

Nuclear NR4A3 Immunostaining Is a Specific and Sensitive Novel Marker for Acinic Cell Carcinoma of the Salivary Glands

汇报人：杨巧





涎腺腺泡细胞癌Ac i CC

- 定义：一种有腺泡特征的恶性涎腺肿瘤
 - ICD-O：8550/3
 - 流行病学：平均年龄50岁，男女比例1:1.5，35%患者年龄>60岁，4%<20岁，AciCC在儿童恶性涎腺肿瘤中居第二位
 - 部位：90-95%发生于腮腺
 - 临床特征：缓慢生长、孤立的活动性包块，有些为多结节累及皮肤，1/3患者有疼痛，5-10%有面神经麻痹
- 



- 大体检查：通常为孤立性结节，偶尔呈囊性

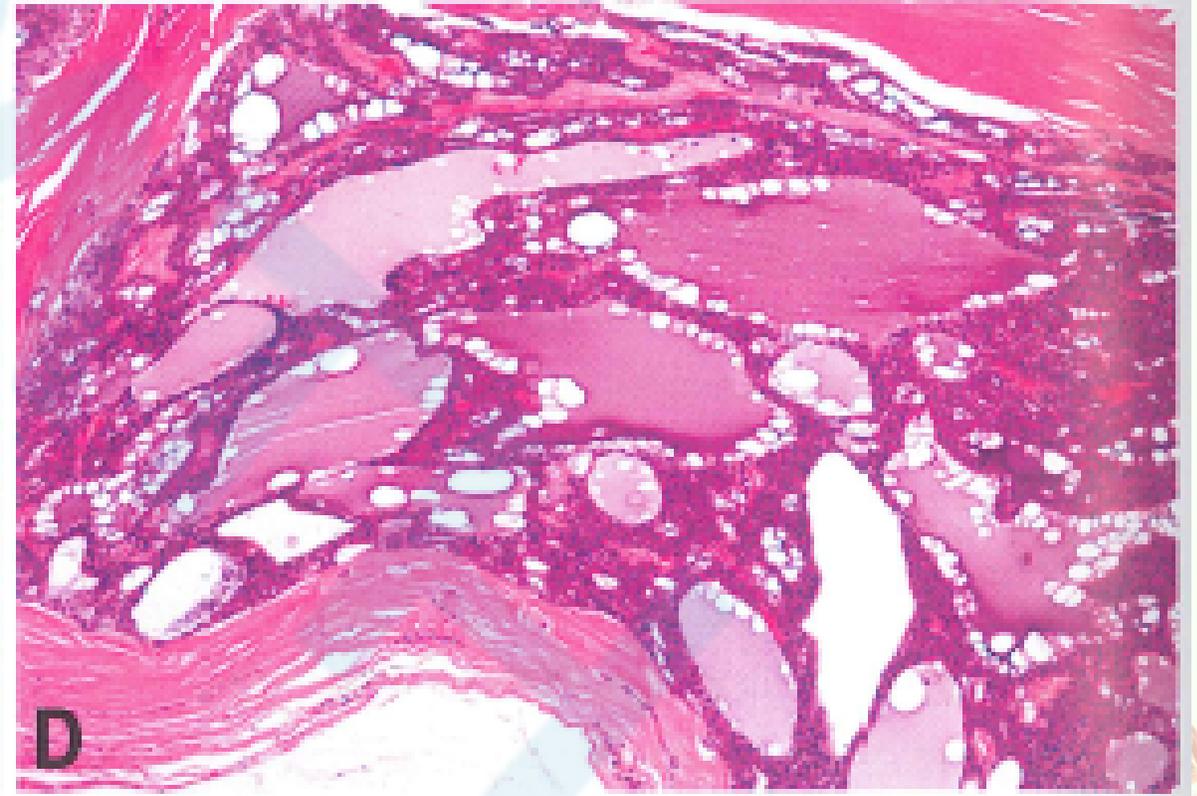
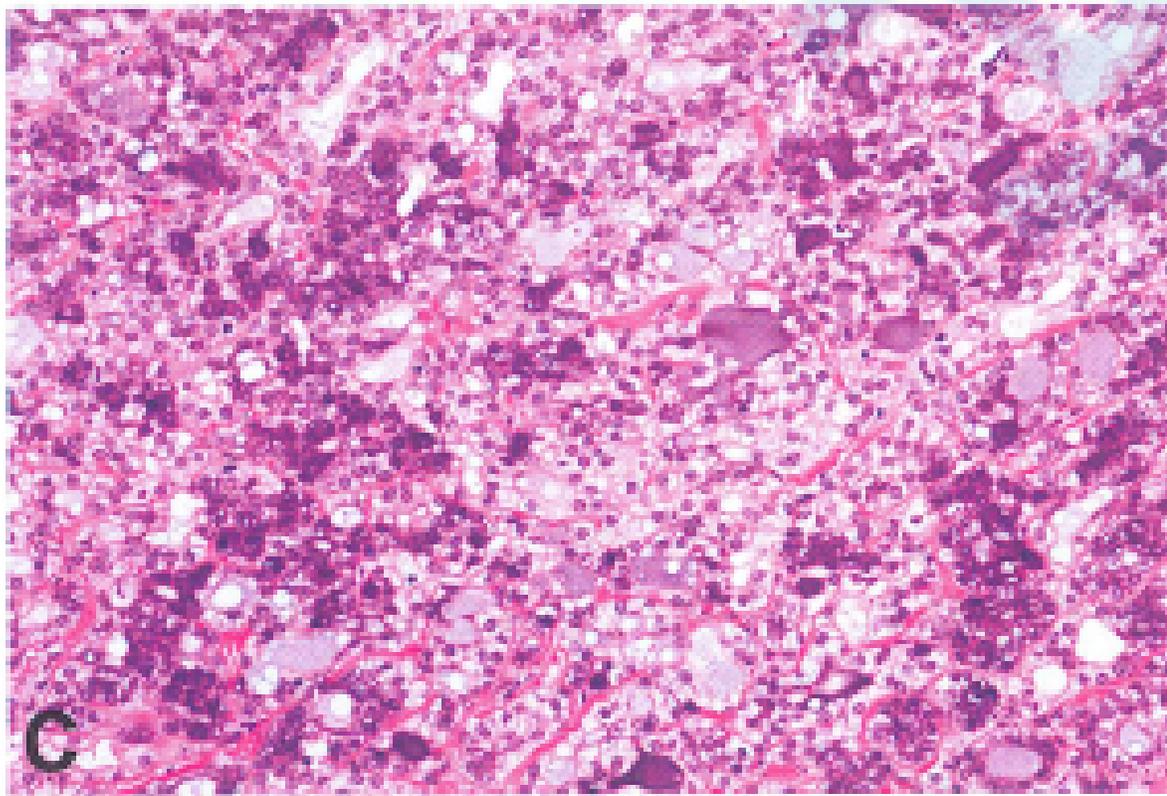
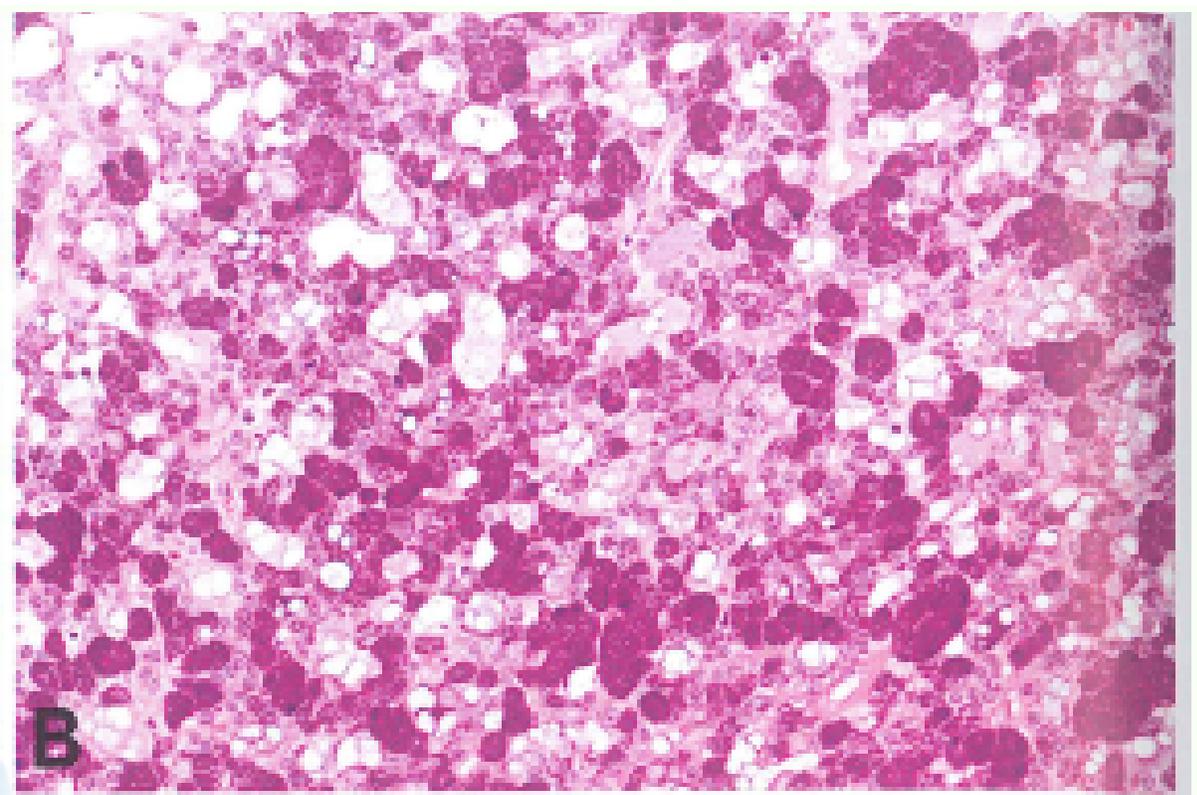
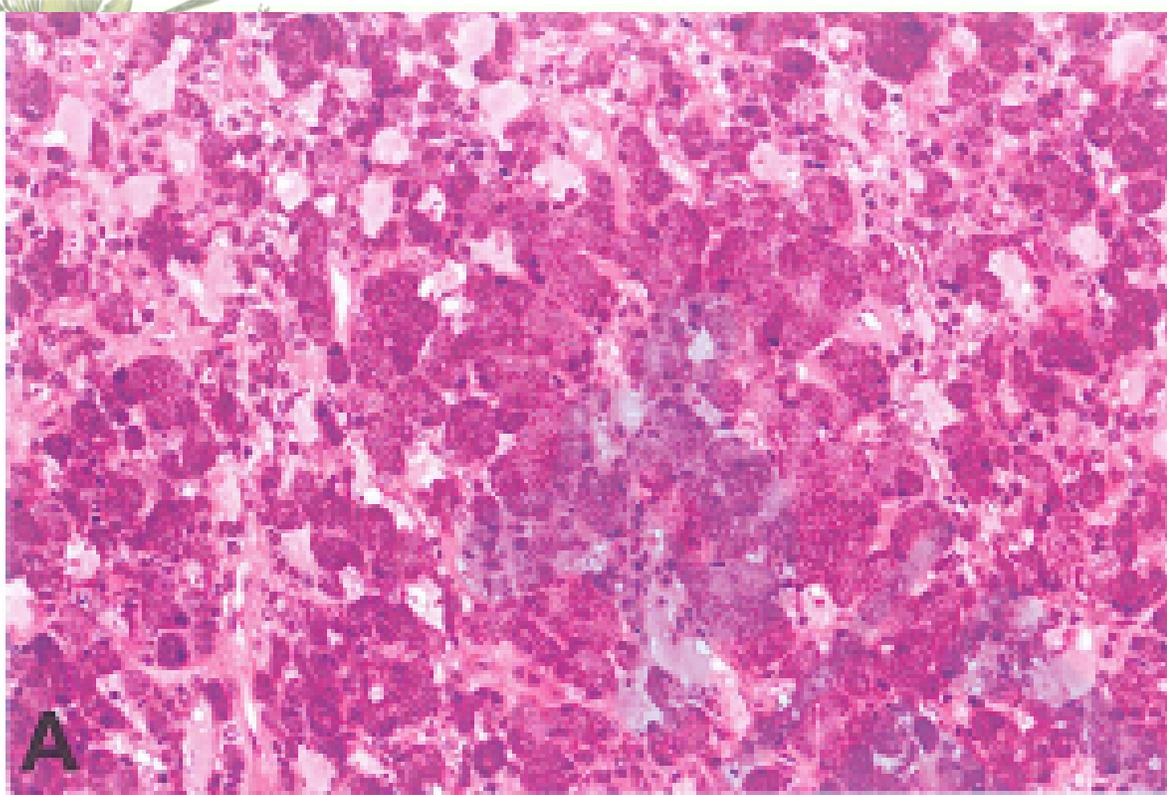
- 组织学：

- a. 腺泡、导管细胞呈空泡样、透明样、嗜酸性或鞋钉样，形成实性、微囊性或滤泡样结构

- b. 腺泡细胞体积大多形性，胞浆内有嗜碱性颗粒（PAS阳性），细胞核圆形，核分裂少见

- c. 间质可见大量淋巴细胞





A: 浆液性腺泡细胞型AciCC; B: 微囊型: 浆液性腺泡细胞型伴空泡、微囊形成
C: 浆液性腺泡细胞型伴透明细胞; D: 滤泡型AciCC

- IHC: DOG1、SOX10腺泡细胞和导管细胞阳性
- 预后：可转移至颈部淋巴结及肺，但预后较好，20年生存率达90%

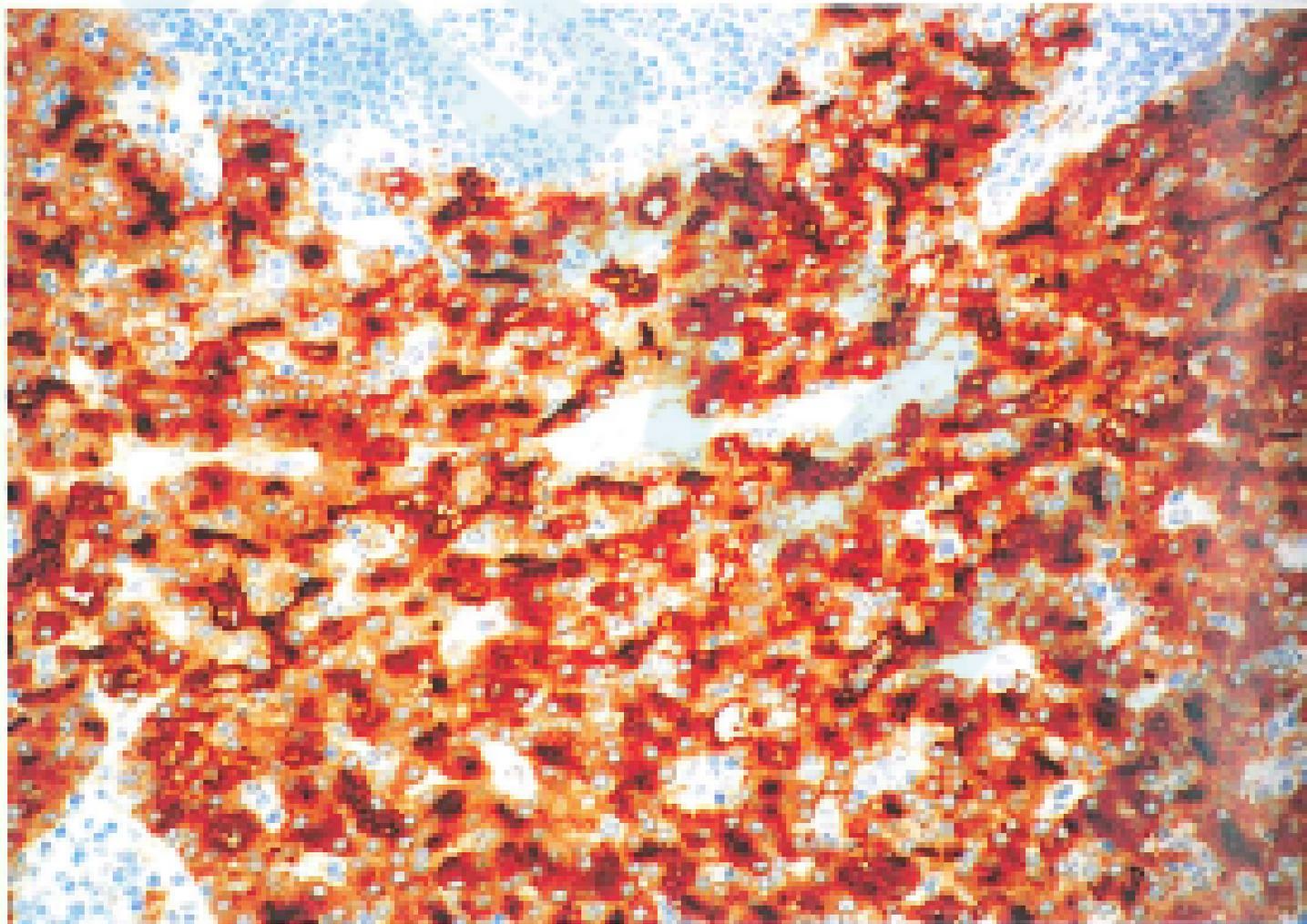


Fig. 7.08 Acinic cell carcinoma. DOG1 stains most acinic cell carcinomas.

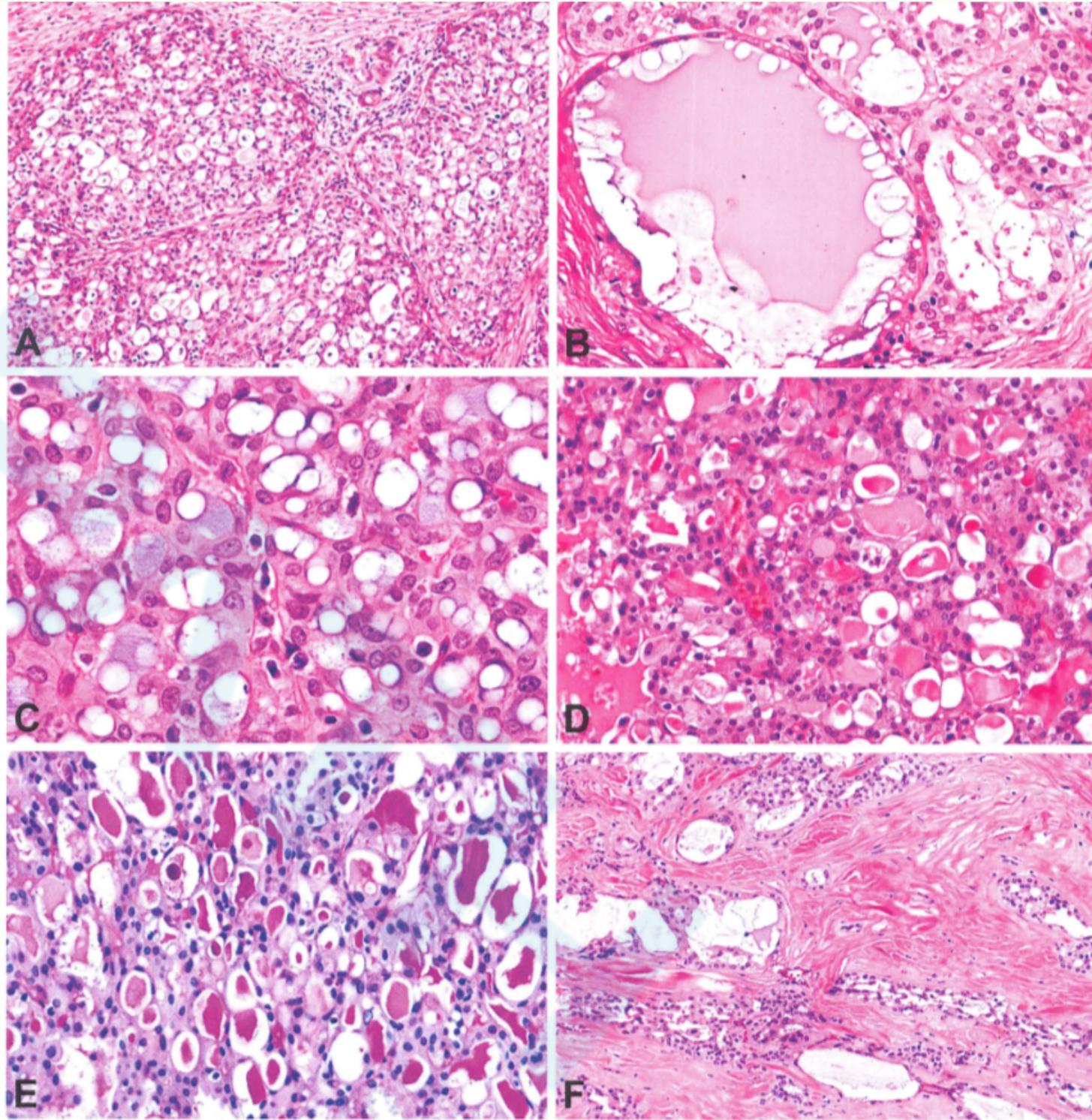
涎腺分泌型癌MASC

- 定义：一种**常见的**低级别涎腺癌，其特征是形态与乳腺分泌型癌相似，具有**ETV6-NTRK3** 基因融合。
- ICD-O code 8502/3
- 流行病学：好发于成年人，平均年龄46.5岁（范围：10-86岁），无性别差异。
- 部位：最常见的是**腮腺**，其次是口腔和颌下腺。
- 临床特征：通常是无痛缓慢生长的肿块。
- 大体检查：通常肿瘤**界限不清**，有弹性，切面浅褐色，偶尔可呈囊性，内含黄白色液体。

- 形态学：可以是局限性，但经常浸润，常见神经侵犯

肿瘤由纤维组织分隔成分叶状，由**微囊/实性、管状、滤泡或乳头状囊性结构**组成，腔内含有大量分泌物。

肿瘤细胞具有嗜酸性颗粒状或空泡状胞浆，具有小而均匀的细胞核。



- 
- 免疫组化：S-100 、mammaglobin阳性，大多数病例 DOG-1 阴性
 - 遗传学：具有特征性的 t(12; 15)易位，产生了 *ETV6-NTRK3* 基因融合
 - 预后：惰性的涎腺恶性肿瘤，预后好，25%有淋巴结转移，但远处转移很少见。高临床分期和高度转移是主要的不良预后因素

参考克祯彧医生课件



研究背景

- 常见涎腺癌的基因改变：

腺样囊性癌：MYB基因重排

粘液表皮样癌：CRCT1-MAML2易位

分泌性癌（MASC）：ETV6基因融合

透明细胞癌：EWSR1-ATF1易位

- 
- 最近发现Ac i CC有可重复性的基因重排：t (4; 9) (q13; q31)

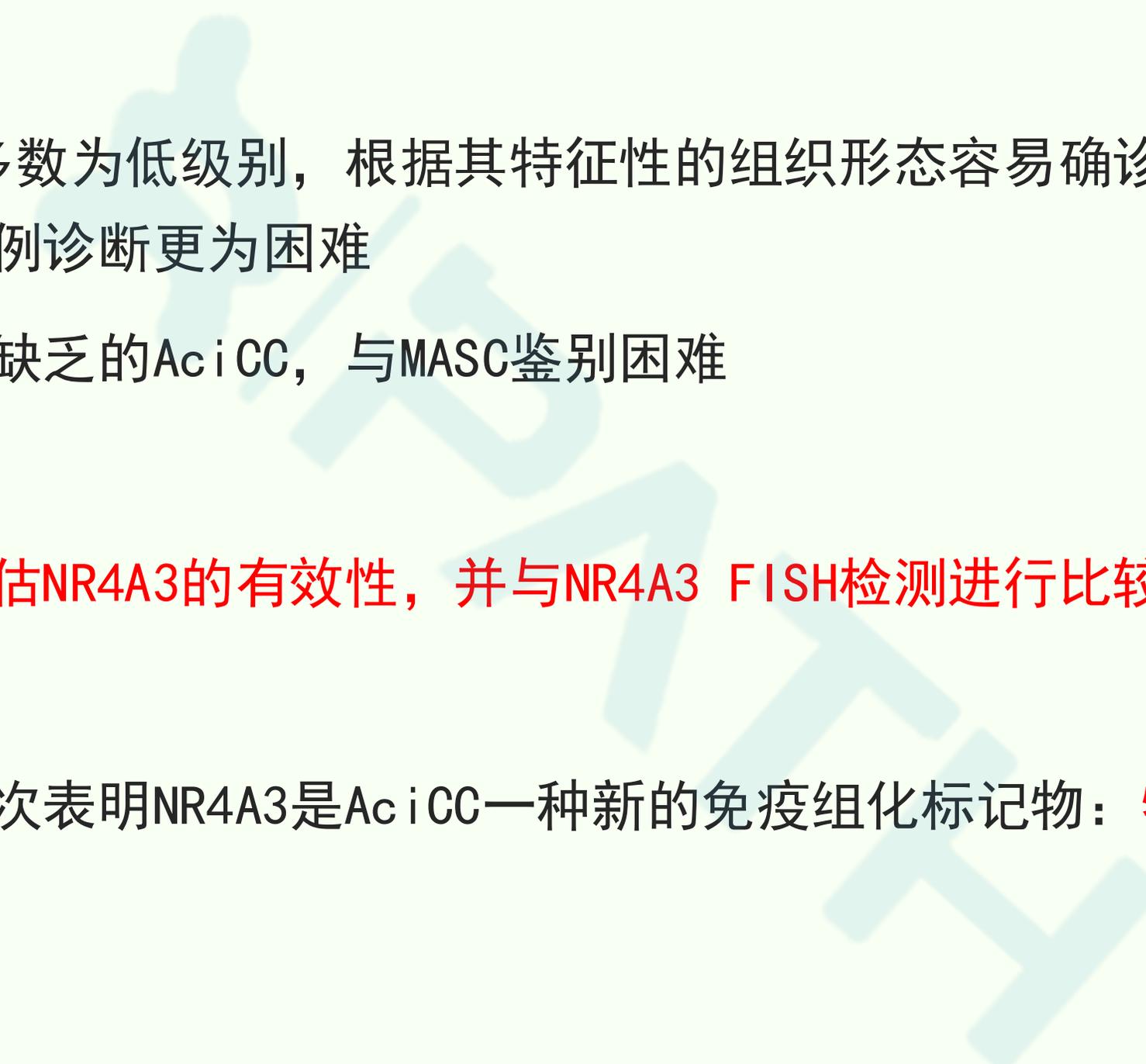
4q13: secretory Ca-binding phosphoprotein (**SCPP**) gene cluster

(分泌型钙结合磷蛋白基因簇)

9q31: Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 3 (**NR4A3**)

(编码类固醇-甲状腺激素-视黄醇受体家族成员，所编码的蛋白质可作为转录活化剂，参与细胞周期、凋亡、炎症、代谢、DNA修复及肿瘤生成等过程，有文献报导NR4A3是髓系白血病发生的肿瘤抑制基因)

- **SCPP基因易位到NR4A3的上游区域，从而导致Ac i CC中NR4A3表达上调**
- 

- 
- 
- Ac i CC大多数为低级别，根据其特征性的组织形态容易确诊，但高级别转化的病例诊断更为困难
 - 酶原颗粒缺乏的Ac i CC，与MASC鉴别困难
 - 目的：评估NR4A3的有效性，并与NR4A3 FISH检测进行比较
 - 本研究首次表明NR4A3是Ac i CC一种新的免疫组化标记物：**特异性强且敏感性高**
- 

材料与amp;方法

- 2005-2012年间选取了64例Ac i CCs
 - 42例Ac i CCs，其中29例来自复习文献；
 - 22例Ac i CCs

对照组：29例MASCs；

70例其它类型涎腺癌（一张组织芯片：TMA）：腺样囊性癌28例，粘液表皮样癌10例，涎腺导管癌10例，腺癌非特殊类型7例，基底细胞腺癌6例，肌上皮癌4例，上皮肌上皮癌3例，透明细胞癌2例



➤ AciCCs: 低级别肿瘤

高级别转化肿瘤（显著多形性、核分裂增多及坏死）

➤ IHC: NR4A3（阳性：**中-强阳性核着色**）

➤ FISH: NR4A3（分离探针，计数50个细胞核，>20%有异常信号为阳性：分离信号或单一红色信号）

➤ RT-PCR: 检测有无HTN3-MSANTD3基因融合



结果

TABLE 1. Clinicopathologic Characteristics and Results for NR4A3 Immunohistochemistry, NR4A3 FISH, and HTN3-MSANTD3 RT-PCR in 64 AcICCs

Case ID	Age (y)/Sex	Localization	Size (cm)	Grade	NR4A3 immun.	NR4A3 FISH	HTN3-MSANTD3 RT-PCR	
1	75/M	Parotid (rec)	2.0	Low	-	Normal	-	
2	91/F	Parotid (p)	3.2	Low	+	Break	-	
3	58/M	Parotid (rec)	1.5	Low	+	Break	-	
43	Consult case			Low		+	Break	-
44	Consult case			High		+	Break	NA
45	Consult case			Low		+	Break	NA
46	Consult case			High		+	Break	NA
47	Consult case			High		+	Single red	NA
48	Consult case			Low		+	Break	NA
49	Consult case			Low		+	NA	NA
50	Consult case			Low		+	Break	-
51	Consult case			Low		+	Break	-
52	Consult case			Low		+	Break	-
53	Consult case			Low		+	Break	-
54	Consult case			Low		+	Break	-
55	Consult case			Low		+	Break	-
56	Consult case			Low		+	NA	-
57	Consult case			Low		+	Break	-
58	Consult case			Low		+	Break	-
59	Consult case			High		+	Single red	-
60	Consult case			Low		+	NA	-
61	Consult case			Low		+	Normal	+
62	Consult case			Low		+	Break	-
63	Consult case			High		+	Break	-
64	Consult case			Low		+	NA	-
52	30/M	Parotid (p)	1.2	Low	+	NA	-	
33	84/F	Parotid (met)	b.	Low	+	Normal	+	
34	87/M	Parotid (p)	1.7	Low	+	Break	-	
35	74/M	Parotid (p)	1.9	Low	+	Normal	-	
36	53/M	Parotid (p)	2.0	Low	+	Break	NA	
37	35/F	Parotid (p)	2.1	Low	+	Break	-	
38	34/F	Parotid (p)	4.0	Low	+	Break	NA	
39	56/F	Parotid (rec)	1.5	Low	+	Break	-	
40	36/F	Parotid (p)	2.3	Low	+	NA	+	
41	76/F	Parotid (p)	b.	Low	+	Break	NA	
42	85/M	Parotid (p)	b.	Low	+	Break	NA	



➤ 53/64例：低级别肿瘤

11/64例：高级别转化肿瘤

➤ 42例病例：均发生于腮腺

15例男性患者，27例女性患者

发病年龄：20-91岁（平均年龄59.5岁）

35例原发肿瘤，6例局部复发，1例发生转移

➤ NR4A3 IHC结果：**63/64例Ac i CCs中-强阳性核着色**



NR4A3 IHC结果：63/64例Ac i CCs中-强阳性核着色

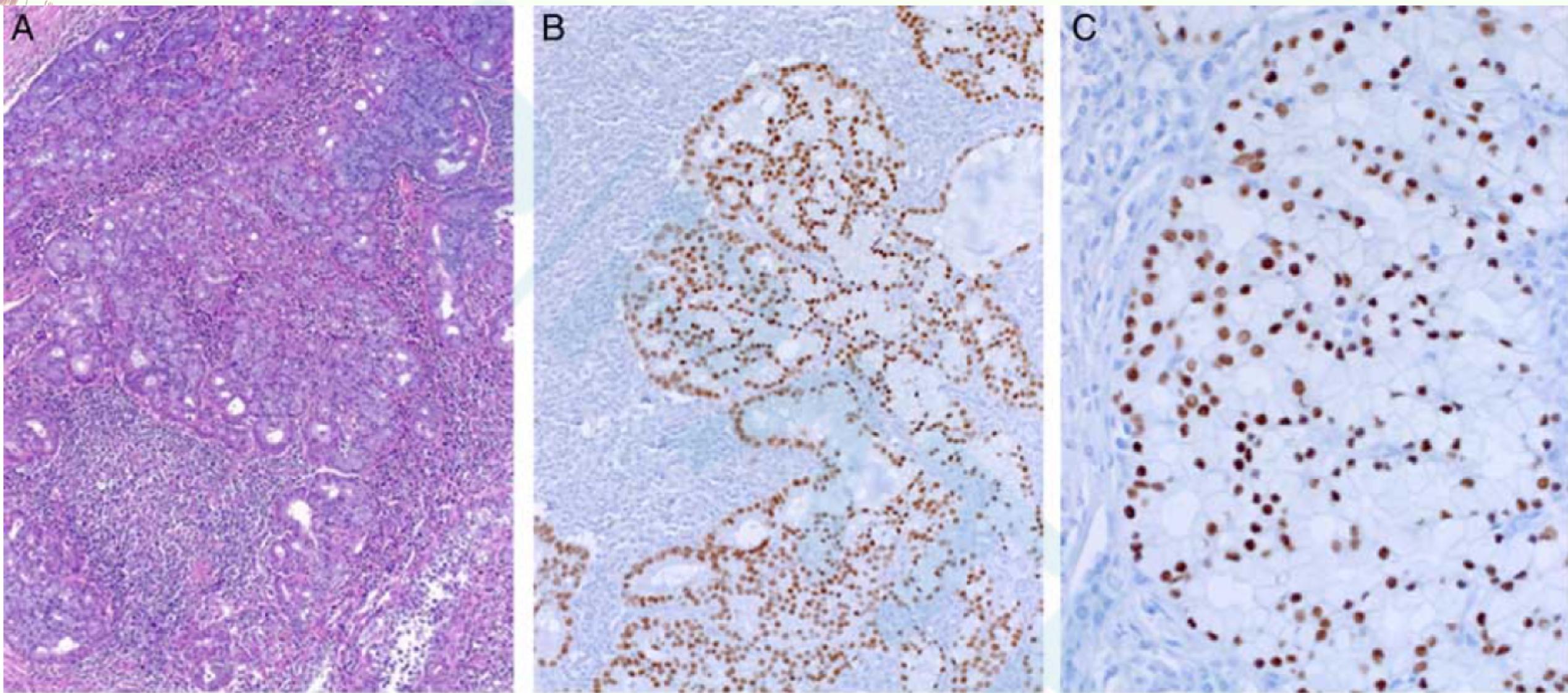


图1、A: Ac i CC, 间质大量淋巴细胞浸润

B: NR4A3弥漫强阳性核着色

C: 高倍

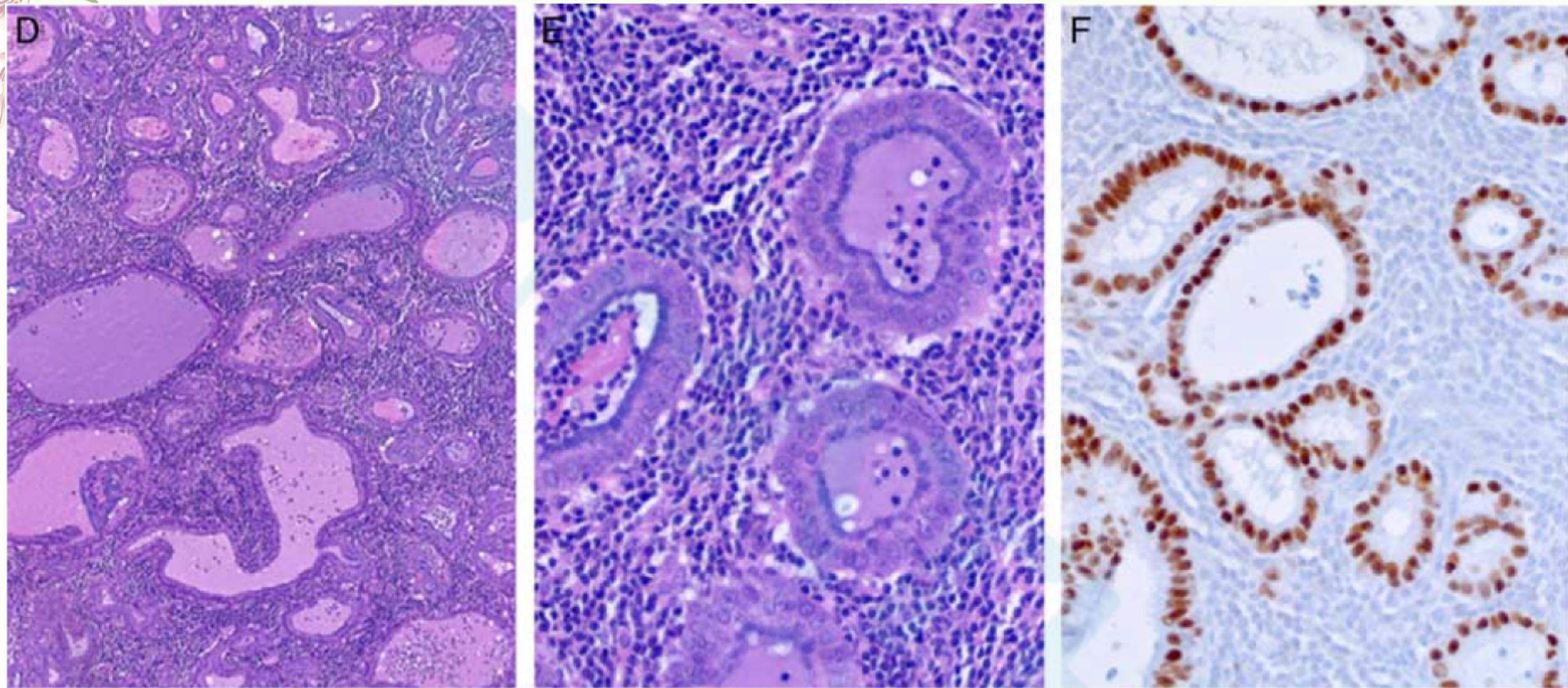


图1、D: AciCC, 微囊、导管样结构, 间质大量淋巴细胞浸润

E: 胞浆顶端可见酶原颗粒

F: NR4A3核阳性



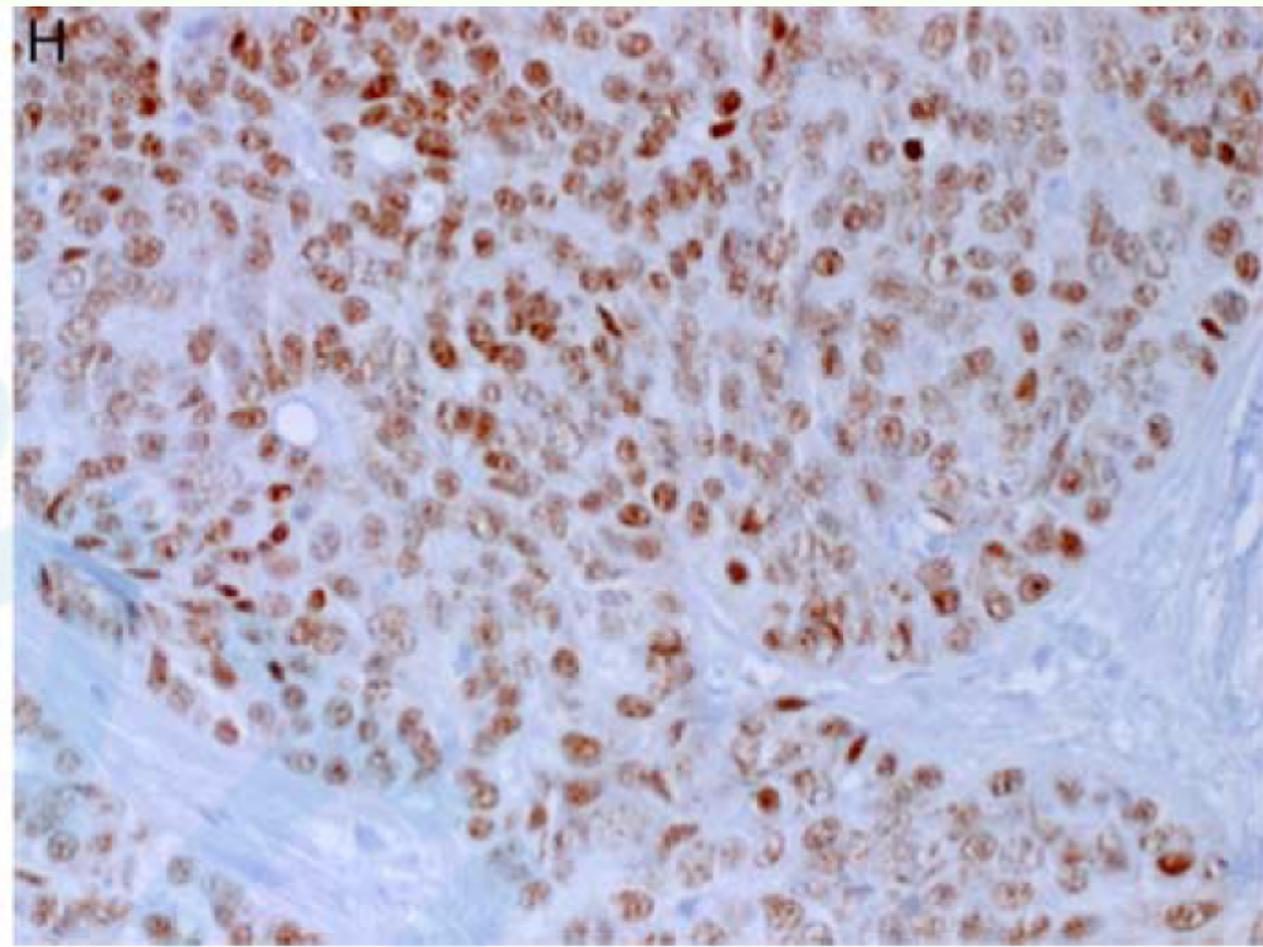
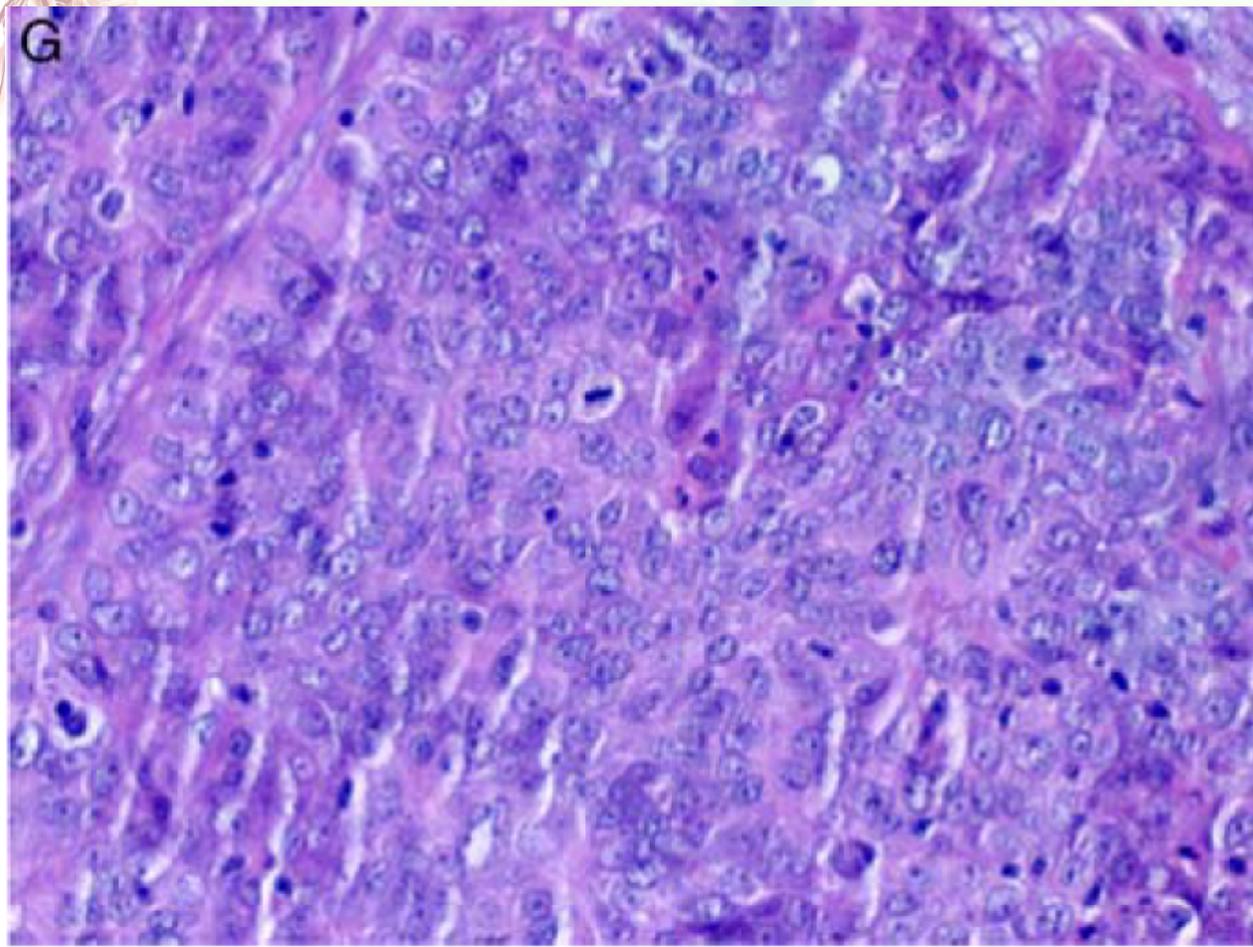


图1、G: AciCC, 伴高级别转化

H: NR4A3核强阳性

对照组 NR4A3 IHC结果：

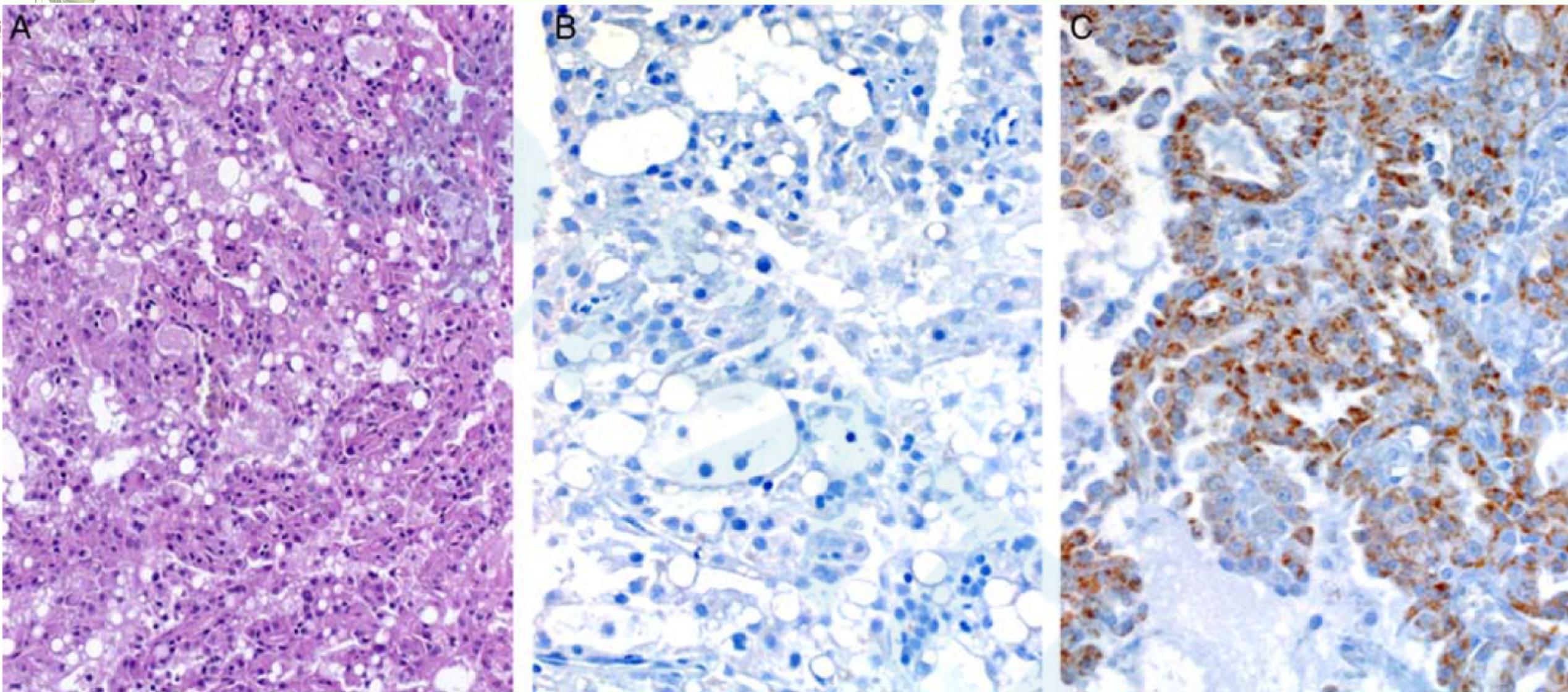


图2、29例MASC NR4A3免疫组化染色均阴性，仅有2例局灶性胞浆反应性着色
70例其他类型涎腺癌NR4A3免疫组化染色均阴性，仅4例局灶性胞浆弱阳性

PAS染色，酶原颗粒阳性

NR4A3 阴性

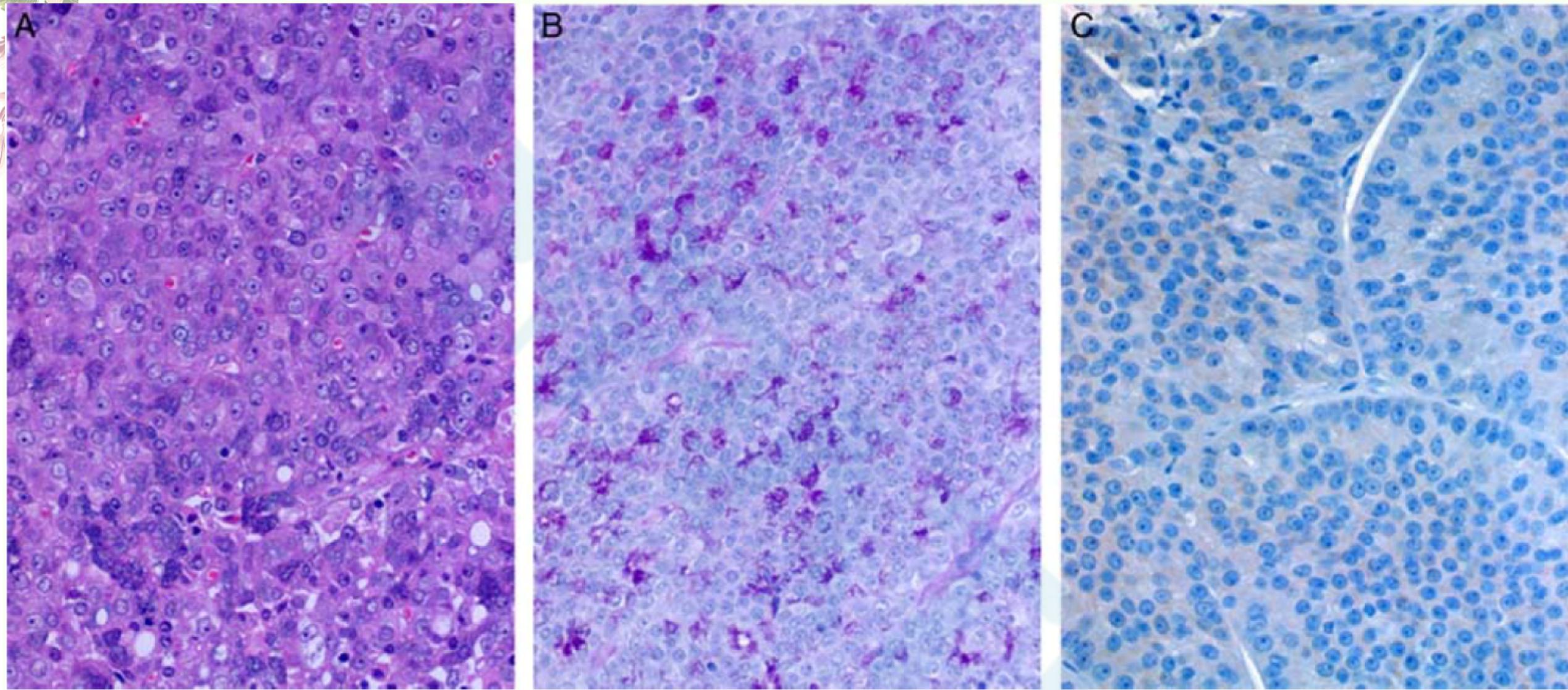


图3、1例NR4A3阴性的AcicC：肿瘤细胞实性生长伴浆液性腺泡细胞分化

原因：5例正常腮腺组织中，NR4A3纹状管细胞胞浆弱-中等强度着色，而浆液性腺泡细胞阴性

FISH结果

58/64例AcicCs行NR4A3 FISH检测：

49例有异常信号：44例存在分离信号，5例为单一红色信号

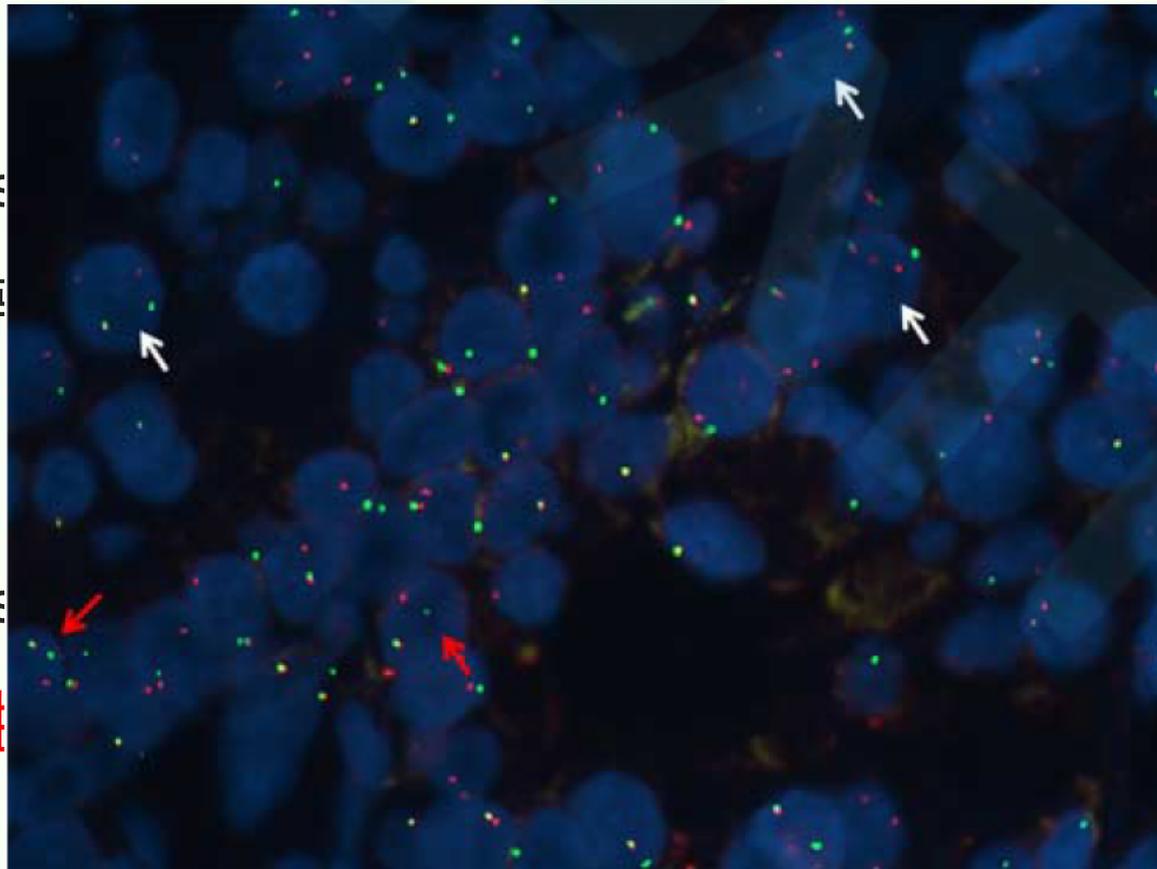
9例FISH结果正常（1例高级转化肿瘤）

15/64例AcicCs

11例为分离

49/64例AcicCs

仅4例阳性



IHC均阳性）：

正常融合信号

NTD3基因融合：



讨论

本文介绍了Ac i CC一种新的免疫组化标记物**NR4A3**

特异性接近100%，敏感性高达98%

超过98%的病例（63/64例）显示中-强阳性核着色

正常腮腺组织、29例MASCs及70例其他类型涎腺癌均阴性





NR4A3在原发肿瘤、复发肿瘤及远处转移肿瘤中均阳性，与是否存在高级别转化无关

基于**NR4A3**的高特异性和敏感性，可以作为新的诊断工具用来鉴别涎腺癌：

Ac i CC（酶原颗粒缺乏的闰管型）：**NR4A3阳性**

MASC：NR4A3阴性





NR4A3 FISH检测结果：49/58例阳性，敏感度为84%

HTN3-MSANTD3基因融合：

{ 复习文献中检测273例AcicC，仅4.4%病例阳性
{ 本文检测49例AcicC，仅4例阳性（8%）

基因融合阳性与阴性病例临床及组织形态学特征无差异





总结

NR4A3是Ac i CC**特异性和敏感度均高**的免疫组化标记物

有助于高级别转化肿瘤的诊断，也**可用于与MASC鉴别**

NR4A3免疫组化检测比FISH检测更有优越性





谢谢大家！