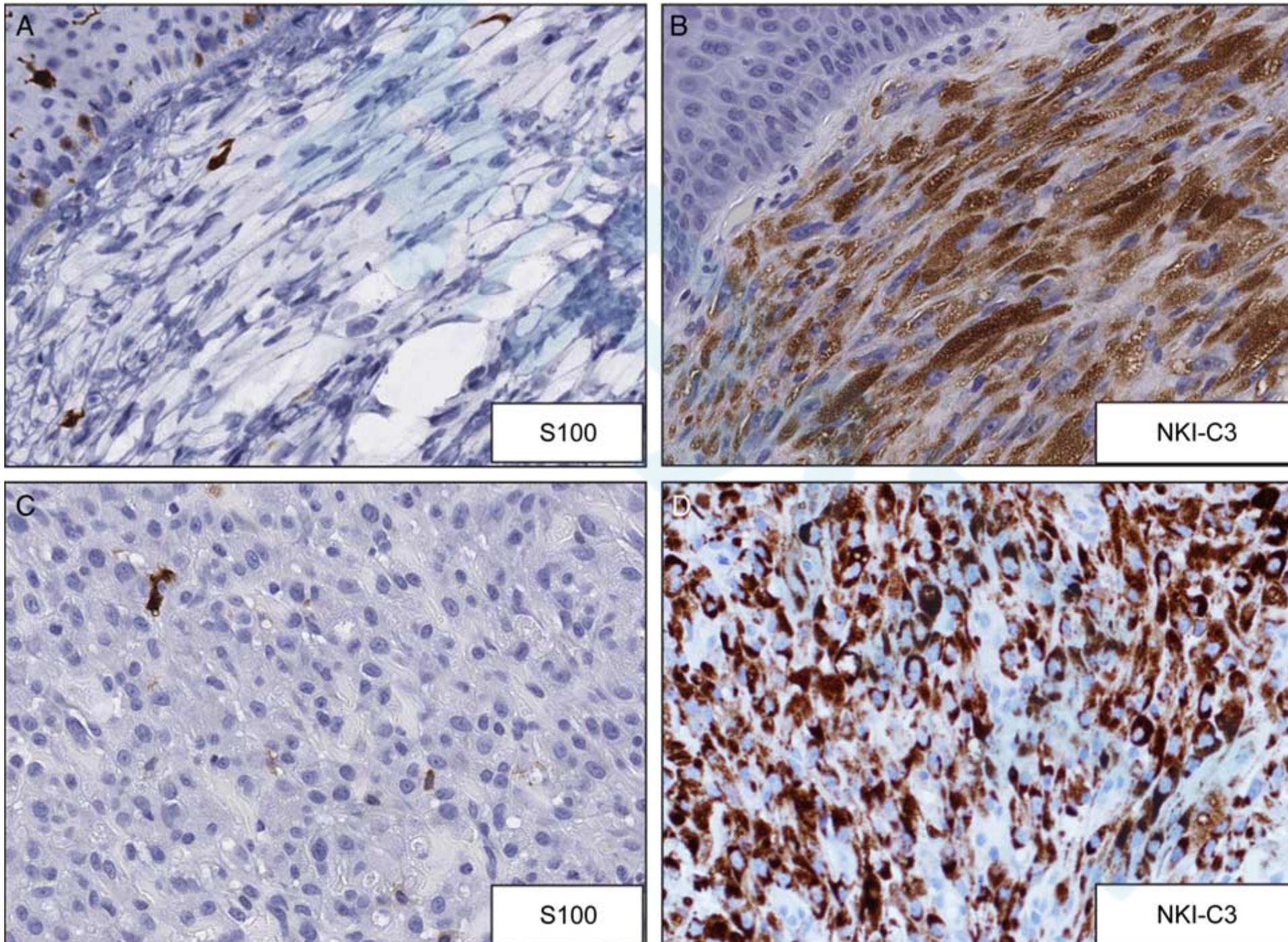


FIGURE 3. S100 and NKI/C3 immunohistochemistry. Representative negative S100 and positive NKI/C3 staining patterns from case 2 (A, B), and case 3 (C, D). Note S100-positive intraepidermal Langerhans cells, basal epidermal melanocytes, and dermal dendritic cells (A, C).

# 结果

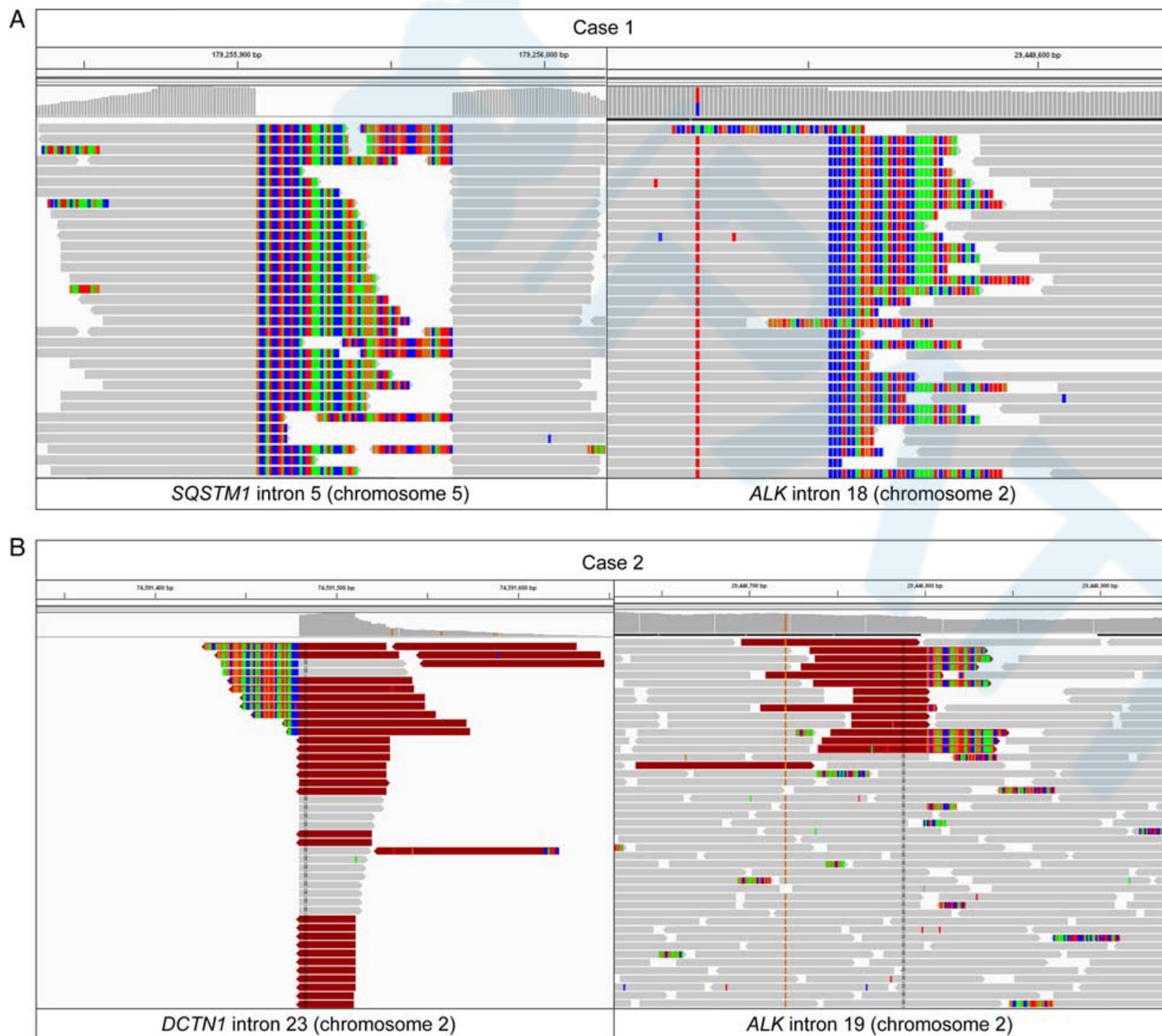


FIGURE 4. ALK gene fusions of NNGCT. Next-generation sequencing read piles aligned to the human genome and visualized using the Integrative Genomics Viewer. The rainbow plots show discordant mate pairs in the tumors. The rainbows occur in reads that span the fusion breakpoint, indicating that portion of the sequence does not match the human genome at that location, but the rainbows in each read pile are identical to each other because they indicate a precise sequence which maps to the fusion partner. A, Case 1. One set of mates map to intron 5 of *SQSTM1* (NM\_003900) on chromosome 5 and the other mapping to intron 18 of *ALK* (NM\_004304) on chromosome 2. B, Case 2. One set of mates map to intron 23 of *DCTN1* (NM\_001190836) on chromosome 2 and the other mapping to intron 19 of *ALK* (NM\_004304) on chromosome 2.

# 讨论



- 对12例NNGCT（其中9例皮肤，3例口腔），进行临床病理学特征和NGS结果的评估。
- ALK阳性的NNGCT病例与潜在的ALK基因融合密切相关，说明即使微弱或弱的ALK免疫反应性也是有意义的，应被判读为阳性。



- ALK阳性的NNGCT与ALK阴性的NNGCT之间在临床或组织病理学特征上并无区别。
- 靶向DNA测序分析在NNGCT中没有检测到显著的染色体或其他病理遗传学改变，表明它们是一种惰性的低级别肿瘤，尽管有潜在的细胞学非典型性，核分裂像的增加，以及罕见的区域淋巴结转移倾向。



# ALK基因融合在多种实体和血液恶性肿瘤中被发现

-肺腺癌

-炎性肌纤维母细胞瘤

-弥漫性大B细胞淋巴瘤

-ALK阳性 Spitz 肿瘤：DCTN1-ALK 融合

-上皮样纤维组织细胞瘤（EFH）：

SQSTM1-ALK、 VCL-ALK、 TPM3-ALK、 PRKAR2A-ALK、  
MLPH-ALK、 EML4-ALK、 ETV6-ALK、 PPF1BP1-ALK和  
SPECC1L-ALK



- 普通型GCT的遗传学

- 研究有限，尚无ALK基因融合的报道（本研究中2/6例出现7号染色体的倍增）

- 有文章证实，神经纤维瘤病、LEOPARD综合征和Noonan综合征患者存在多发性颗粒细胞瘤。这些综合征与Ras / Raf/MAP激酶通路中的遗传缺陷有关。

- 在我们的研究中，经NGS检测的散发性普通GCT没有显示Ras/Raf/MAP激酶途径的缺陷。



- 恶性GCT的病理特征

- 坏死

- 梭形

- 含有大核仁的泡状核

- 核分裂像增加（大于2个/10HPF）

- 高核浆比

- 多形性

≥3个为恶性，转移病例通常有3或4个特征。



- NNGCT具有细胞的异型性，偶见的核分裂象，但目前文献报告仅有3/40（约8%）的病例出现淋巴结转移。
- 尽管转移病例缺乏，研究受到限制，但NNGCT的细胞学不典型性和核分裂像（1~3或4/10HPF）与转移无关。
- 本研究中NGS显示NNGCT没有显著的染色体增加或丢失，也没有更多的基因缺陷，这与典型的高度侵袭性恶性肿瘤的广泛遗传不稳定性不符。
- 因此，NNGCT具有惰性生物学行为，只需切除包块，无需切除淋巴结。

# 鉴别诊断1



|     |         | NNGCT                | AFX（非典型纤维黄色瘤）     |
|-----|---------|----------------------|-------------------|
| 相同点 |         | 息肉样, 上皮的环形脱落, 核分裂象增加 |                   |
| 不同点 | 部位      | 四肢和背部                | 日光照射的头皮和头部        |
|     | 年龄      | 年轻人和中年人              | 老年人               |
|     | 不典型核分裂象 | 无                    | 可出现               |
|     | 遗传学     | ALK 基因融合             | 无ALK 基因融合<br>复杂核型 |

# 鉴别诊断2



|     |      | NNGCT                                 | (cellular neurothekeoma)<br>细胞性神经鞘黏液瘤 |
|-----|------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 相同点 |      | 上皮样/梭形，细胞不典型性小，S100阴性，NKI/C3、PGP9.5阳性 |                                       |
| 不同点 | 部位   | 四肢和背部                                 | 头面部，四肢                                |
|     | 生长方式 | 息肉样                                   | 簇状，结节状                                |
|     | 镜下   | 颗粒状胞浆                                 | 无颗粒状胞浆                                |
|     | 遗传学  | ALK 基因融合                              | 尚不清楚                                  |

# 鉴别诊断3



|     |      | NNGCT                                                    | 上皮样纤维组织细胞瘤 (EFH) |
|-----|------|----------------------------------------------------------|------------------|
| 相同点 |      | 儿童和年轻人，外生型，肿瘤紧贴表皮呈结节性膨胀性生长，S100阴性， <b>均部分病例有ALK 基因融合</b> |                  |
|     | 镜下   | 颗粒状胞浆、脓疱卵圆形小体                                            | 无颗粒状胞浆、脓疱卵圆形小体   |
|     | 免疫组化 | NKI/C3 (+)                                               | NKI/C3 (—)       |

由于某些共同的临床病理特征和经常发生的ALK基因融合，NNGCT和EFH可能有一定的相关性。

# 总结



- 部分皮肤NNGCT具有**多重的**ALK基因融合，这与ALK免疫组织化学的表达高度相关。
- 由于不确定的组织起源和非特异的免疫表型，即使微弱或弱ALK阳性，也能够为NNGCT在部分病例中提供更多的诊断支持。
- 没有发现更多的遗传改变和染色体拷贝数改变，支持NNGCT是低级别肿瘤。
- NNGCT在分子水平上可能是不同的，因在本研究中，大约一半病例没有发现大规模的遗传学改变。



谢谢