

A Distinct Malignant Epithelioid Neoplasm With *GLI1* Gene Rearrangements, Frequent S100 Protein Expression, and Metastatic Potential

*Expanding the Spectrum of Pathologic Entities With
ACTB/MALAT1/PTCH1-GLI1 Fusions*

Cristina R. Antonescu, MD, Narasimhan P. Agaram, MD,* Yun-Shao Sung, MSc,*
Lei Zhang, MD,* David Swanson, BSc,† and Brendan C. Dickson, MD†*

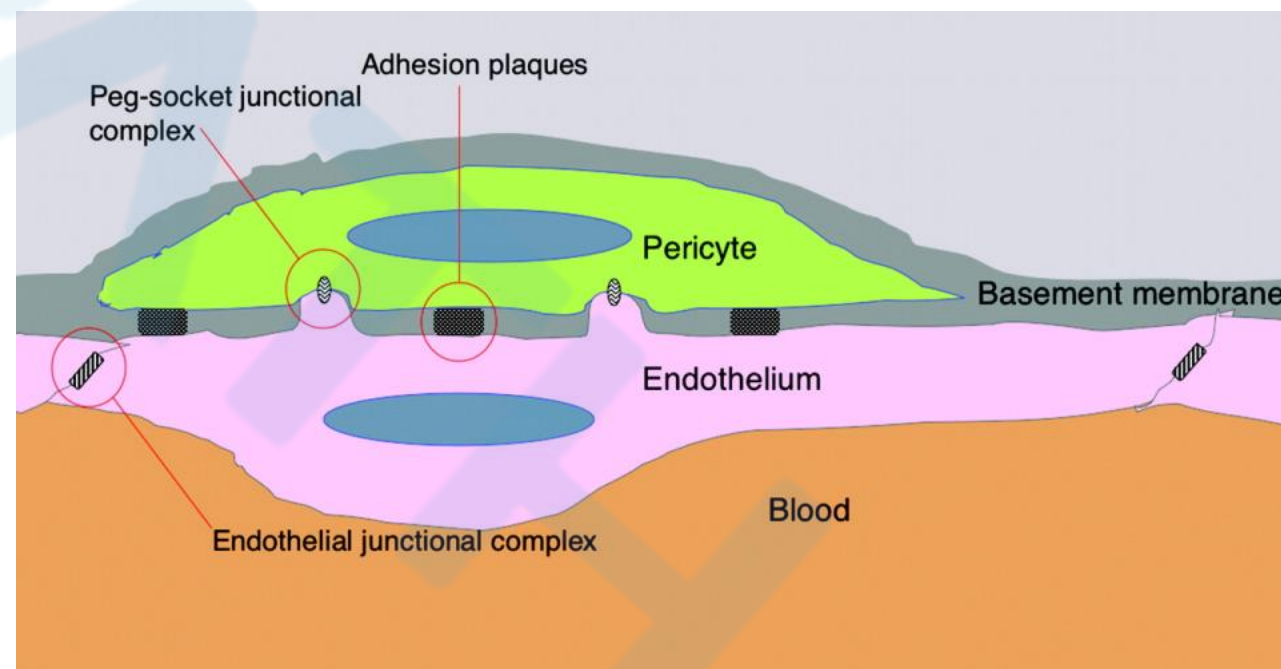
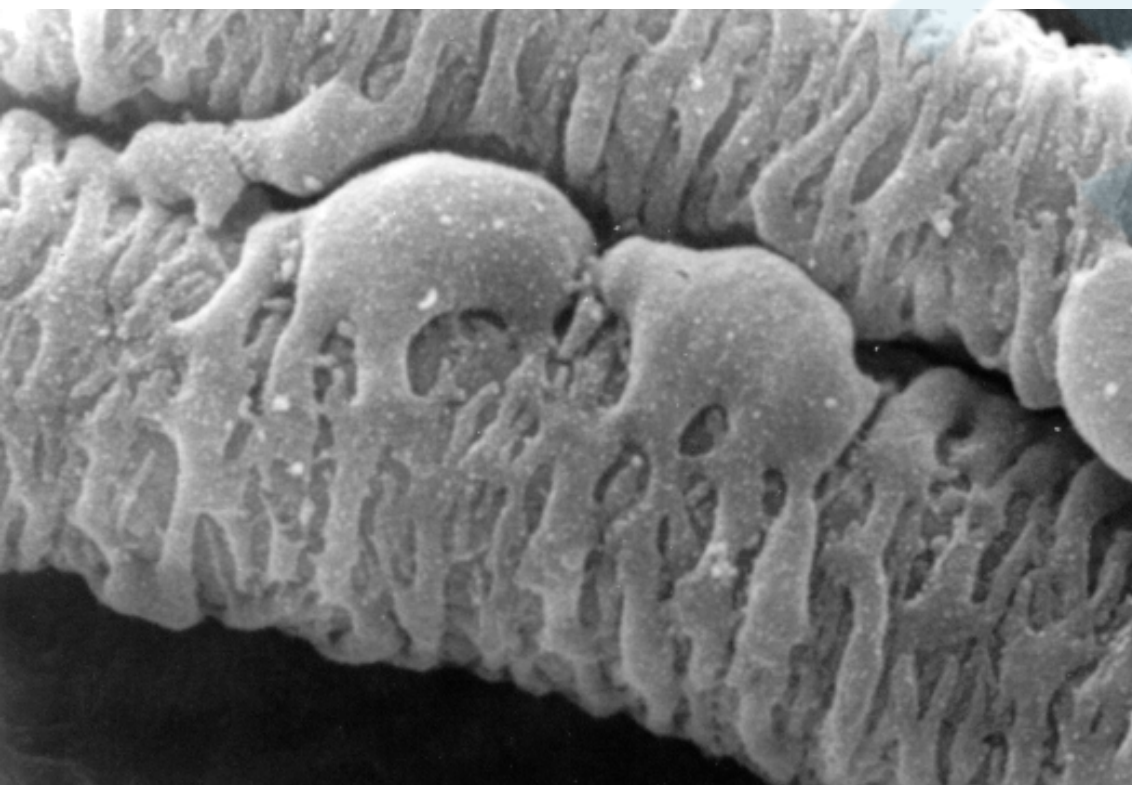
汇报人：刘家艳 指导教授：闫庆国

背景

关键词：

- ✓ GLI1, ACTB, MALAT1, PTCH1, SHH,
- ✓ pericytoma,
- ✓ gastroblastoma,
- ✓ S100

血管周细胞（ pericyte ）

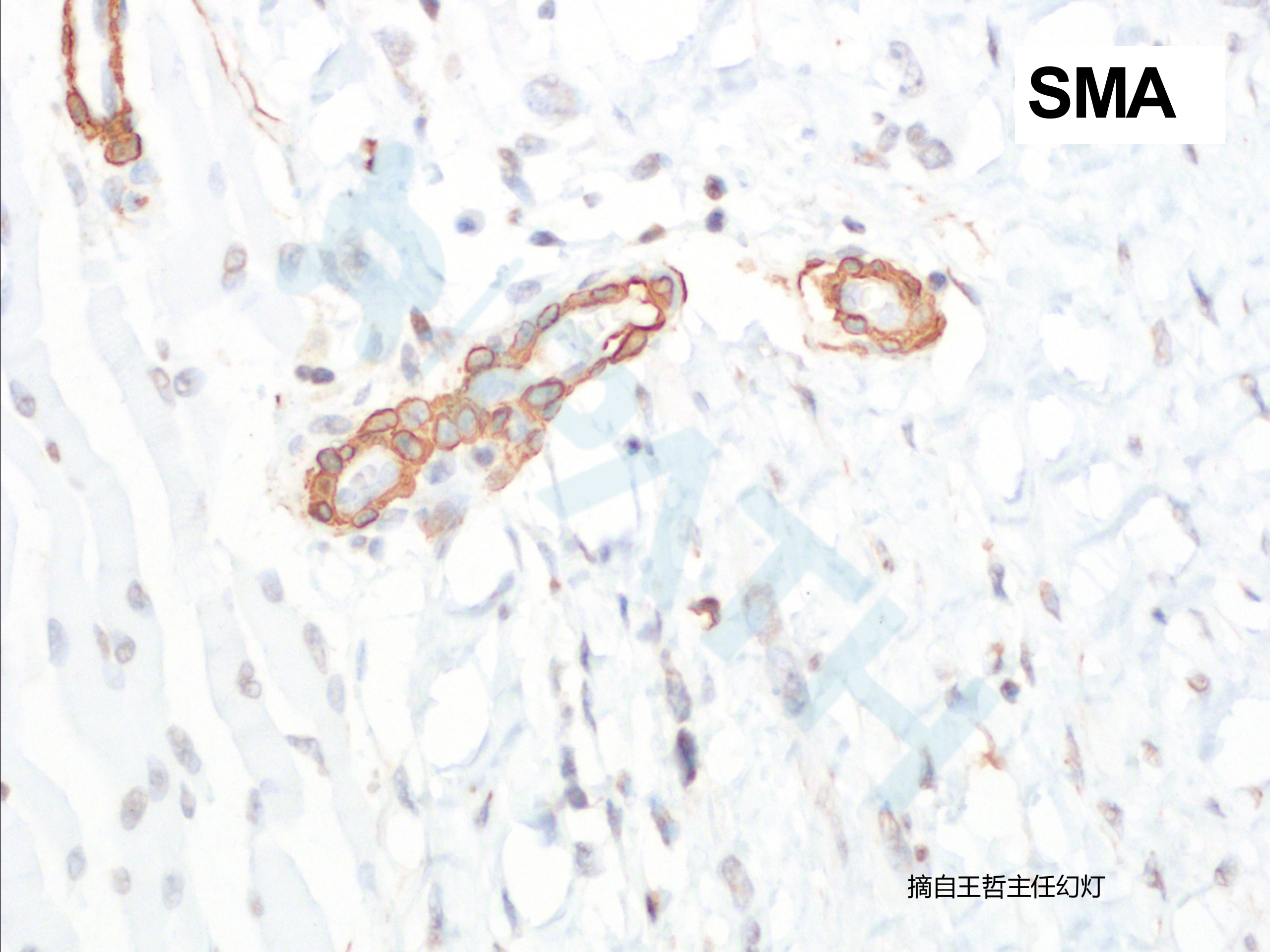


摘自王哲主任幻灯

Pericytes

- **Glomus cell**
- **Pericyte**
 - Differentiate along fibroblast
 - Differentiate along smooth muscle
- **Perivascular epithelioid cell**
 - Not found normal counterpart

SMA



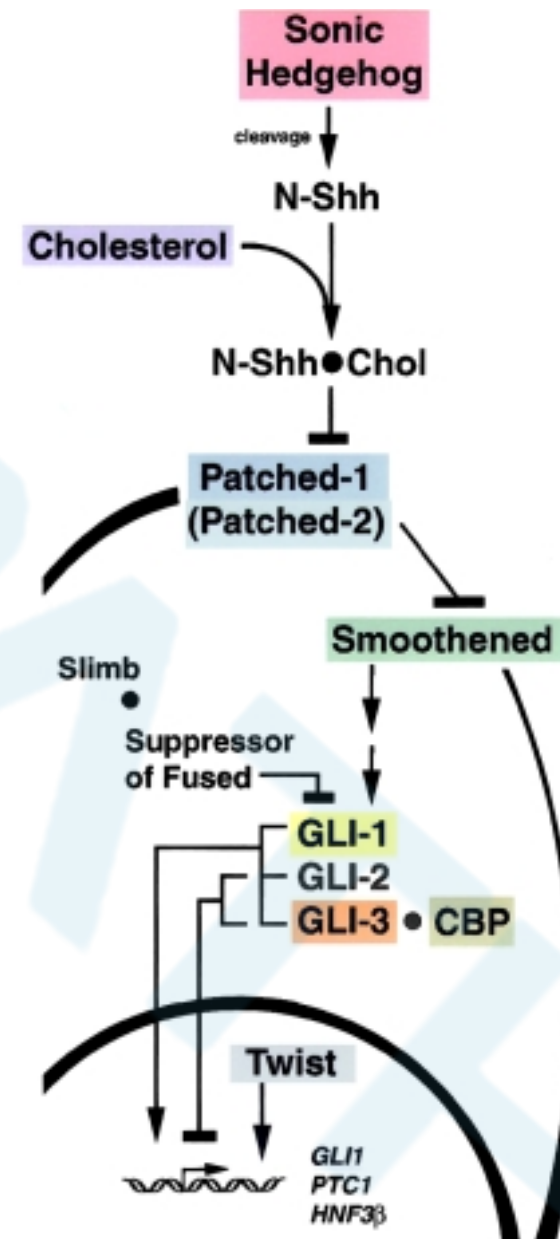
摘自王哲主任幻灯

Perivascular Tumors

- **Glomus Tumor** (*NOTCH2 rearrangement*)
- **Myopericytoma**
- **Myofibroma and Myofibromatosis**
- **Angioleiomyoma**
- **Perivascular epithelioid cell tumor**

HH (Hedgehog) 信号通路

- HH 信号通路主要包括4个部分:
HH信号肽, 跨膜蛋白PTCH、SMOH, 核转录因子Gli, 下游靶基因。
- 该信号通路的异常激活可导致Gli
锌指蛋白激活, 启动下游靶基因的
转录并引起多种肿瘤的发生,
如基底细胞癌、肺癌、胃癌、前
列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、膀胱
癌、卵巢癌、髓母细胞瘤、胶质
瘤、横纹肌肉瘤、淋巴瘤等。



Holoprosencephaly

Smith-Lemli-Opitz

Gorlin Syndrome
Basal Cell Carcinoma
Medulloblastoma
Trichoepithelioma
Esophageal SCC
Bladder Transitional CCa

Basal Cell Carcinoma
Medulloblastoma

Basal Cell Carcinoma
Medulloblastoma

Basal Cell Carcinoma
Glioblastoma
Rhabdomyosarcoma
Osteosarcoma
Predicts Sarcoma Grade

Greig Syndrome
Pallister-Hall Syndrome
Postaxial Polydactyly A
Preaxial Polydactyly IV
Postaxial Polydactyly A/B

Rubinstein-Taybi

Saethre-Chotzen

Activation of the GLI oncogene through fusion with the beta-actin gene (ACTB) in a group of distinctive pericytic neoplasms: pericytoma with t(7;12).

Dahlén A¹, Fletcher CD, Mertens F, Fletcher JA, Perez-Atayde AR, Hicks MJ, Debiec-Rychter M, Sciort R, Wejde J, Wedin R, Mandahl N, Panagopoulos I.

t(7;12)易位性周细胞肿瘤：5例

- t(7;12)(p21-22;q13-15) , **ACTB-GLI1融合 , GLI激活 ;**
- 良性肿瘤 , 多发生于年轻人 ;
- 多发生于舌 , 偶尔发生于胃和软组织 ;
- 组织形态表现为一致的卵圆形或梭形细胞呈片状排列 , 瘤细胞周围可见显著的分枝状血管 ;
- 均表达SMA , 而不表达S-100和角蛋白 ;
- 认为是周细胞肿瘤谱系中的不同于血管球瘤和肌周细胞瘤的肿瘤实体。

- 另有文献报道2例ACTB-GLI1融合性周细胞瘤，分别发生于骨组织和胃；
- 以上7例经长期随访均无局部复发或远处转移。

Hum Pathol. 2012 Sep;43(9):1524-9. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.019. Epub 2012 May 9.

Pericytoma with t(7;12) and ACTB-GLI1 fusion arising in bone.

Bridge JA¹, Sanders K, Huang D, Nelson M, Neff JR, Muirhead D, Walker C, Seemayer TA, Sumegi J.

Hum Pathol. 2016 Jul;53:137-41. doi: 10.1016/j.humpath.2016.02.015. Epub 2016 Mar 10.

Translocation t(7;12) as the sole chromosomal abnormality resulting in ACTB-GLI1 fusion in pediatric gastric pericytoma.

Castro E¹, Cortes-Santiago N², Ferguson LM³, Rao PH⁴, Venkatramani R⁵, López-Terrada D⁶.

Recurrent MALAT1-GLI1 oncogenic fusion and GLI1 up-regulation define a subset of plexiform fibromyxoma.

Spans L¹, Fletcher CD², Antonescu CR³, Rouquette A⁴, Coindre JM⁵, Sciot R⁶, Debiec-Rychter M¹.

- **MALAT1-GLI1融合也可导致GLI1过表达，可发生于胃的丛状纤维黏液瘤和胃母细胞瘤。**

MALAT1-GLI1（转移相关性肺腺癌转录因子1）在大多数细胞的细胞核中高度表达，可驱动GLI1过表达。

胃壁丛状纤维黏液瘤：

- 罕见，发生于年轻人，表现为形态温和的肌纤维母细胞样的梭形细胞呈多结节样生长，可见黏液样间质和丰富的毛细血管网；
- 表达SMA，不表达S100、CD117、DOG1、CD34、EMA；
- 伴MALAT1-GLI1融合的丛状纤维黏液瘤GLI1免疫组化染色呈细胞核和胞质着色，无基因融合者GLI1阴性。

Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene.

Graham RP^{1,2}, Nair AA³, Davila JI³, Jin L², Jen J⁴, Sukov WR², Wu TT¹, Appelman HD⁵, Torres-Mora J¹, Perry KD¹, Zhang L¹, Kloft-Nelson SM⁴, Knudson RA⁴, Greipp PT², Folpe AL¹.

胃母细胞瘤：

- 一种罕见的双相分化性肿瘤，好发于青壮年；
- 瘤细胞呈巢状或多结节状生长；上皮性区域由嗜酸性细胞排列成巢状、菊形团样结构；梭形细胞形态温和，呈网状或束状排列；
- 角蛋白和CD56阳性，SMA不同程度表达，伴MALAT1-GLI1融合者GLI1染色细胞核和胞质强着色；
- 具有局部或远处侵袭的潜能。
- （应与双相性滑膜肉瘤鉴别）

而本研究收集了一组恶性间叶组织肿瘤：

- 由上皮样细胞组成；
- 通常表达S100；
- 有GLI1与ACTB、MALAT1或PTCH1的融合；
- 有转移潜能。

方法

- 筛选有GLI1基因异常的病例，并统计临床病理信息：人口统计学信息、解剖部位、肿瘤大小和形态特征，包括细胞类型（圆形，梭形，混合型），细胞密度，间质种类和数量、核特征、核分裂和坏死。
- 免疫组化：S100、SOX10、EMA、cytokeratin、CD56、SMA、HMB45、p63、calponin、GFAP
- 定向RNA测序检测GLI1、ACTB、CBX5、PTCH1、SOX2、VEGF1、CCND1的mRNA水平；
- FISH检测GLI1基因改变及GLI1与ACTB、MALAT1、PTCH1的融合情况；

结果

1.临床病理发现

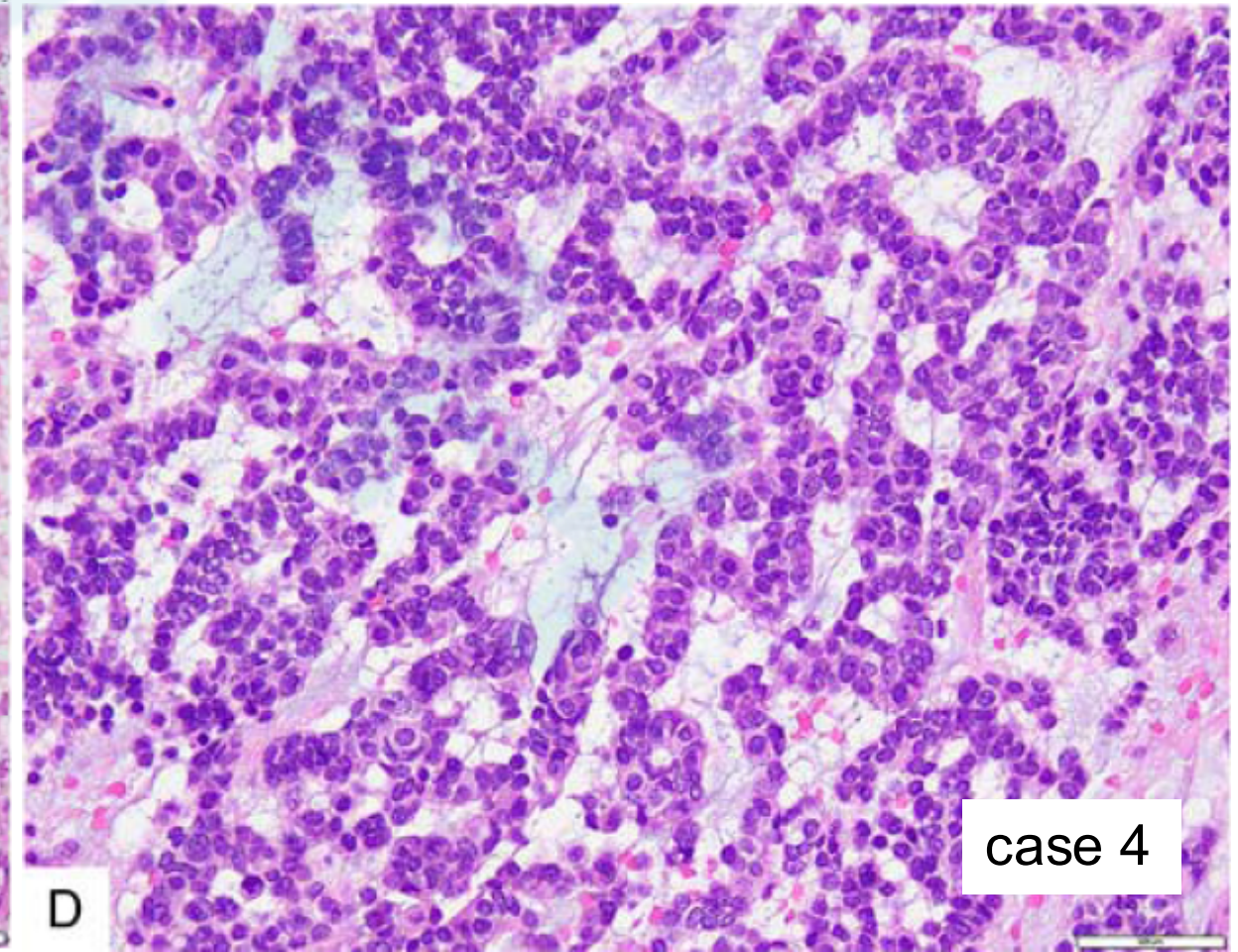
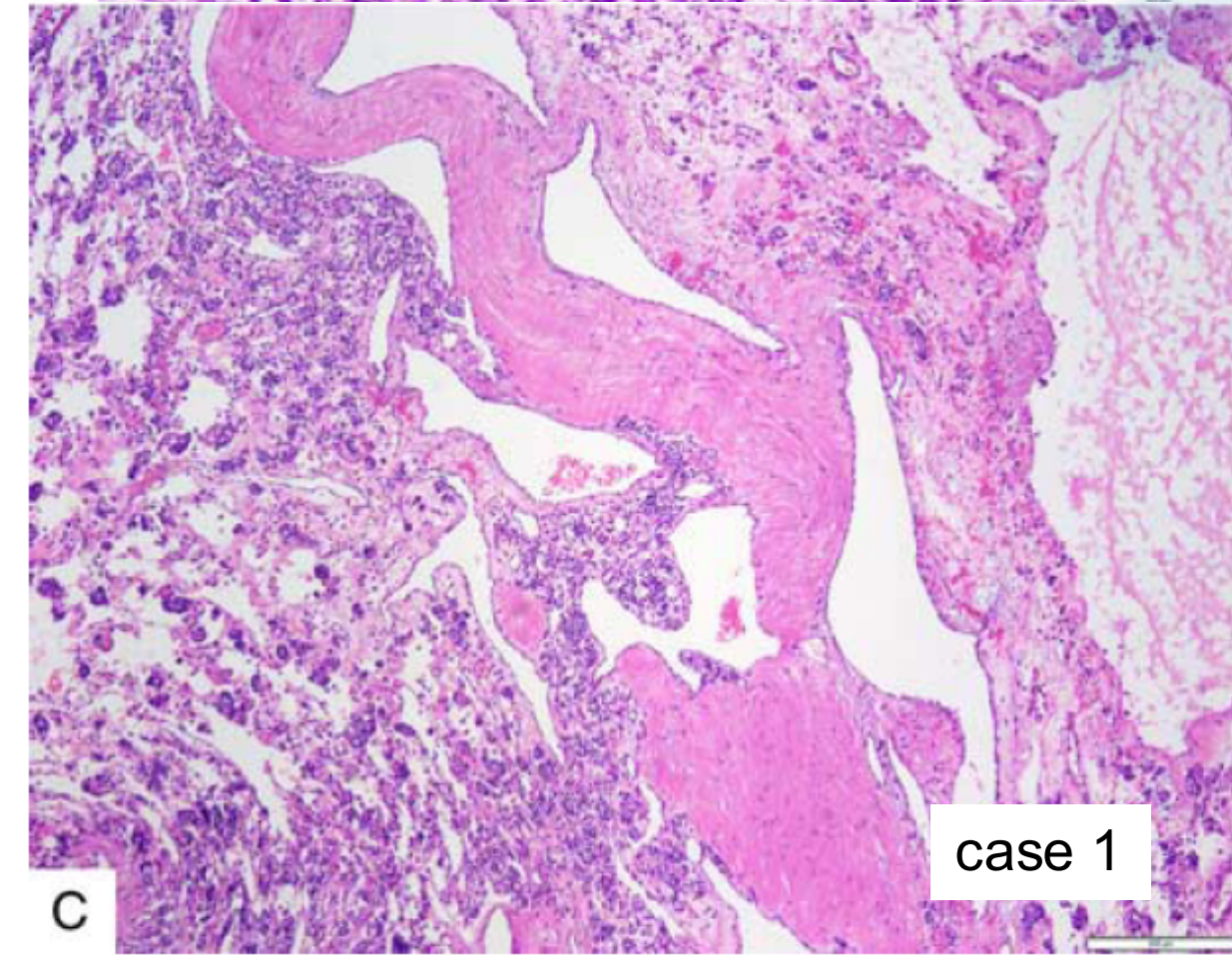
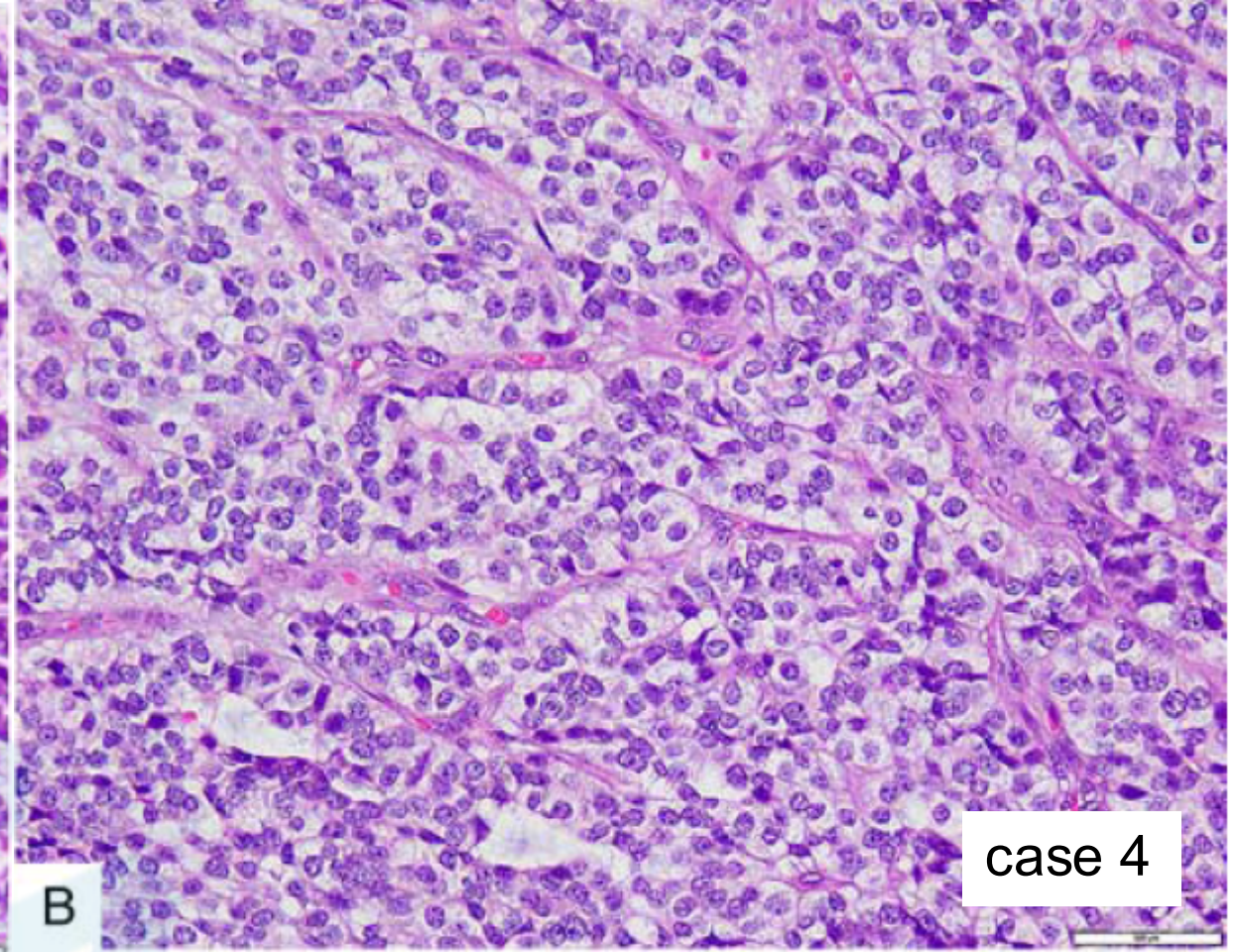
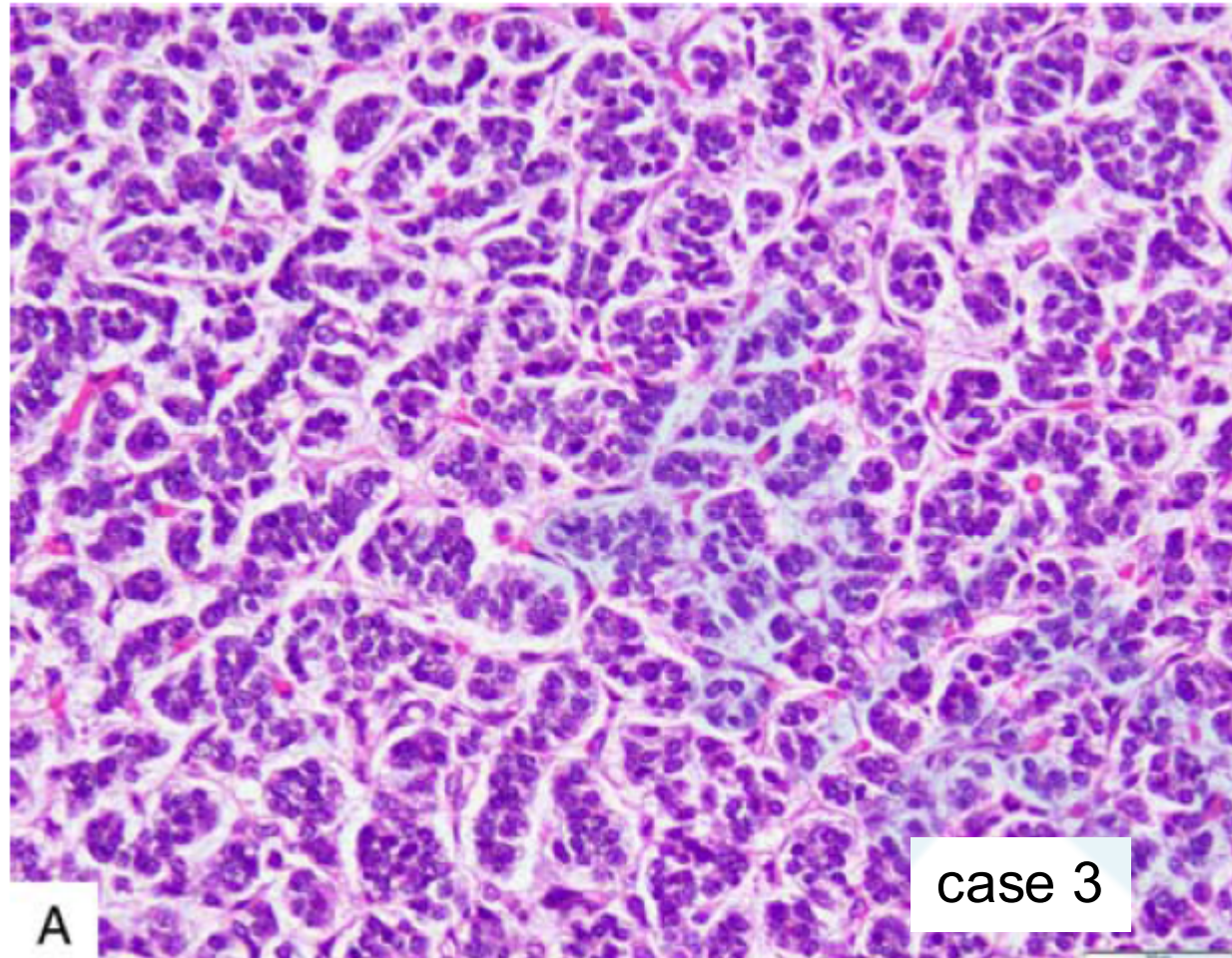
- 6例
- 男：女 2：4；
- 5/6<40岁（16 ~ 79 岁;平均年龄36岁, 中位年龄32岁）；
- 5例发生于软组织内（分别在后腹膜腔，大腿，脚，胸壁，头颈部），
1例发生于骨组织（C2椎体）；
- 大体表现为囊实性或fleshy cut surface.

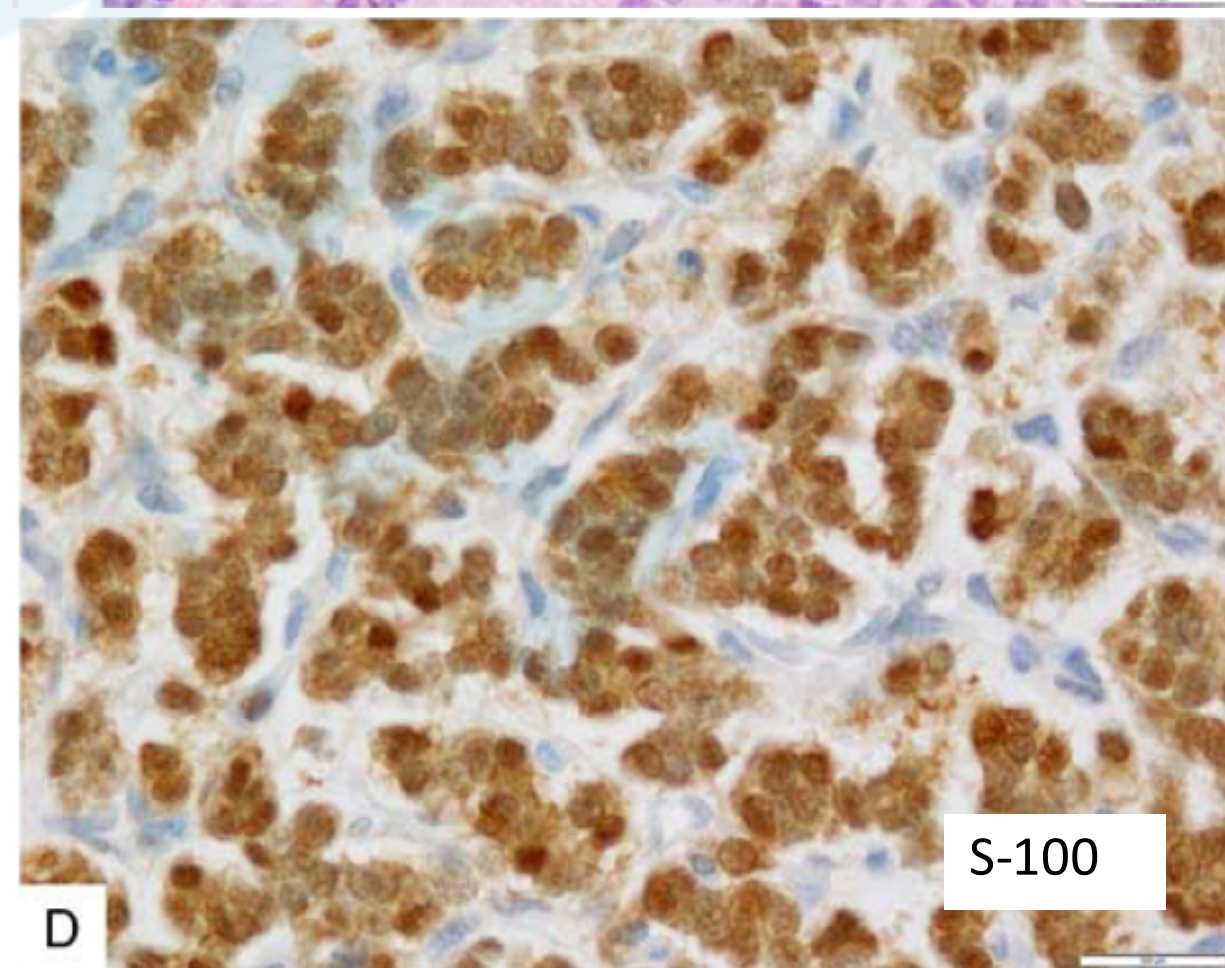
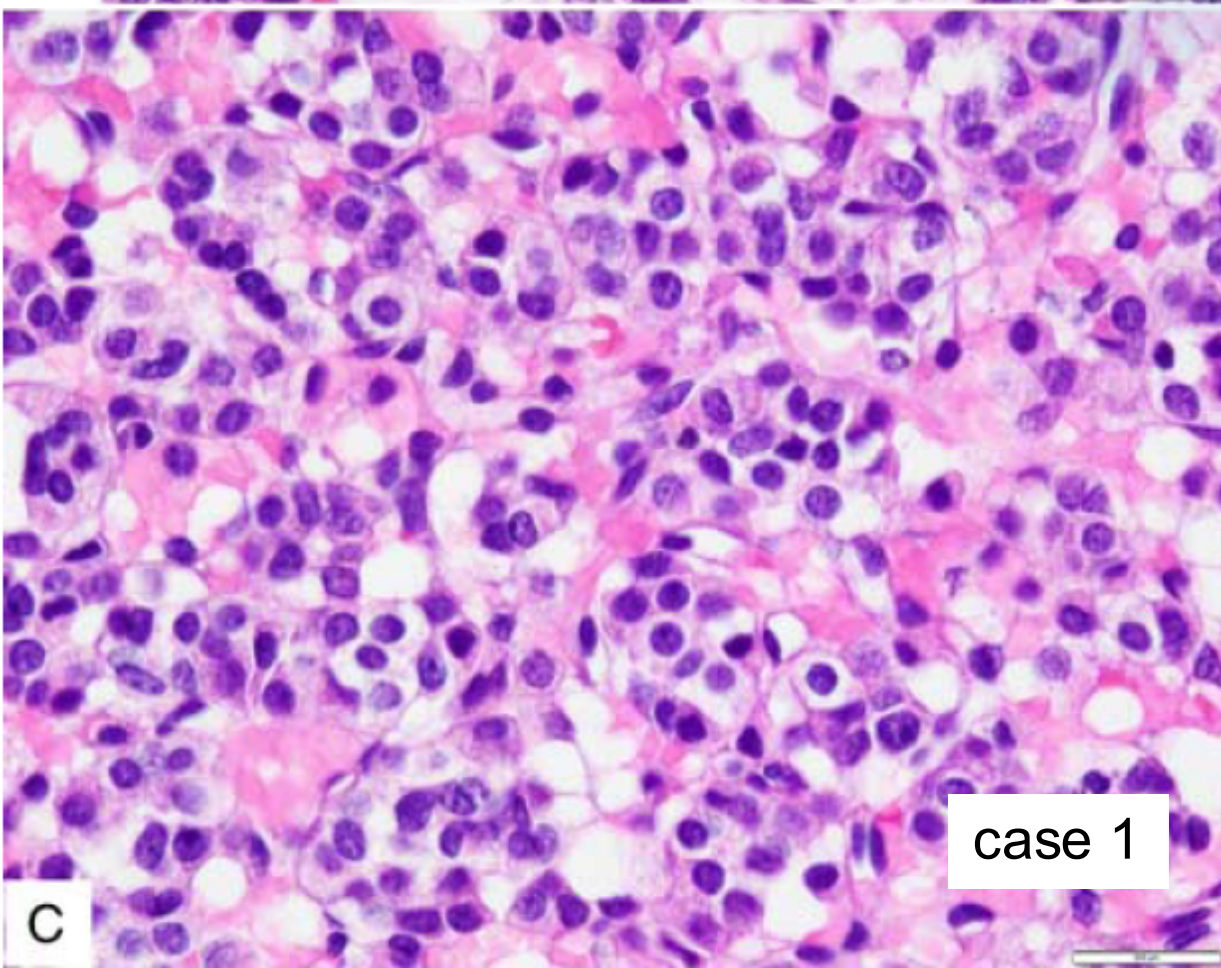
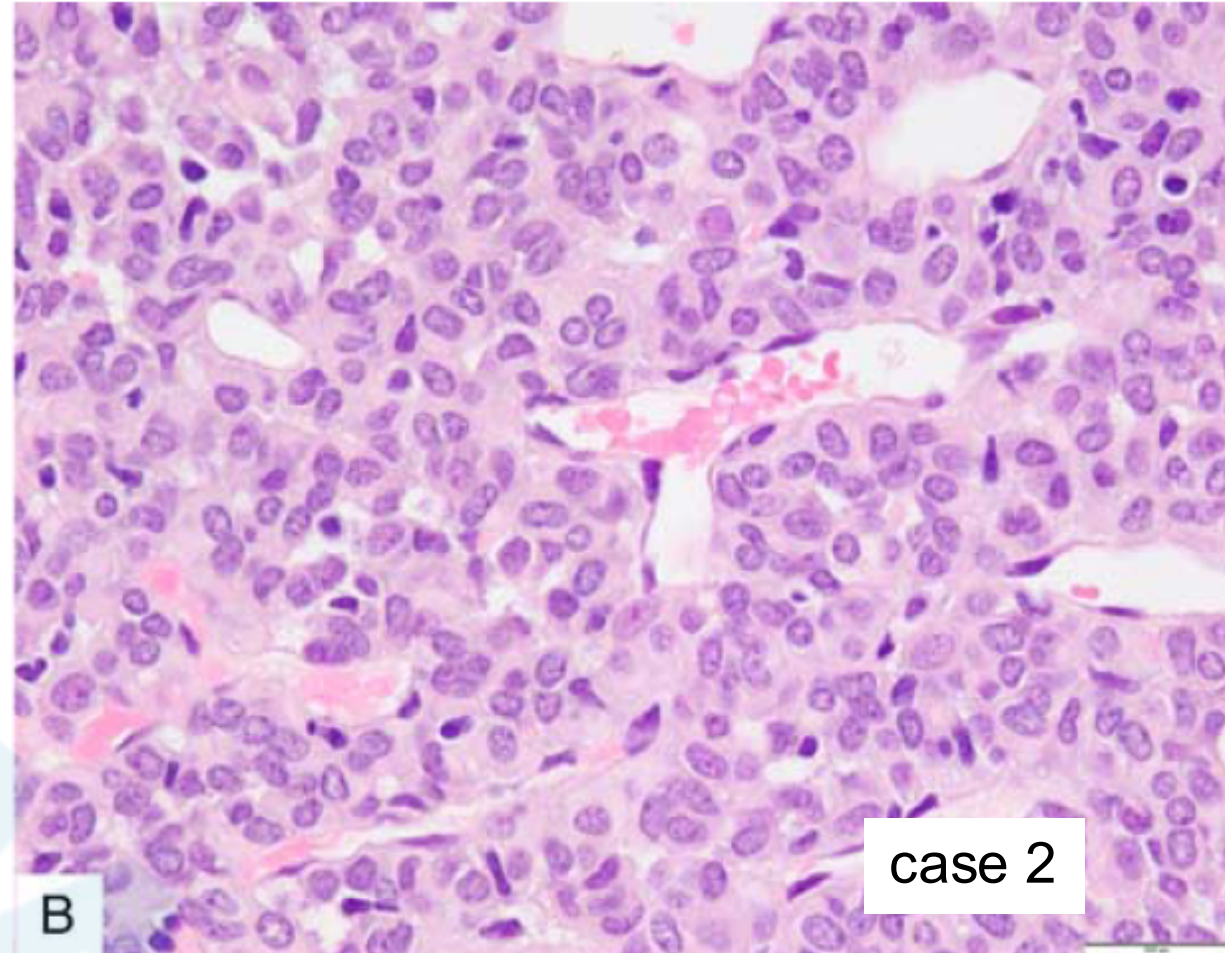
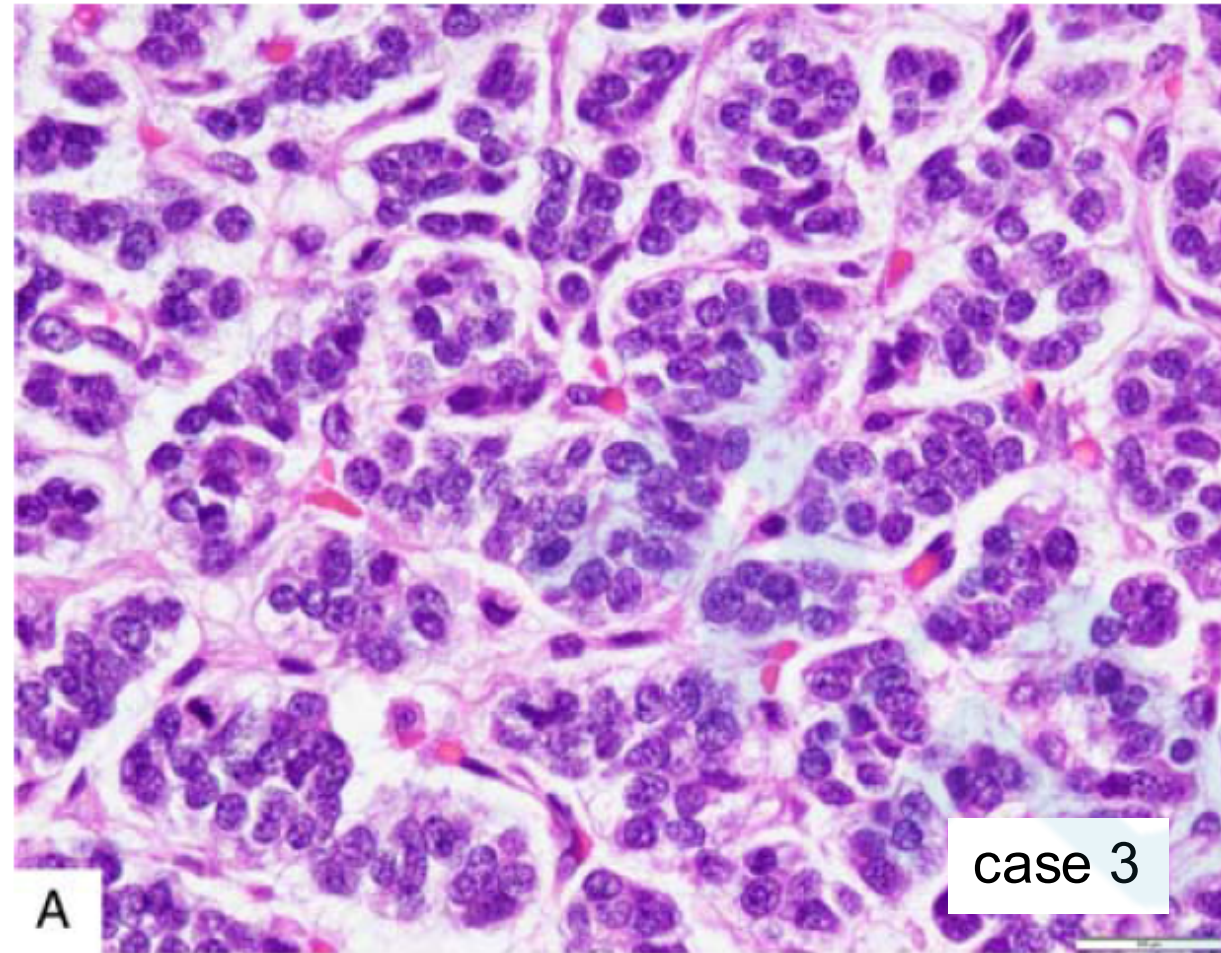
组织形态：

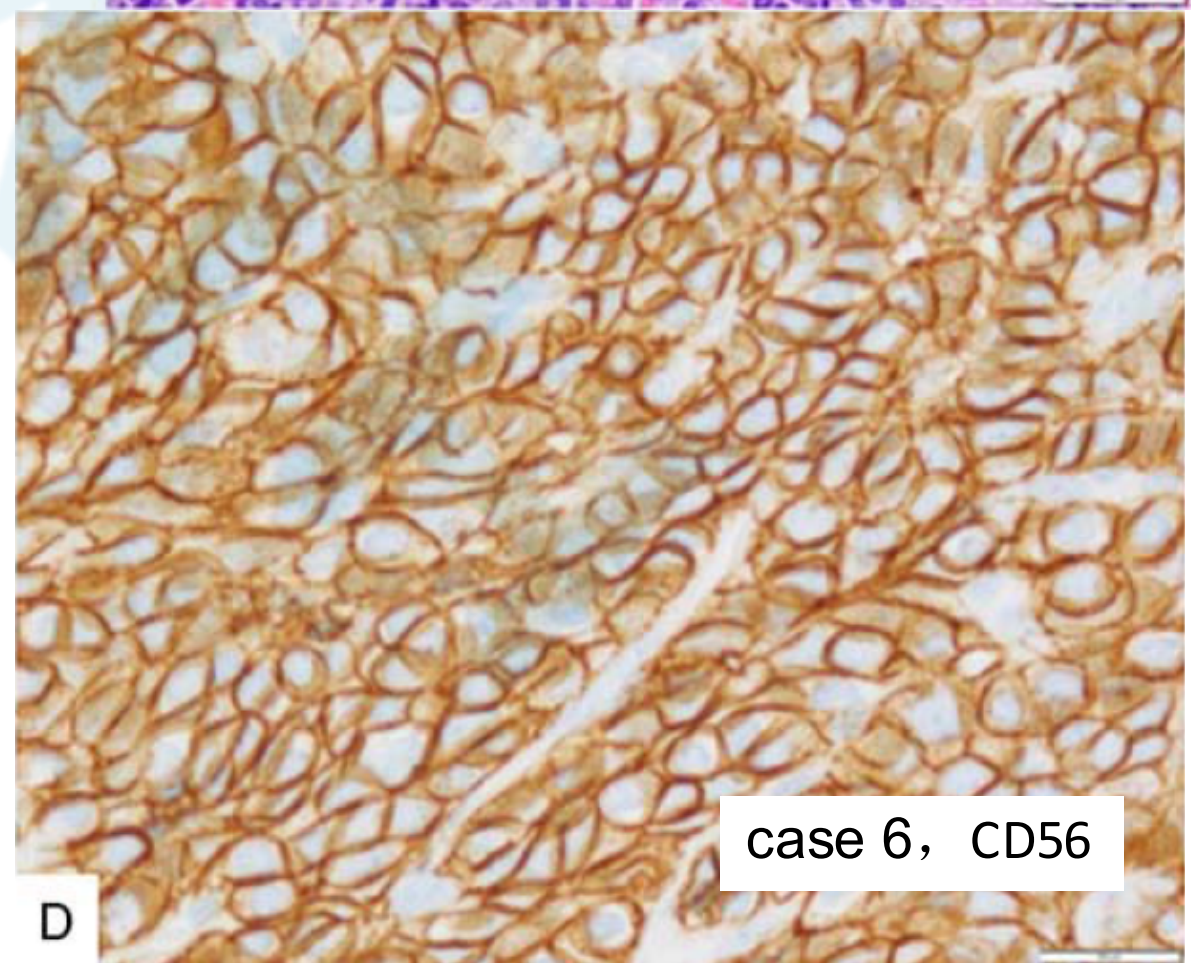
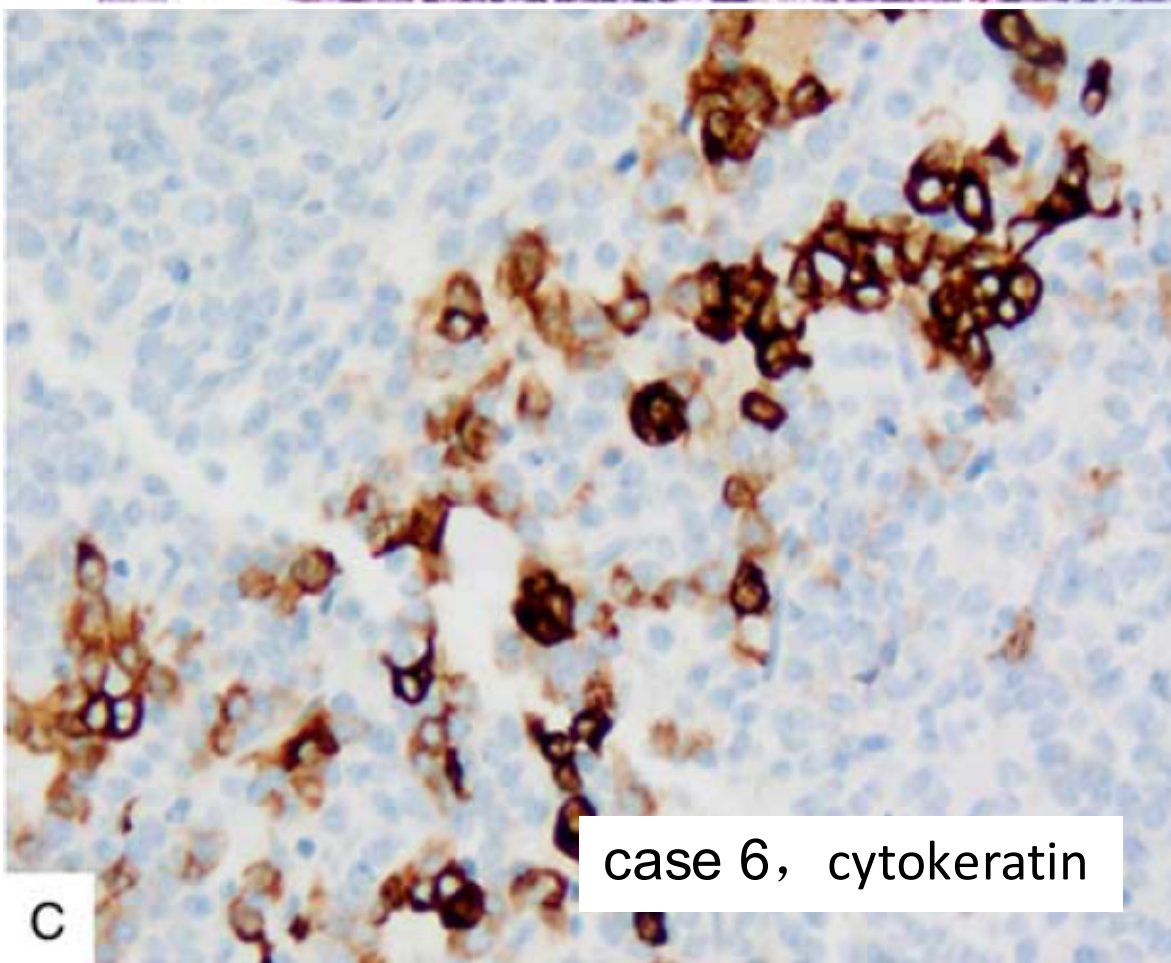
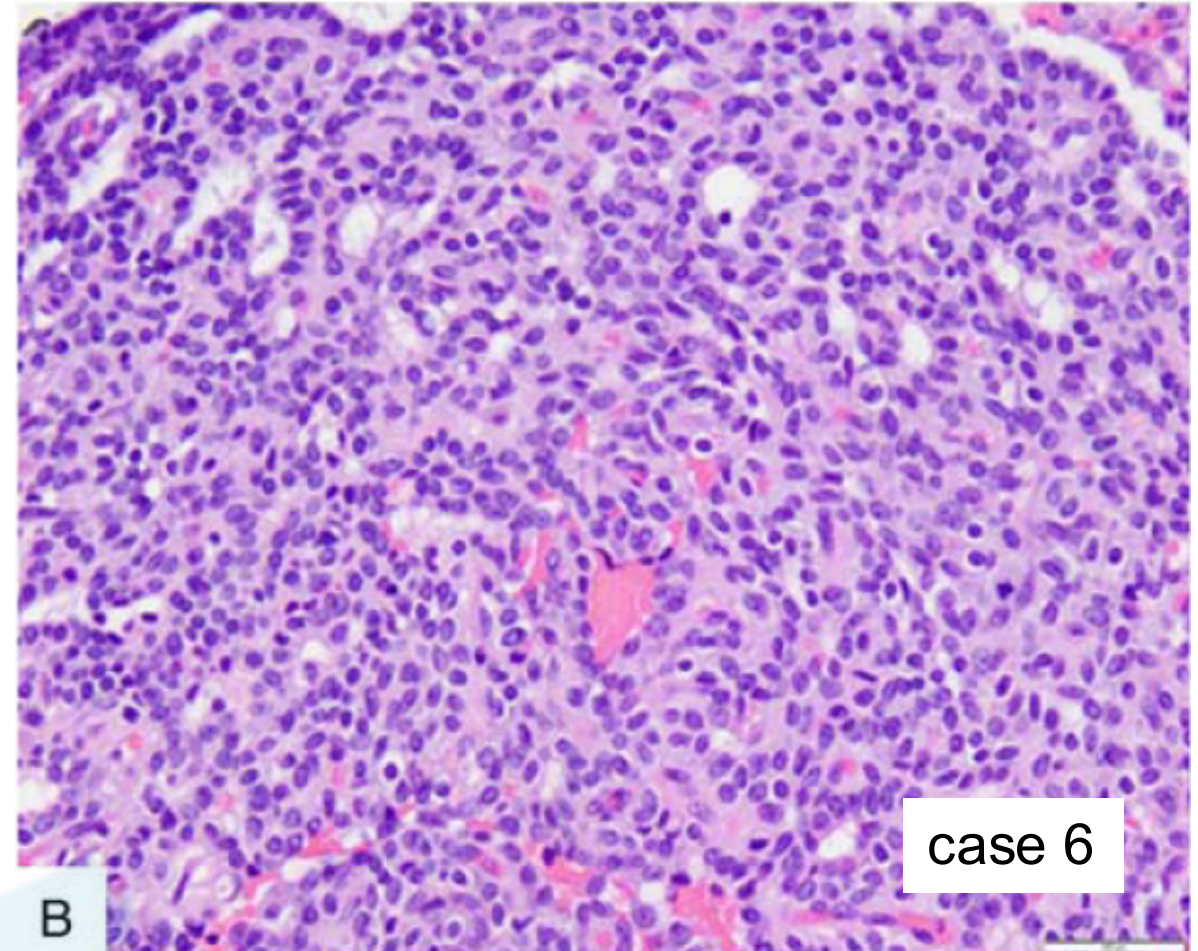
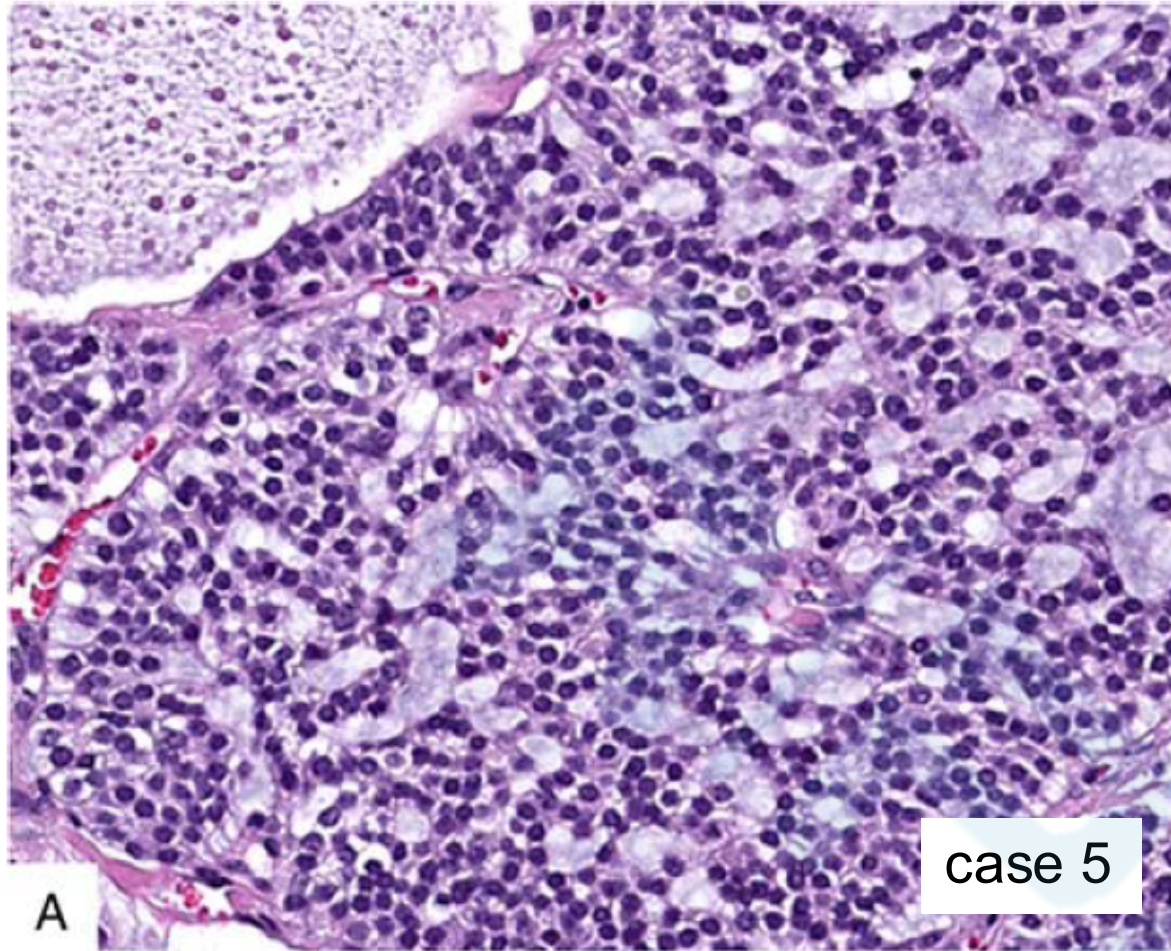
- 一致的上皮样细胞，呈巢状、带状、网状排列，周围有丰富的毛细血管网围绕。2例为管状—筛状结构，或筛状、实性结构混合存在；
- 多数间质纤细，将肿瘤细胞分隔为巢状。2例为黏液样间质；
- 实性生长，1例呈囊性，可见大的、扩张的、形状不规则的血管腔；
- 瘤细胞含少量或中等的胞质，胞浆嗜双色或嗜酸性或透亮，核圆形，均匀一致，染色质均匀，核仁不明显；
- 未见梭形或多形性细胞区域；
- 核分裂较少，1-5个/10HPF，Ki-67约5%；
- 原发部位未见坏死，1例局部复发者可见局灶坏死。

免疫组化：

- 4/6例S-100弥漫强阳性；
- 2/6例S-100阴性者，CD56弥漫阳性（syn、CgA阴性）；
- 角蛋白5例阴性，1例呈单个细胞或小簇状阳性；
- 6例SOX10、EMA、SMA、HMB45、肌上皮标记（p63、calponin、GFAP）阴性；

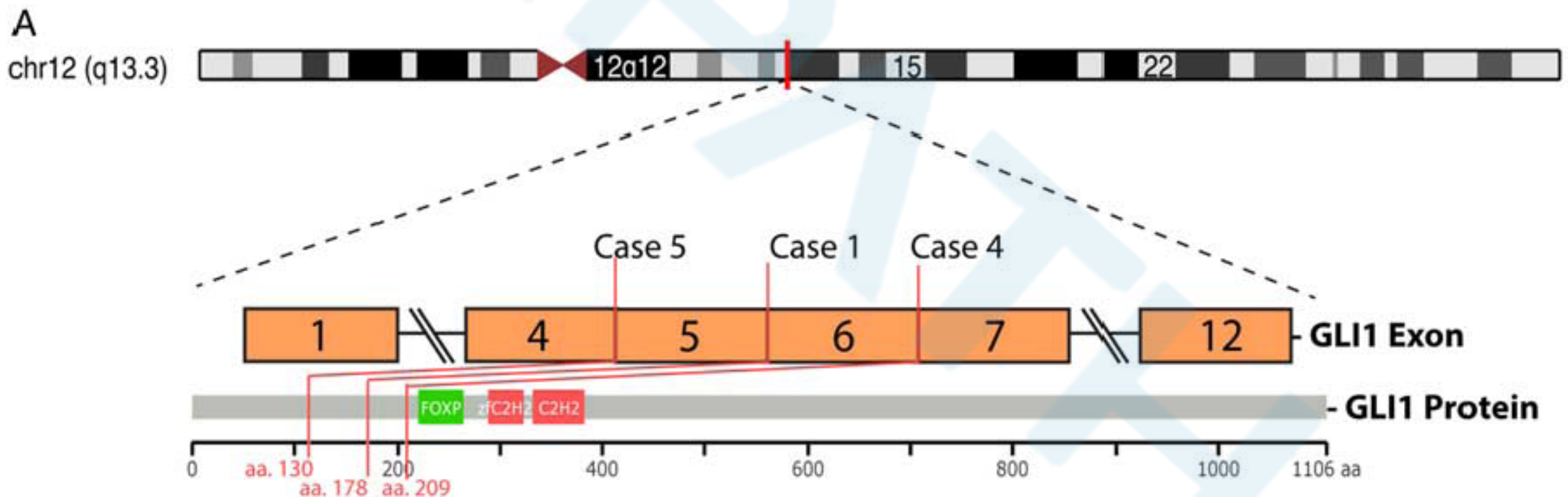






2.分子检测结果：

- 4例定向RNA测序，3例ACTB-GLI1融合，1例PTCH1-GLI1融合；
- GLI1融合外显子分别为：5--12（case#5）、6--12（case #1）、7--12（case #4）；3例均保留GLI1蛋白FOXP卷曲螺旋域和锌指结构域（zf-h2C2和C2H2）；



Case 5 ACTB1 - GLI1

GCCTTTGCCGATCCGCCGCCCGTCCACACCCGCCGCCAG CCCATCTCTGGGATTCCCAGCCCAGATGAATCACCA

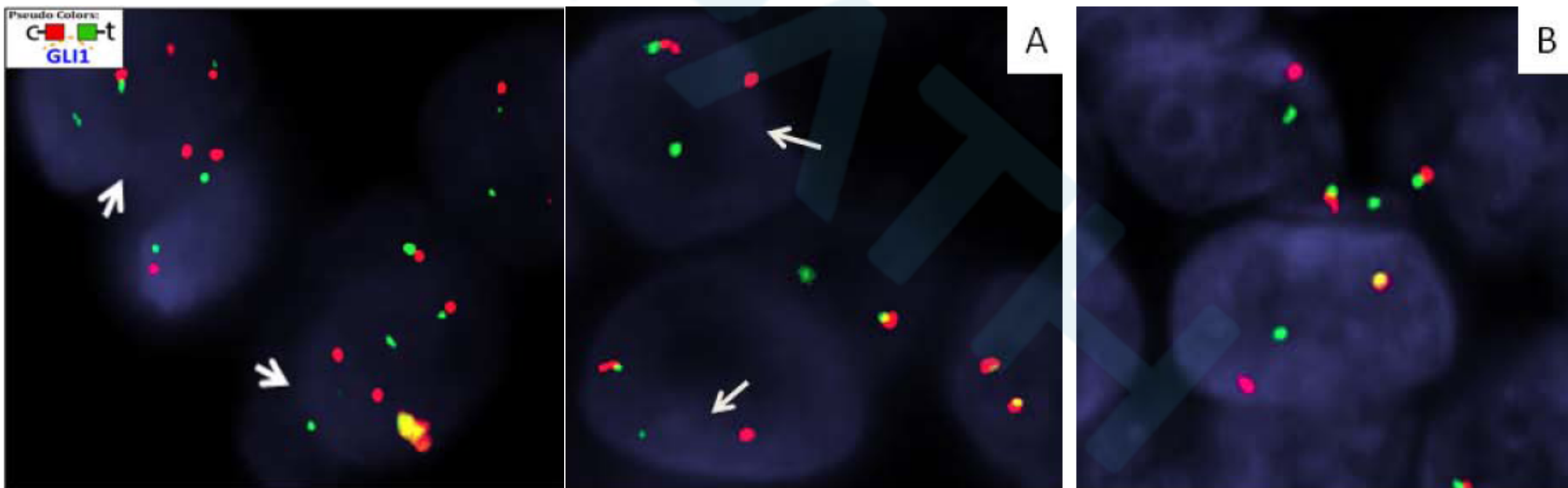
Case 1 ACTB1 - GLI1

CCCCCTGAACCTCAAGGCCAACCGCGAGAAGATGACCCAG CTGAAGTCTGAGCTGGACATGCTGGTTGGCAAGTG

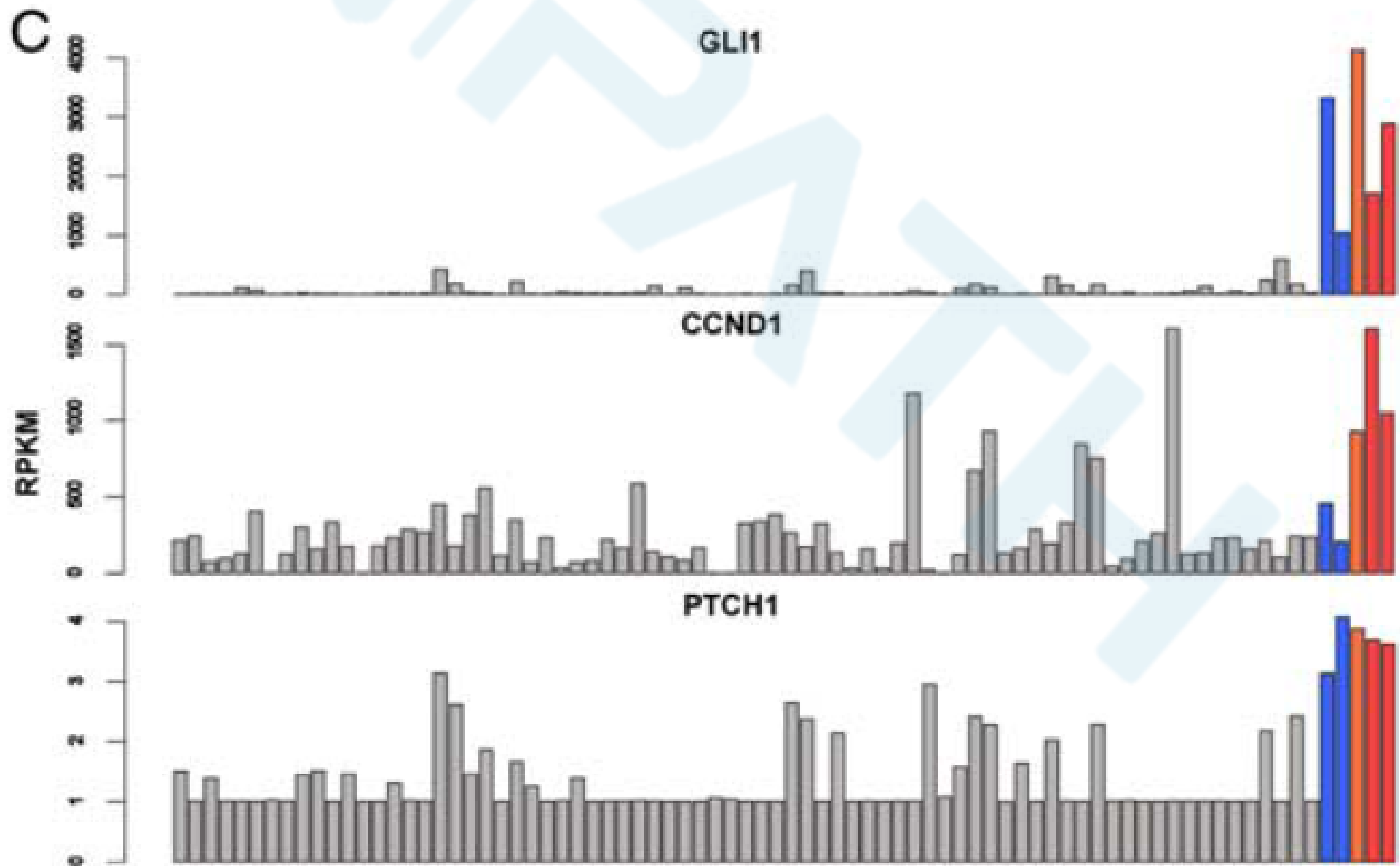
Case 4 PTCH1 - GLI1

TCGGCACCCGCGCTCCGAGCAGGGGTTGACGGCCGGCTATG GATCCCCTGTTGGGGATGCTGGATGGGCGGGAGG

- FISH（分离探针）显示GLI1、ACTB、PTCH1断裂；
- 1例ACTB-GLI1融合(case 6)；
- 1例MALAT1-GLI1融合(case 2)；



2 ACTB-GLI1 (red , cases 1 and 5) ; 1 PTCH1-GLI1 (orange , case 4) ;
2 unrelated soft tissue tumors with 12q13-15 regional amplification ,
including GLI1 (blue) ;
other soft tissue tumors (gray) ;



3.GLI1基因改变与肿瘤转移

- 3例获得随访资料，均有淋巴结转移，其中1例伴肺转移；随访时间21--80个月，均带病生存，中位随访时间50个月。

TABLE 1. Clinicopathologic and Molecular Findings of *GLI1* Fusion-positive Mesenchymal Tumors

Case #	Age (y)/Sex	Site	IHC	Fusion	FU
1	20/M	Thigh	S100 (+)	<i>ACTB-GLI1</i> *	Lost FU
2	16/M	C2 spine with spinal canal extension	S100 (+)	<i>MALAT1-GLI1</i> †	Recent case
3	30/F	Foot (1.5 cm)	S100 (+) CD56 (+)	<i>ACTB-GLI1</i> *	LR* <u>Inguinal LN</u> met 21 mo AWD
4	34/F	Submandibular ST/neck	S100 (+)	<i>PTCH1-GLI1</i> *	LR, <u>met</u> to <u>LN</u> and <u>lung</u> AWD 80 mo
5	79/F	RP	All IHC tested neg	<i>ACTB-GLI1</i> *	<u>Inguinal LN</u> mets
6	38/F	Chest wall (skeletal muscle)	CK (F+)	<i>ACTB-GLI1</i> †	Recent case

*Targeted RNA sequencing.

†FISH.

AWD indicates alive with disease; F, female; , F+, focally positive; FU; follow-up; LN, lymph nodes; M, male; met, metastasis; neg, negative; +, positive; RP, retroperitoneum; ST, soft tissue.

讨论

- 本组6例病例多发生在软组织，年龄范围广；
- 一致的上皮样细胞排列成巢状，被纤细的间质和毛细血管网分隔，类似于周细胞瘤或血管球瘤；部分呈束状、筛状或网状结构，伴有黏液样基质，类似于肌上皮肿瘤；
- 4例S100弥漫强阳性；1例S100阴性而CD56弥漫阳性、角蛋白单个细胞或小簇状阳性；1例S100阴性，仅VIM阳性；
- 6例 actin 均阴性；

- 有1例曾诊断为上皮样神经鞘瘤，后因转移至局部淋巴结改为S100阳性的恶性肿瘤；
- 3例曾诊断为肌上皮癌；
- 1例曾诊断为异常的周细胞瘤；
- 3例发生淋巴结转移，其中1例伴肺转移；
- 可获得随访资料者均带病生存，中位随访时间50个月；
- 预后与传统的周细胞肿瘤大不相同；

结论

- 本文报道了一组与GLI1基因融合相关的恶性间叶组织肿瘤，与以往相比，
- 年龄范围更广，不限于青少年；
- 发生部位不同，多见于软组织，偶见于骨；
- 形态不同，表现为上皮样细胞呈巢状排列，可见丰富的毛细血管网，梭形细胞区域少见或缺乏；
- 免疫表型不同，通常S100强阳性，而actin阴性；
- 预后不同，可发生淋巴结和远处转移；
- 更提示一种新的病理实体，可能是ACTB/MALAT1/PTCH1-GLI1融合性肿瘤谱系的扩展，诊断时应予以区别，注明“**伴有GLI1融合的恶性上皮样肿瘤**”；
- 对临床治疗的提示：可能对SHH通路阻断剂敏感。

*Thank
You!*

