

43例RELA基因融合型幕上 室管膜瘤的形态学、免疫组织化学 和分子遗传学研究

汇报人：刘显妮

指导教授：徐玉乔

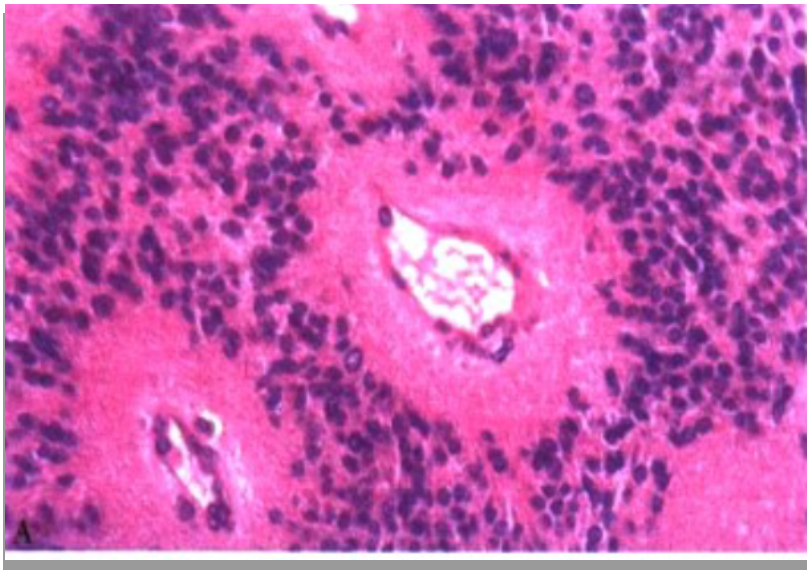
2020-01-06

室管膜瘤 (ependymoma)

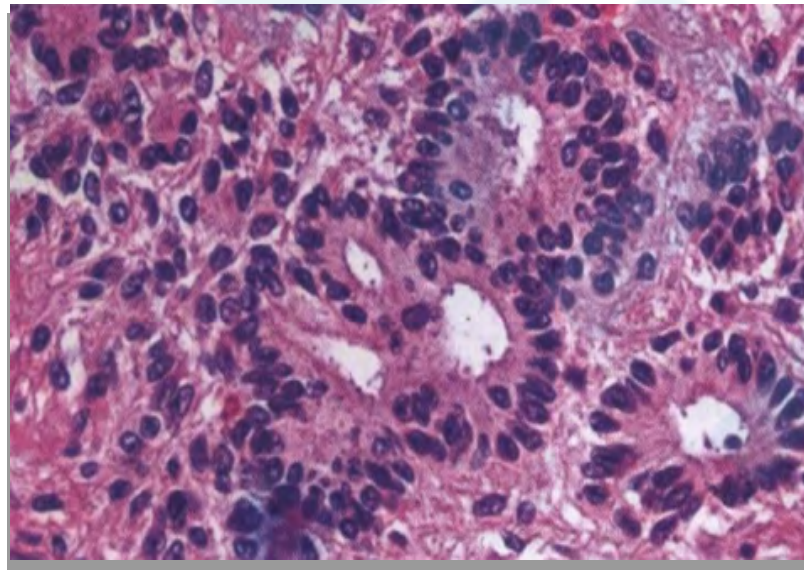
- 一组起源于脑室或脊髓中央导水管室管膜细胞的恶性肿瘤。可发生于任何年龄段（出生到81岁），好发于儿童和年轻人，形态学改变和生物学行为表现不一。
- 肿瘤常位于脑室系统和脊髓内，其次是大脑半球：60%后颅窝，30%幕上，10%位于脊髓内；**WHO II级**
- 由肿瘤性室管膜细胞构成，界限清楚，大小均匀一致。

室管膜瘤

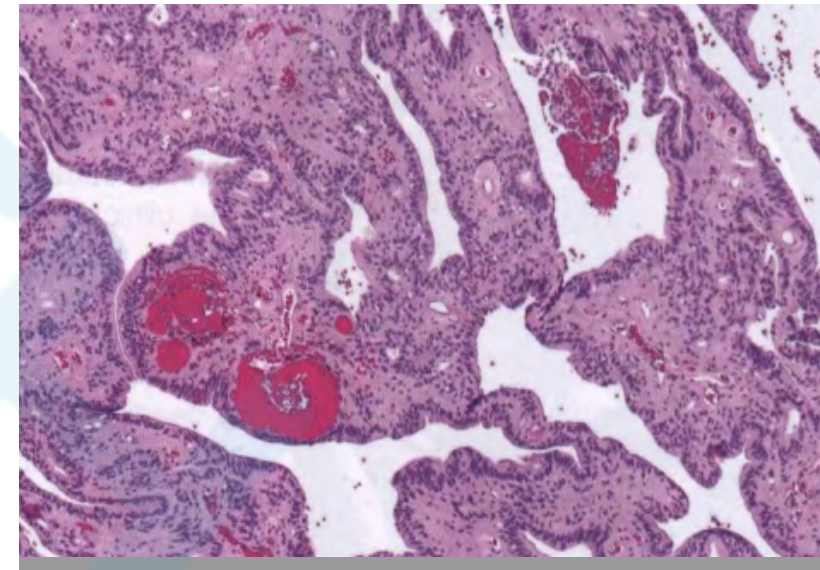
- 特征性的组织学形态：血管周围假菊形团 (pseudorosettes) 和 室管膜菊形团 (true ependymal rosettes)，室管膜腔隙
- 退行性改变（粘液变性、肿瘤内出血、钙化等）



A. 血管周围假菊形团



B. 室管膜菊形团



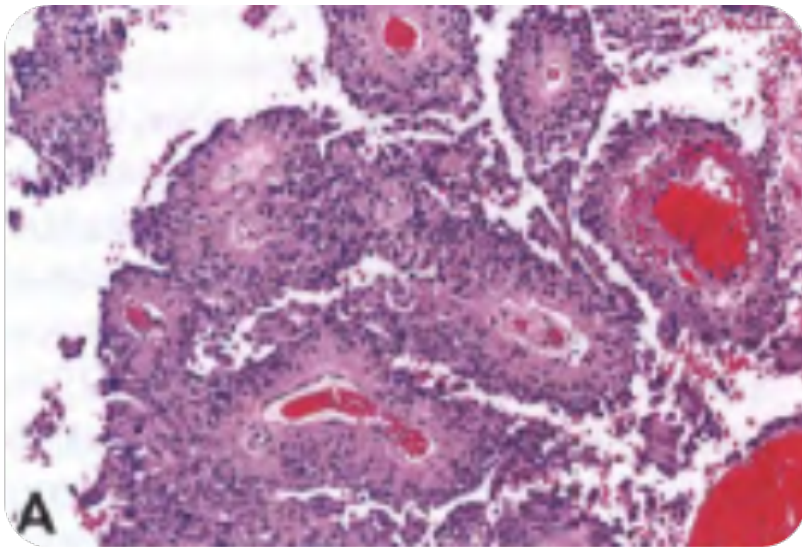
C. 室管膜腔隙

室管膜瘤

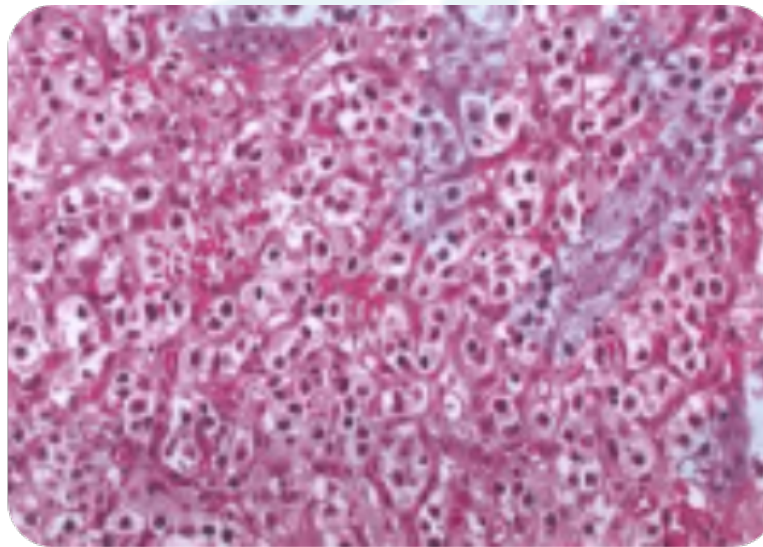
- 组织学分型：乳头型室管膜瘤

透明细胞型室管膜瘤

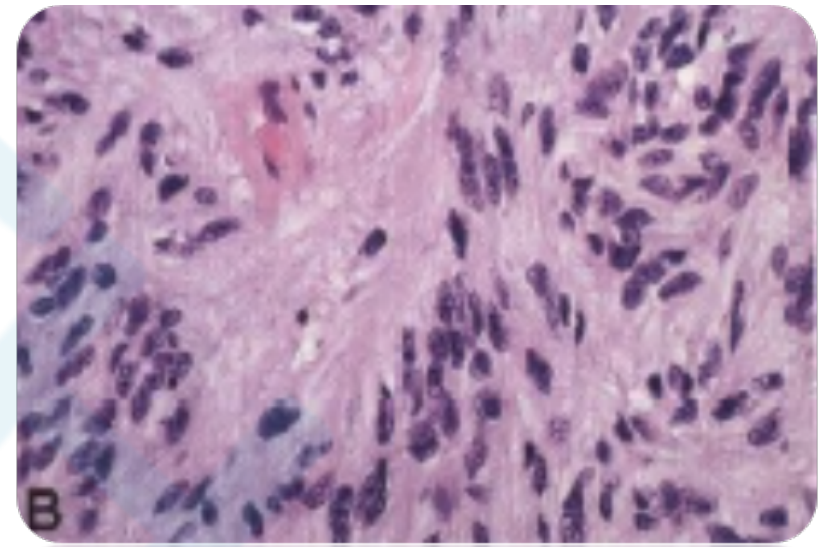
伸长型室管膜瘤



乳头型



透明细胞型



伸长型

室管膜瘤

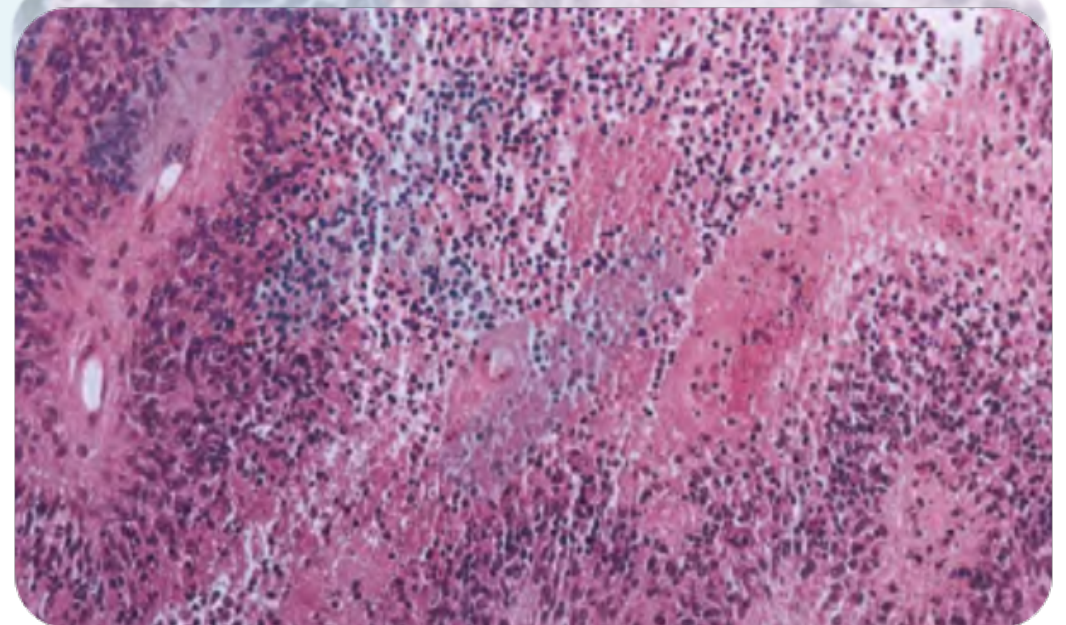
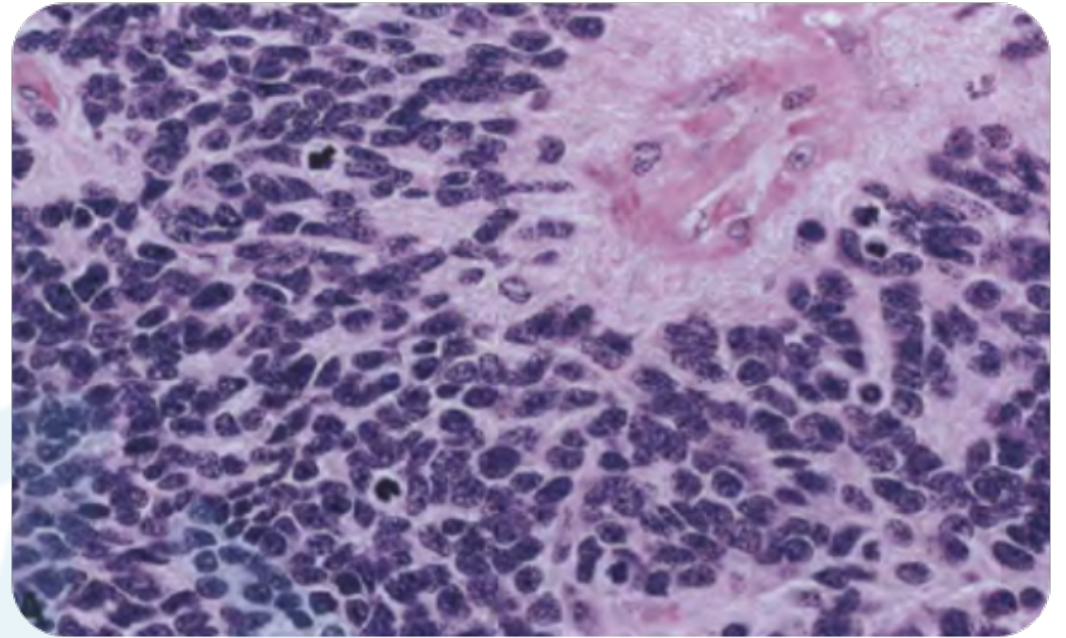
• 间变型室管膜瘤：

——细胞密度增高

——核分裂象增多

——微血管增生

——坏死



C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma.

Parker M¹, Mohankumar KM², Punchihewa C³, Weinlich R⁴, Dalton JD⁵, Li Y⁶, Lee R⁷, Tatevossian RG⁵, Phoenix TN⁸, Thiruvengadam R⁸, White E⁸, Tang B⁵, Orisme W⁵, Gupta K⁷, Rusch M⁹, Chen X⁹, Li Y¹⁰, Nagahawatte P⁹, Hedlund E⁹, Finkelstein D⁹, Wu G⁹, Shurtleff S⁷, Easton J⁵, Boggs K¹¹, Yergeau D¹¹, Vadodaria B¹¹, Mulder HL¹¹, Beckford J, Gupta P⁹, Huether R¹², Ma J¹¹, Song G¹¹, Gajjar A¹³, Merchant T¹⁴, Boop F¹⁵, Smith AA¹⁶, Ding L¹⁷, Lu C¹⁸, Ochoa K¹⁷, Zhao D⁶, Fulton RS¹⁸, Fulton LL¹⁷, Mardis ER¹⁹, Wilson RK¹⁹, Downing JR⁵, Green DR²⁰, Zhang J⁶, Ellison DW⁵, Gilbertson RJ²¹.

+ Author information

Erratum in

Nature. 2014 Apr 24;508(7497):554. Beckford, Jared [corrected to Beckford, Jared].

- **RELA融合基因阳性室管膜瘤的主要分子特征：染色体11q13.1碎裂重排形成C11orf95-RELA融合基因，是幕上室管膜瘤在基因学和表观遗传学研究中的第一个驱动基因**
- **研究指出，70%幕上室管膜瘤的年轻患者均携带有RELA基因变异，导致融合基因形成，激活NF- κ B信号通路，驱动肿瘤形成。**

C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma.

Parker M¹, Mohankumar KM², Punchihewa C³, Weinlich R⁴, Dalton JD⁵, Li Y⁶, Lee R⁷, Tatevossian RG⁵, Phoenix TN⁸, Thiruvengadam R⁸, White E⁸, Tang B⁵, Orisme W⁵, Gupta K⁷, Rusch M⁹, Chen X⁹, Li Y¹⁰, Nagahawatte P⁹, Hedlund E⁹, Finkelstein D⁹, Wu G⁹, Shurtleff S⁷, Easton J⁵, Boggs K¹¹, Yergeau D¹¹, Vadodaria B¹¹, Mulder HL¹¹, Beckford J, Gupta P⁹, Huether R¹², Ma J¹¹, Song G¹¹, Gajjar A¹³, Merchant T¹⁴, Boop F¹⁵, Smith AA¹⁶, Ding L¹⁷, Lu C¹⁸, Ochoa K¹⁷, Zhao D⁶, Fulton RS¹⁸, Fulton LL¹⁷, Mardis ER¹⁹, Wilson RK¹⁹, Downing JR⁵, Green DR²⁰, Zhang J⁶, Ellison DW⁵, Gilbertson RJ²¹.

+ Author information

Erratum in

Nature. 2014 Apr 24;508(7497):554. Beckford, Jared [corrected to Beckford, Jared].

- **RELA基因融合型室管膜瘤肿瘤细胞会过表达L1CAM 和 CCND1 (CyclinD1)，WHO推荐应用L1CAM免疫组化染色作为RELA融合基因的替代标志物。**
- **L1CAM是一种神经细胞黏附分子，在其他神经系统肿瘤中亦可表达，因此推荐使用FISH方法进一步检测融合基因。**

目的

脑幕上室管膜瘤（STEEs）是相对罕见的室管膜瘤，其病理和遗传特征知之甚少。本文研究了43例STEEs患者的临床特征、肿瘤组织学，免疫组化、分子特征以便提供有关该肿瘤的更多详细信息。

材料和方法

1.患者资料:

本文研究了43例STEEs 患者资料。这些病例是从2009年9月至2018年12月在中国首都医科大学宣武医院病理科的内部和会诊档案中收集的。患者的年龄为1至61岁（中位数为14岁）。

2.免疫组织化学:

主要抗体如下: p65, L1CAM, CCND1 (cyclin D1), EMA, D2-40, GFAP, p53, Ki-67 (MIB-1)。还包括一些阴性对照的抗体。

3.FISH检测: 使用RELA分离探针 (RELA [11q13], 广州市LBP医药科技有限公司) 进行FISH双色检测判定是否存在RELA基因重排。

4.数据和统计分析:

使用Kaplan-Meier(KM)法绘制生存曲线, 使用Cox回归分析对两组生存曲线进行比较。

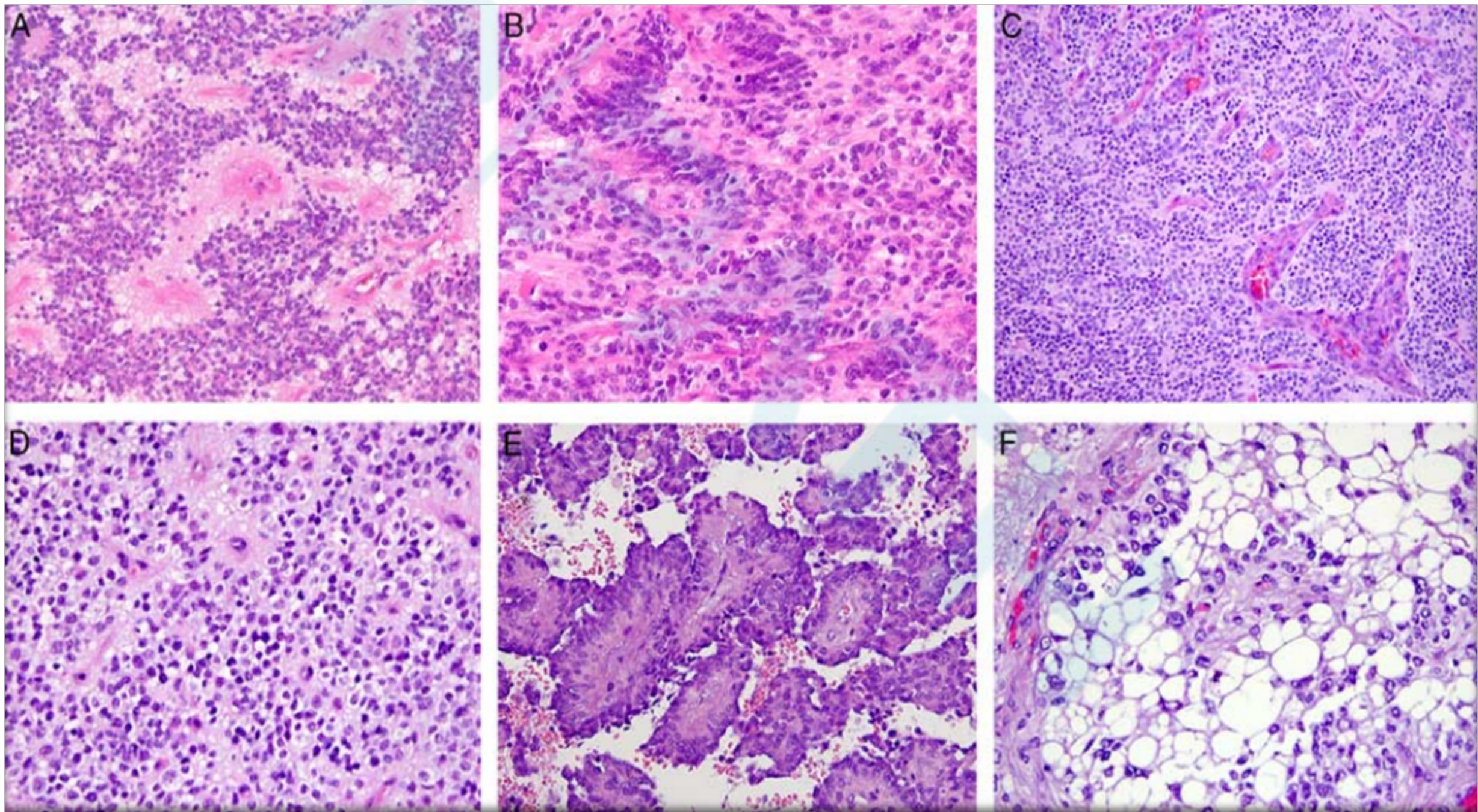
结果

1.STEE患者的临床特征:

		N (%)		
Characteristics		Total	RELA Fusion	RELA Wild-Type
Number		43	28(65.1)	15(34.9)
Age at diagnosis				
Median(y)	1	1. 在43例STEEs中，RELA融合阳性病例28例，野生型15例。		
Mean±SD	2			
≤18y	2			
>18y		20(46.5)	13(30.2)	7(16.3)
Sex				
Male		2. 在43位患者中，儿童23例，成人20例。RELA融合阳性及野生型病例中，成人与儿童病例数各占一半。		
Female				
Location				
Frontal		3. 在43位患者中，男性20例，女性23例。RELA融合阳性病例各占一半，野生型		
Parieta				
Temporal		9(20.9)	4	4
Occipital		3(7.0)	3	3
Multilobar		18(41.9)		
Extent of resation				
Gross total resection		35(81.4)	5. 43份病例中，肿瘤全切除的有35例，次全切除(STR)的病例有8例。	
STR		8(18.6)		
			7(16.3)	1(2.3)

结果

2. STEE患者的组织学特征:



结果

2. STEE患者的组织学特征:

Characteristics	Total
Number	43

Histology			
Clear cell exendymoma	14(32.6)	11(25.6)	3(7.0)

Classic ependymoma	24(55.8)
Papillary ependymoma	4(9.3)
Others	1(2.3)

2. 所有的病例：间变性室管膜瘤（WHO III级）比室管膜瘤（WHO II级）更为常见（分别为**76.7%**和**23.3%**），与RELA野生型相比，RELA融合阳性肿瘤中透明细胞型和间变型室管膜瘤出现机率更高（分别为**25.6%vs. 7%**和**58.1% vs. 18.6%**）。

1. 所有的病例：有24例（**55.8%**）表现为典型的室管膜瘤，有14例（**32.6%**）为透明细胞型室管膜瘤，4例（**9.3%**）为乳头状室管膜瘤，1例（**2.3%**）表现为脂肪化生性室管膜瘤。

Histologic grade			
Grade II	10(23.3)	3(7)	7(16.3)
Grade III	33(76.7)	25(58.1)	8(18.6)

结果

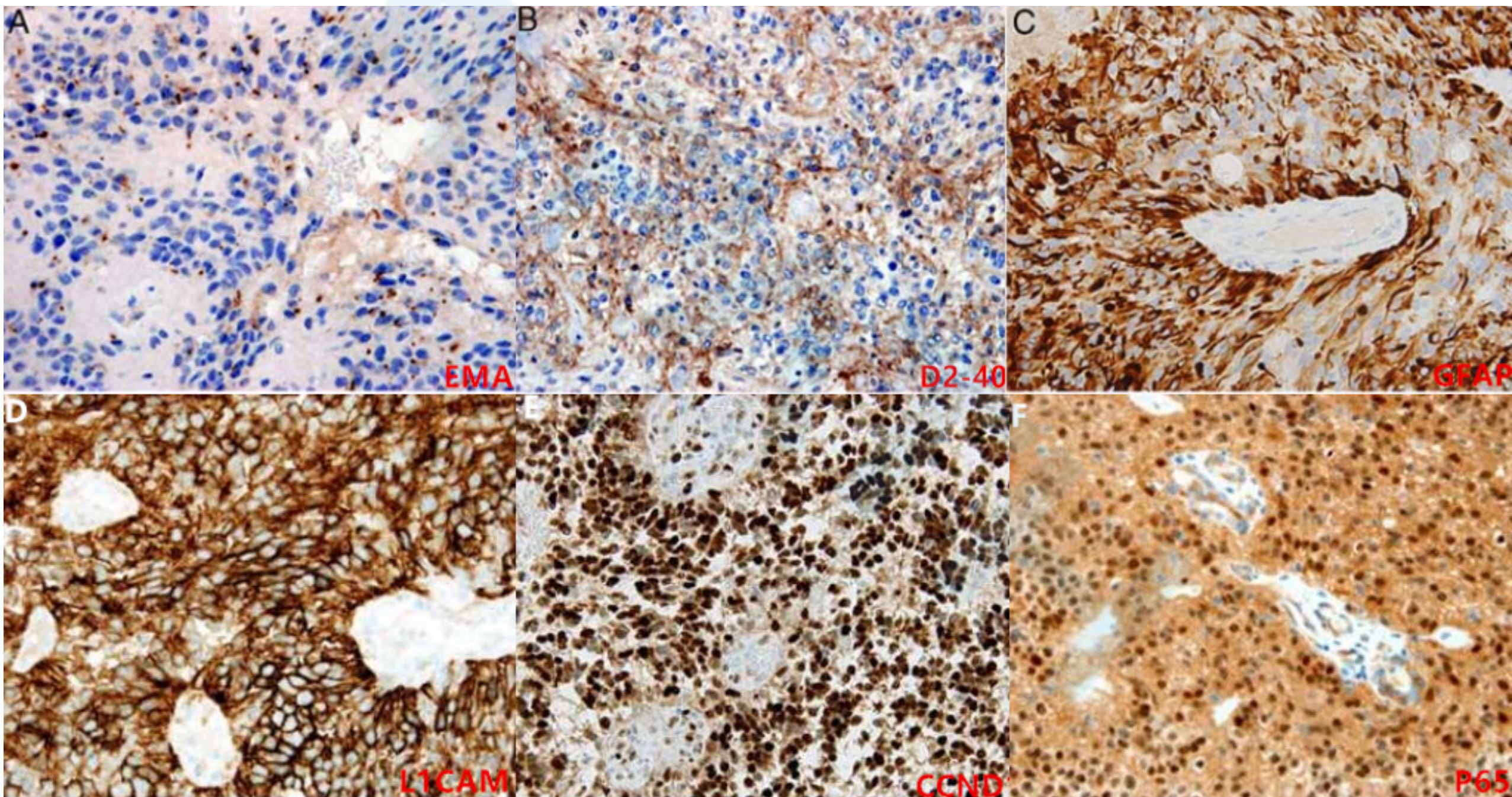
3. STEE患者免疫组化特征:

Protein expression			
p65	24(55.8)	23(53.5)	1(2.3)
LICAM	24(55.8)	23(53.5)	1(2.3)
CCNDI	26(60.5)	21(48.8)	5(11.6)
p53 overexpression	17(39.5)	11(25.6)	6(14.0)

所有的病例中：P65及L1CAM阳性表达数均为24例（占比55.8%）其中RELA融合阳性病例数有23例，（占比53.5%）；CCND1阳性表达数为26例（占比60.5%），其中RELA融合阳性病例数有21例，（占比48.8%）；P53过表达为17例（占比39.5%），其中RELA融合阳性病例数有11例，（占比25.6%）。

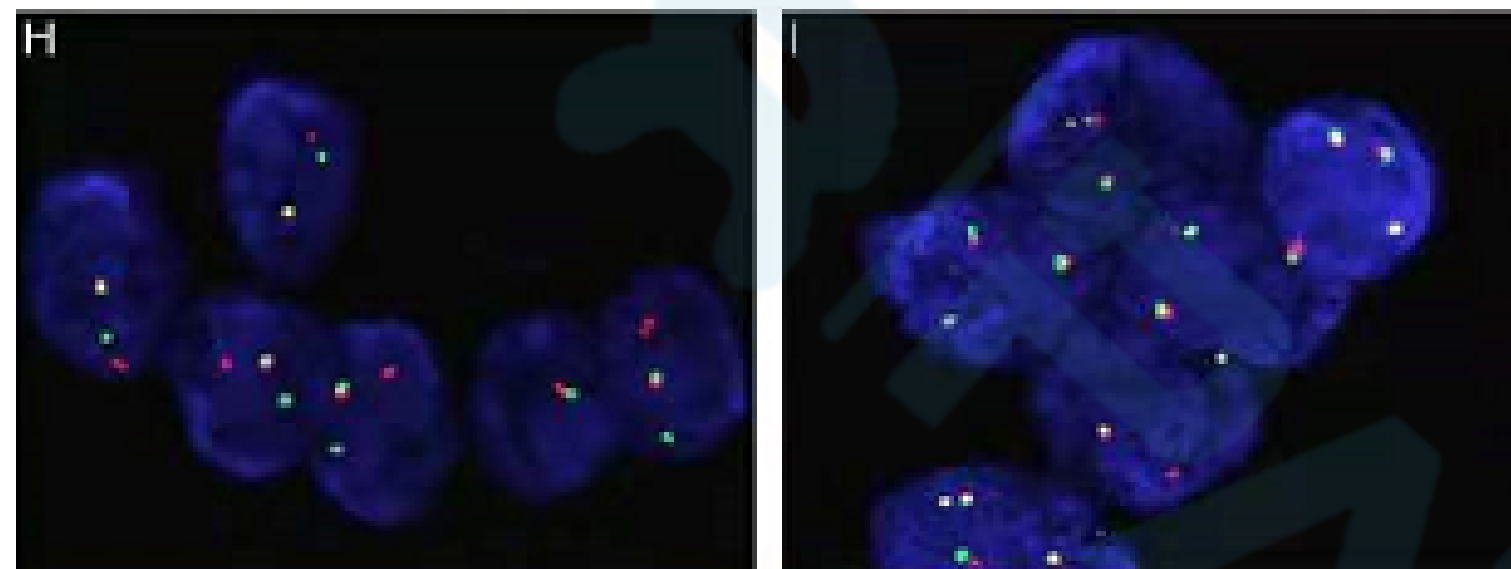
结果

3. STEE患者的免疫组化特征：



结果

4.FISH分析:

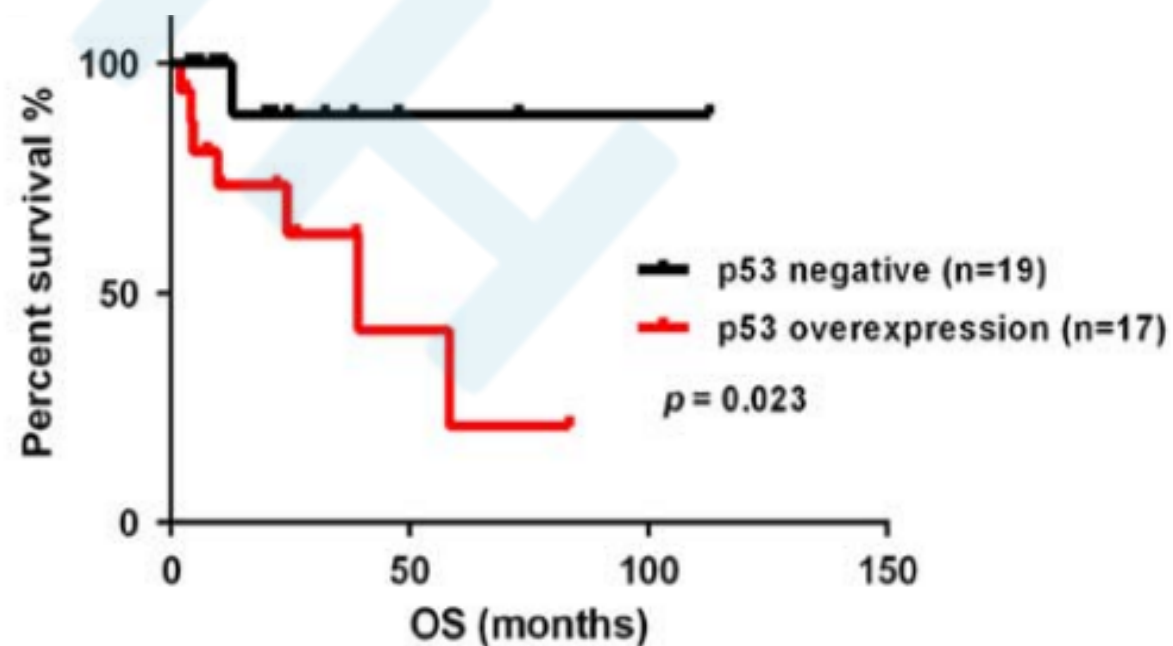
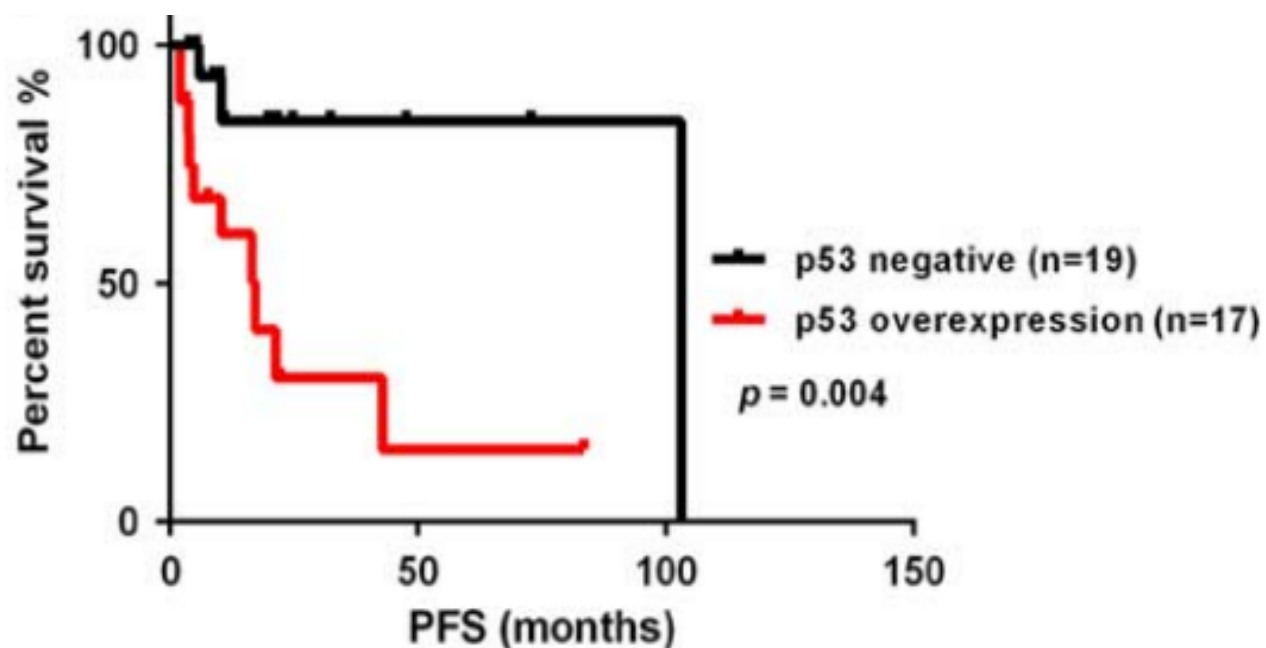
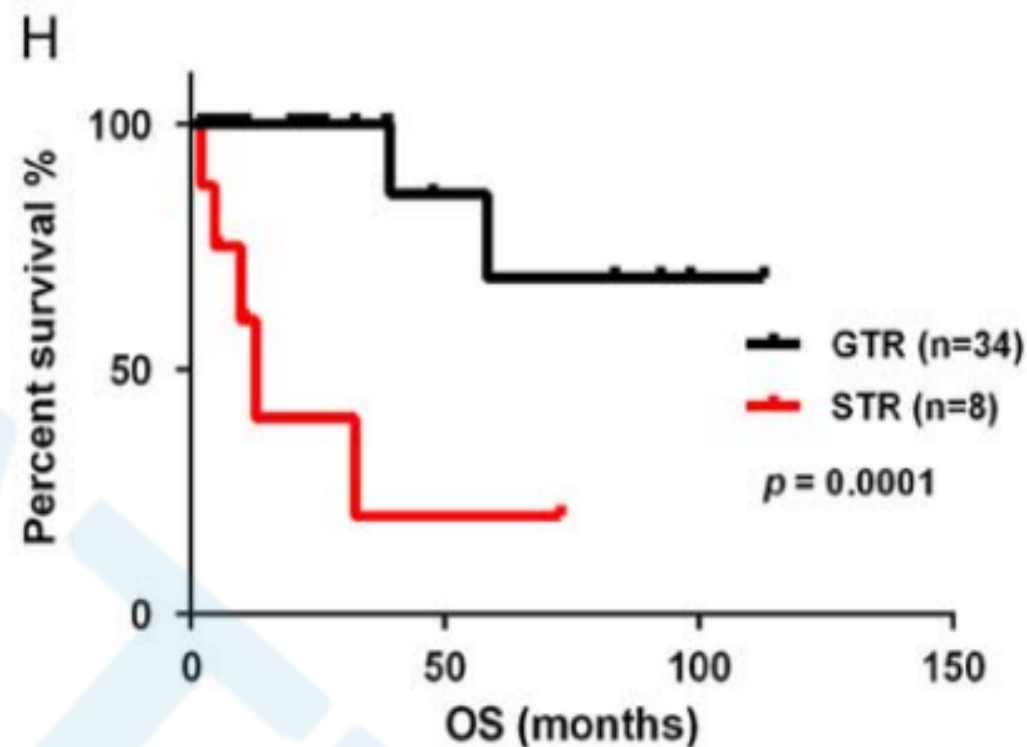
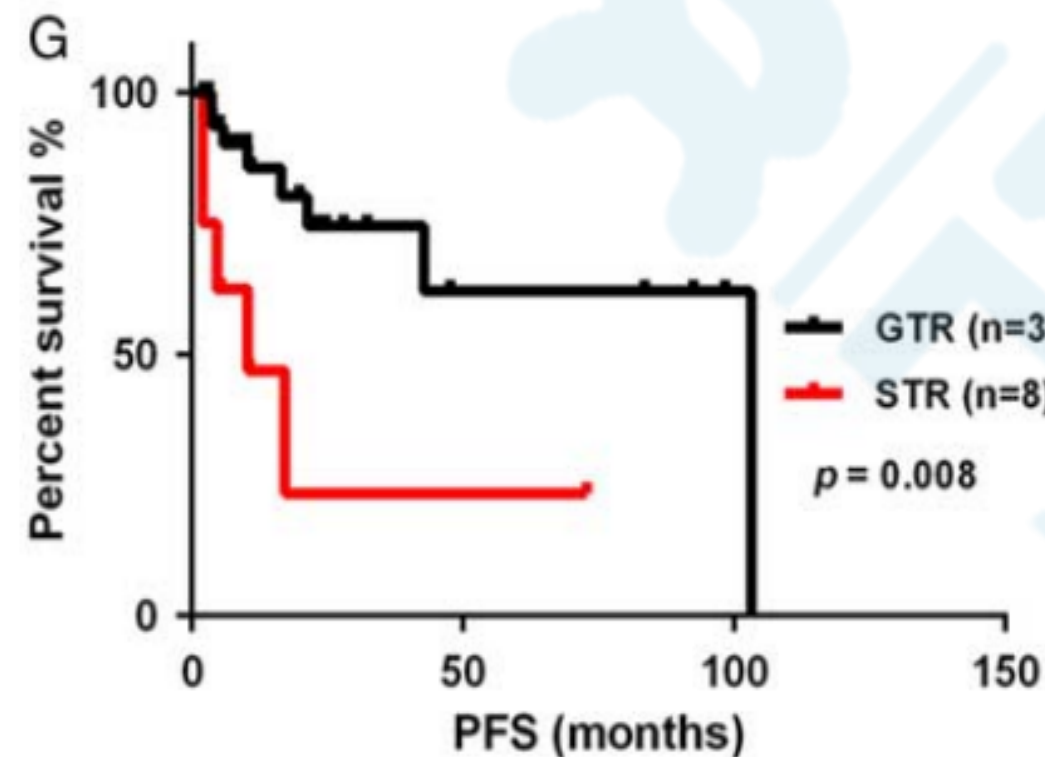


**RELA基因融合病例中，25
(25/28) 例(89.3%)为间变性室
管膜瘤。此外，有17例不仅呈
RELA融合阳性，且伴有11q获得。**

Characteristics	N (%)		
	Total	RELA Fusion	RELA Wild-Type
Number	43	28(65.1)	15(34.9)
Age at diagnosis			
≤18y	23(53.5)	15(34.9)	8(18.6)
>18y	20(46.5)	13(30.2)	7(16.3)
Histology			
Clear cell ependymoma	14(32.6)	11(25.6)	3(7.0)
Classic ependymoma	24(55.8)	15(34.9)	9(20.9)
Papillary ependymoma	4(9.3)	1(2.3)	3(7)
Others	1(2.3)	1(2.3)	0
Histologic grade			
Grade II	10(23.3)	3(7)	7(16.3)
Grade III	33(76.7)	25(58.1)	8(18.6)

结果

5-1: K-M法分析PFS和OS的影响因素



结果

5-2：单因素及多因素COX回归分析

	Univariate			Multivariate		
Variables	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Histologic grade	53.57	0.365-7871.8	0.118	2.492	1.197-5.190	0.960
Extent of resection	0.213	0.064-0.710	0.012	0.228	0.058-0.888	0.033
RELA fusion	0.119	0.015-0.945	0.044	0.907	0.101-8.133	0.930
P53 overexpression	6.728	1.471-30.776	0.014	8.531	1.067-68.187	0.043

COX回归分析，发现：手术切除范围、P53过表达均对预后有显著性影响。而RELA基因变异本身可能并不是一个影响预后的独立性因素。

结果

6.本文的数据还显示：放疗联合化疗或单纯放疗不能显著延长STEE患者的PFS和OS（P值分别为= 0.213和0.647）

讨论

1. 本文43例STEEs，在RELA融合阳性室管膜瘤患者中，几乎一半是成年人（13/28），而89.3%（25/28）的病例是间变性室管膜瘤，这表明在成年人的STEEs也有必要进行RELA基因融合变异的检测。

讨论

2.使用IHC检测了p65、L1CAM和CCND1蛋白的表达，并进行了RELA基因融合状态预测：

项目	敏感性	特异性	准确性
P65	85.2%	93.3%	88.1%
L1CAM	85.2%	93.3%	88.1%
CCND1	81.5%	60%	73.8%
P65+L1CAM	--	--	92.9%

RELA基因融合阳性的STEEs常与p65 (85. 2%)、L1CAM (85. 2%) 和CCND1 (81. 5%) 表达相关。当p65和L1CAM联合表达时，RELA基因融合状态预测的准确性更高。

讨论

3.本研究中，发现RELA融合、组织分级、切除范围和p53过表达是幕上室管膜瘤的主要预后因素。但是，RELA基因融合可能并不是PFS的独立预测因素。

4.之前有一些研究建议应当对WHO III级肿瘤患者或次全切患者进行放疗，但是本文的研究表明，放疗联合化疗或仅放疗本身并不能显著延长STEE患者的PFS和OS。

结论

1. 43例STEEs患者中，RELA基因融合阳性占到65.1%，其中几乎一半是成年人，四分之三以上为间变性室管膜瘤。
- 2.发现同时使用p65和L1CAM进行免疫组化染色对于RELA基因融合型STEE诊断具有潜在价值。
- 3.RELA基因融合、组织分级、p53过表达和切除范围被证实为预后因素。
- 4.术后放疗和化疗并未显著延长STEE患者的PFS和OS。

谢谢聆听！