

手工免疫组化检测非小细胞肺癌 ALK 蛋白表达的对 比分析

沈勤, 王璇, 余波, 刘标, 徐艳, 王艳芬, 夏秋媛, 周晓军

摘要:目的 探讨手工免疫组化(immunohistochemistry, IHC)法检测不同克隆号 ALK 抗体在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中 ALK 蛋白表达,并与全自动免疫组化染色法进行比较。方法 选取 60 例 NSCLC 石蜡样本,运用 4 种抗体 D5F3(Ventana)、D5F3(Cell Signaling)、1A4/1H7(OriGene)、5A4(Abcam)联合常规手工 IHC 分别检测 NSCLC 中 ALK 蛋白水平,与抗体 D5F3(Ventana)采用全自动 IHC(BenchMark)结果进行对比分析。结果 D5F3(Ventana + BenchMark)检测发现 ALK 融合阳性 NSCLC 者 32 例,ALK 融合阴性 NSCLC 者 28 例,经 FISH 法验证结果一致。采用手工 IHC 法检测 4 种抗体 D5F3(Ventana)、D5F3(Cell Signaling)、1A4/1H7、5A4 染色灵敏性分别为 93.8%、84.4%、93.8%、56.3%,特异性均为 100%,与 D5F3(Ventana + BenchMark)染色结果的一致性分别为 96.7%、91.7%、96.7%、76.7%。手术切除大标本的 ALK 表达优于活检小标本。结论 手工 IHC 法简便经济、易于普及,选择高灵敏性、特异性的抗体,可用于中小医院临床筛查 ALK 融合 NSCLC 染色阳性病例再行抗体 D5F3(Ventana)全自动 IHC 或 FISH 法检测。

关键词: 肺肿瘤; 非小细胞肺癌; 间变性淋巴瘤激酶; 免疫组织化学; 筛查

中图分类号: R 734.2 文献标志码: A 文章编号: 1001 - 7399(2015)03 - 0268 - 05

doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2015.03.007

Comparative study of ALK antibody with manual and automatic immunohistochemical detection in non-small cell lung cancer

SHEN Qin, WANG Xuan, YU Bo, LIU Biao, XU Yan, WANG Yan-fen, XIA Qiu-yuan, ZHOU Xiao-jun

(Department of Pathology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Area Command, Nanjing 210002, China)

Abstract: Purpose To explore the immunohistochemical (IHC) expression of ALK antibodies with different clones in anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene fusion non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** ALK expression in 60 NSCLCs were detected by IHC including autostainer (D5F3, Ventana + BenchMark) and manual staining using 4 different antibodies of D5F3 (Ventana), D5F3 (Cell Signaling), 1A4/1H7 (OriGene), 5A4 (Abcam), and all cases were verified with ALK FISH. Their expressions with 4 antibodies were compared with those by D5F3 (Ventana + BenchMark). **Results** 32 ALK gene rearrangement NSCLCs and 28 negative cases were identified by FISH and D5F3 (Ventana + BenchMark). The sensitivity of D5F3 (Ventana), D5F3 (Cell Signaling), 1A4/1H7 (OriGene), 5A4 (Abcam) was 93.8%, 84.4%, 93.8%, 56.3%, and all the specificity was 100%. The consistency with D5F3 (Ventana + BenchMark) was 96.7%, 91.7%, 96.7% and 76.7%, respectively. The validity of immunohistochemical staining in surgical resection specimens was better than in small biopsies. **Conclusion** Effective routine manual immunohistochemistry with high-affinity antibody clone may provide a more economic and widespread pre-screening technique.

Key words: lung neoplasm; non-small cell lung cancer; ALK; immunohistochemistry; screening

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型,约占 85%,5 年生存率仅为 15%^[1,2]。近年新发现间变性淋巴瘤激酶

(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因融合性 NSCLC 对 ALK 激酶抑制剂克唑替尼(Crizotinib)高度敏感,检测 ALK 状态以便筛选出适合靶向治疗是临床及病理医师的共同任务。目前推荐检测方法包括荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)、RT-PCR 和全自动免疫组化(immunohistochemistry, IHC)^[3]。这些检测方法操作技术严格、仪器设备昂贵,限制临床推广应用。本实验分别运用手工 IHC 染色、全自动 IHC 染色检测 NSCLC 的

收稿日期: 2015 - 01 - 30

基金项目: 国家自然科学基金(81171391、81372743)

作者单位: 南京军区南京总医院病理科,南京 210002

作者简介: 沈勤,女,主治医师。E-mail: qinshen2005@163.com

周晓军,男,教授,通讯作者

ALK 蛋白状态,对比全自动 IHC 结果,分析多种不同 ALK 抗体手工染色表达,探寻更易在中小医院普及的筛查方法。

1 材料与方法

1.1 临床材料 收集南京军区南京总医院 2013 年经病理确诊的 60 例非连续性 NSCLC 标本,包括活检小标本(经皮肺穿刺、纤支镜活检)及手术切除大标本(肺叶切除、转移病灶切除)的石蜡包埋组织。标本均经 10% 中性福尔马林固定,常规标准自动脱水,石蜡包埋 4 μm 厚切片,以备 HE 染色、IHC 染色和 FISH 检测。

1.2 方法

1.2.1 IHC 法 (1) 抗 ALK(D5F3) 兔单克隆抗体(D5F3、Ventana、Tucson、AZ) 运用 Ventana 全自动 IHC 染色设备(BenchMark、Ventana、Tucson、AZ) 及 Ventana OptiView 信号扩增试剂盒检测 ALK 蛋白表达,每批检测均有阴阳性对照。结果判读采用二分系统,即阳性和阴性。肿瘤细胞质出现棕黄色颗粒,即诊断为 ALK 阳性。(2) 即用型抗 ALK(D5F3) 兔单克隆抗体(D5F3、Ventana、Tucson、AZ),抗 ALK(D5F3) 兔单克隆抗体(D5F3、Cell Signaling Technology、Billerica, MA) 按 1:100 稀释,即用型鼠抗人抗体 ALK(1A4/1H7、OriGene、USA)、鼠抗人 ALK 抗体(5A4、Abcam, UK) 按 1:50 稀释,均采用 En-Vision(DAKO 公司)手工 IHC 染色。参考手工 IHC 的评判标准^[4]: >75% 的肿瘤细胞质弥漫棕黄色颗粒状着色为(++); >50% 的肿瘤细胞质黄色至棕色颗粒状为(++);染色强度及范围弱于(++)的染色为(+);完全不着色为(-)。经三位病理医师独立进行评判。

1.2.2 FISH 法 使用双色分离探针(Vysis LSI ALK、Abbott Molecular、Abbott Park、IL),ALK 基因的 3' 和 5' 分别标记红色和绿色荧光信号。操作步骤参见说明书,所有肿瘤样本先经 HE 染色定位癌区,在荧光显微镜下观察 100 个肿瘤细胞。ALK 野生型呈红绿色融合(黄色)信号;若 >15% 肿瘤细胞 ALK 位点表现以下信号时判读为 ALK 重排阳性:(1)融合黄色信号+1 个红色信号+1 个绿色信号,红绿间距超过 2 倍信号点宽度;(2)融合黄色信号+1 个单独红色信号^[4,5]。

2 结果

2.1 临床特点 60 例 NSCLC 中男性 38 例,女性

20 例,平均年龄 54.3 岁(30~82 岁)。不吸烟或少量吸烟者 42 例,大量吸烟者 18 例。I+II 期 22 例,III+IV 期 38 例。肿瘤平均直径 3.8 cm(0.9~12 cm)。肺部原发病灶活检小标本 16 例,肺部原发病灶切除大标本 40 例,转移病灶切除标本 4 例(右侧锁骨淋巴结 2 例、额叶 1 例、顶叶 1 例)。患者肿瘤活检或切除之前均未接受放、化疗。

2.2 D5F3(Ventana + BenchMark) 染色表达 32 例 D5F3(Ventana + BenchMark) 染色呈阳性,28 例染色呈阴性,所有样本均经 FISH 法检测验证,二者结果一致。32 例 D5F3(Ventana + BenchMark) 染色阳性病例中,29 例样本 100% 肿瘤细胞阳性着色(图 1),3 例部分(70%~90%) 肿瘤细胞着色;24 例样本阳性细胞呈一致性的弥漫强阳性,8 例存在中~强度异质性染色(25%)。

2.3 4 种抗体手工 IHC 检测 D5F3(Ventana) 抗体、D5F3(Cell Signaling) 抗体、1A4/1H7(OriGene) 抗体、5A4(Abcam) 抗体(下文顺序均同)均使用 En-Vision 法手工 IHC 检测 60 例 NSCLC,其中 28 例 ALK 融合阴性样本均不着色,32 例 ALK 融合 NSCLC 中阳性例数依次为 30 例(93.8%, 30/32)、27 例(84.4%, 27/32)、30 例(93.8%, 30/32)、18 例(56.3%, 18/32),其中(++~+++)分别占 65.6%、62.5%、68.8%、21.9%。4 种抗体染色的特异性和阳性预测值均为 100%,敏感性最高为 93.8%,阴性预测值最高达 93.3%(表 1、2)。

表 1 4 种抗体手工 IHC 法检测 60 例 NSCLC 中 ALK 表达(%)

ALK	D5F3(Ventana)		D5F3(Cell Signaling)		1A4/1H7(OriGene)		5A4(Abcam)	
	融合+	融合-	融合+	融合-	融合+	融合-	融合+	融合-
+++	25.0	0.0	25.0	0.0	18.8	0.0	9.4	0.0
++	40.6	0.0	37.5	0.0	50.0	0.0	12.5	0.0
+	28.1	0.0	21.9	0.0	5.0	0.0	34.4	0.0
-	6.3	100.0	15.6	100.0	6.2	100.0	43.7	100.0
合计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表 2 4 种抗体 EnVision 法手工 IHC 染色比较(%)

组别	D5F3(Ventana)	D5F3(Cell Signaling)	1A4/1H7(OriGene)	5A4(Abcam)
敏感性	93.8	84.4	93.8	56.3
特异性	100.0	100.0	100.0	100.0
阳性预测值	100.0	100.0	100.0	100.0
阴性预测值	93.3	84.8	93.3	66.7

2.4 4 种不同抗体手工 IHC 与全自动 IHC 染色的比较 以 D5F3(Ventana + BenchMark) 染色结果为标准,4 种抗体 D5F3(Ventana)、D5F3(Cell Signa-

ling)、1A4/1H7(OriGene) 及 5A4(Abcam) 染色与其结果的一致性分别为 96.7%、91.7%、96.7%、76.7%。4 种抗体手工 IHC 着色的阳性细胞数量均下降(30%~100%) 染色强度减弱,且着色异质性增高(40.6%)(图 2~4)。

2.5 不同类型样本之间的染色比较 32 例 ALK 阳性的 NSCLC 中 20 例为手术切除大样本,4 种抗体手工 IHC 染色的敏感性分别为 95%、95%、95% 及 65%,12 例活检小样本的敏感性分别为 91.7%、66.7%、91.7% 及 41.7%,前者高于后者。大样本的 4 种抗体染色(++)~(+++) 分别为 75%、75%、90%、30%,小样本分别为 30%、40%、55%、25%,前者高于后者(图 5、6)。另外 4 例转移病灶(右侧锁骨淋巴结 2 例、额叶 1 例、顶叶 1 例)4 种抗体均呈弥漫一致强阳性(++),与 D5F3(Ventana + BenchMark) 染色完全一致(图 7)。

3 讨论

2007 年 Soda 等^[6]首次报道在肺腺癌患者肿瘤

组织中发现 EML4 与 ALK 两个基因融合,在 NSCLC 中,ALK 最常见的融合形式是 EML4-ALK,其他较为罕见的融合包括 TFG-ALK、KIF5B-ALK 及 KLC1-ALK 等多种类型,不同的融合变体均具有恶性转化和致瘤能力,使得组织表达融合蛋白 ALK,检测出 ALK 状态也同样具有分子诊断和靶向治疗的临床意义^[7-8]。2013 年美国病理协会、国际肺癌研究协会、分子病理协会发布《肺癌分子标志物检测指南》(以下简称《指南》),指出所有含腺癌成分的 NSCLC 均需检测 ALK^[9]。《中国间变性淋巴瘤激酶(ALK) 阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013 版)》(以下简称《中国共识》)也强调对于潜在怀疑 ALK 基因融合变异的患者均应进行 ALK 检测^[3]。在东亚裔人肺癌患者中,ALK 基因变异仅 3%~13%^[10]。如何更经济有效地让尽可能多的 NSCLC 患者接受 ALK 检测,对于个体化治疗的发展尤为重要。《指南》指出 FISH 法是检测 NSCLC 中 ALK 状态的最精确手段,但 FISH 法检测对标本前处理、肿瘤数量和判读技术要求较高。与之相比,手工 IHC

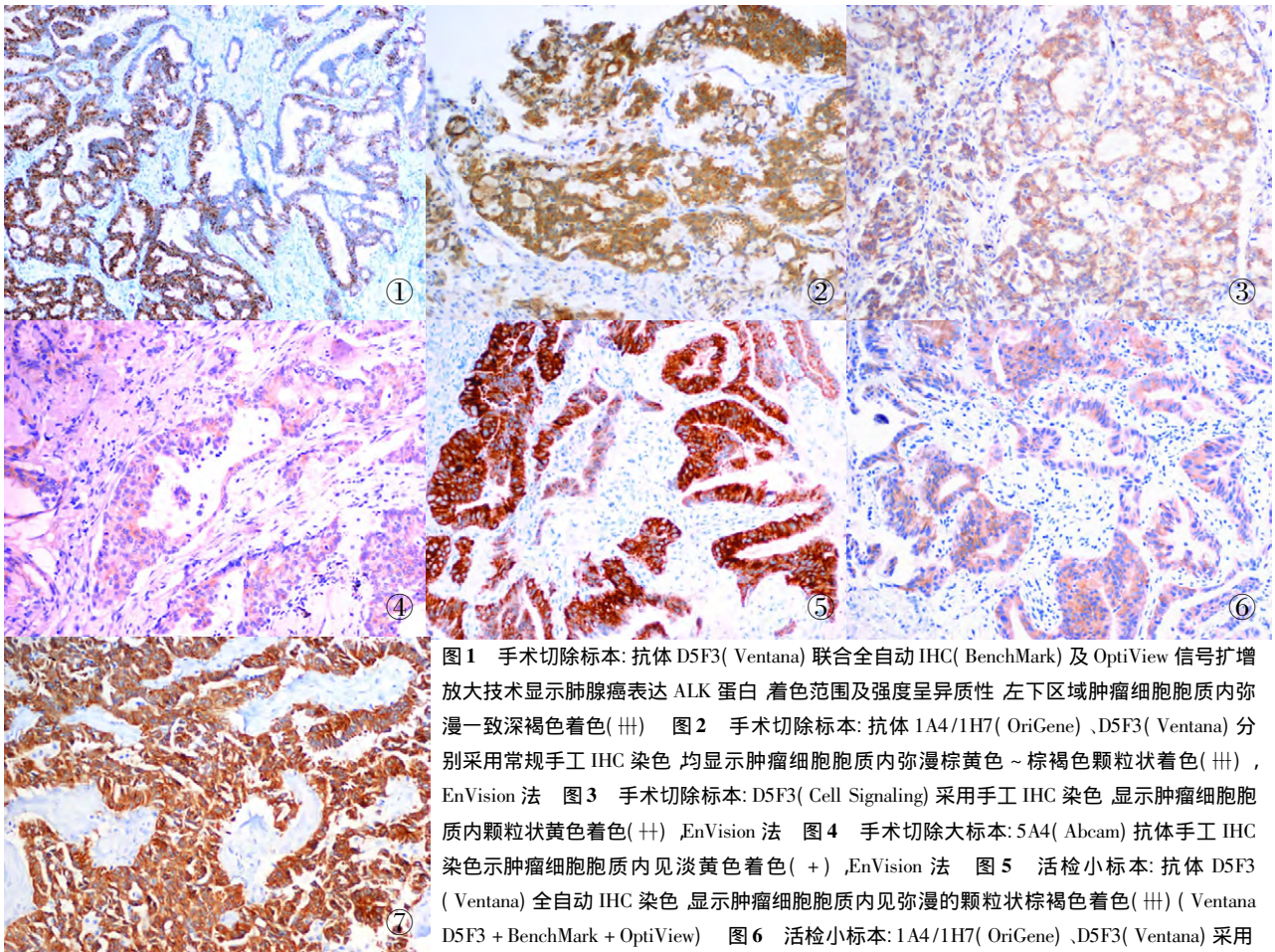


图 1 手术切除标本: 抗体 D5F3(Ventana) 联合全自动 IHC(BenchMark) 及 OptiView 信号扩增放大技术显示肺腺癌表达 ALK 蛋白,着色范围及强度呈异质性,左下区域肿瘤细胞胞质内弥漫一致深褐色着色(+++) 图 2 手术切除标本: 抗体 1A4/1H7(OriGene)、D5F3(Ventana) 分别采用常规手工 IHC 染色,均显示肿瘤细胞胞质内弥漫棕黄色~棕褐色颗粒状着色(++),EnVision 法 图 3 手术切除标本: D5F3(Cell Signaling) 采用手工 IHC 染色,显示肿瘤细胞胞质内颗粒状黄色着色(++),EnVision 法 图 4 手术切除大标本: 5A4(Abcam) 抗体手工 IHC 染色,显示肿瘤细胞胞质内见淡黄色着色(+),EnVision 法 图 5 活检小标本: 抗体 D5F3(Ventana) 全自动 IHC 染色,显示肿瘤细胞胞质内见弥漫的颗粒状棕褐色着色(++)(Ventana D5F3 + BenchMark + OptiView) 图 6 活检小标本: 1A4/1H7(OriGene)、D5F3(Ventana) 采用手工 IHC 染色,显示肿瘤细胞胞质内见黄色着色(++),EnVision 法 图 7 额部转移病灶: 抗体 1A4/1H7(OriGene)、D5F3(Ventana)、D5F3(Cell Signaling)、5A4(Abcam) 分别手工 IHC 染色,均显示肿瘤细胞胞质内弥漫一致的棕黄色~棕褐色颗粒状着色(++),EnVision 法

操作易行、快速便宜、观察全面、判读简单。ALK 阳性 NSCLC 中 ALK 蛋白水平较大细胞间变性淋巴瘤的含量低, Mino-Kenudson 等^[11]报道 ALK 抗体检测灵敏性太低, 常规 IHC 法无法用于临床筛查。目前《指南》推荐抗体 D5F3 联合全自动 IHC 检测方法灵敏度高, 为临床应用带来巨大的突破, 可应用于临床诊断。

本实验显示, 抗体 D5F3 (Ventana) 联合全自动 IHC (BenchMark) 检测 ALK 蛋白状态与 FISH 法检测结果一致, 再次验证 D5F3 (Ventana + BenchMark) 检测的可靠性。该方法的优点在于引入 OptiView DAB 和 OptiView 信号扩增放大技术, 提高染色敏感性和着色强度, 使结果易判读且增加准确性, 全自动 IHC 染色也保证检测结果的标准化, 但是昂贵的医疗设备 (BenchMark) 阻碍此技术在中小基层医院常规开展, 而手工 IHC 不受染色仪限制、操作简便、费用低, 更适合广泛普及。本组应用同一克隆的 D5F3 (Ventana) 抗体, 未采用染色仪和信号扩增技术, 手工 IHC 染色灵敏性和染色强度均下降。以 D5F3 (Ventana + BenchMark) 检测结果为标准, 4 种抗体染色与标准的一致性高达 76.7% ~ 96.7%, 阳性预测值 100%, 结果显示手工 IHC 染色只要肿瘤细胞质着色, 无论染色强度如何 (包括强阳性、中等阳性、弱阳性) 均可拟诊为 ALK 融合阳性, 与 Hutarew 等^[5, 12]的报道基本一致, 建议手工 IHC 染色可作为中小医院临床筛查的检测方法, 当然还需要《指南》推荐的方法进一步验证。对于临床高度怀疑的假阴性结果, 如无/少量吸烟病史、EGFR/KRAS 基因野生型、实体型为主型肺腺癌, 也有必要进行分子检测^[5]。

目前, 已有多个实验室行 IHC 检测 ALK 蛋白的分析, Hutarew 等^[5]用 D5F3 (Cell Signaling) 手工 IHC 染色筛选出 25 例 ALK 阳性, 其中强阳性、中等阳性、弱阳性表达分别占 12%、48% 和 40%, 与 FISH 法检测阳、阴性一致率为 100.0% 和 96.2%。Conklin 等^[13]采用同样的抗体和方法, 其敏感性、特异性为 100%、75%。Cabillic 等^[14]选用 5A4 (Abcam) 联合全自动 IHC (BenchMark) 检测 1 843 例 NSCLC, 该抗体灵敏性仅为 72%, 这说明选择敏感性高的抗体非常重要。随着新试剂的不断改进提高, 手工 IHC 染色检测 ALK 已越来越被临床接受, Zhou 等^[4, 15]曾推荐 D5F3 (Cell Signaling) 作为手工 IHC 法筛查 ALK 的优选抗体。本组实验比较 4 种不同抗体的染色情况, 发现抗体 1A4/1H7 的灵敏性

和着色强度 (强阳性、中等阳性) 更优于其他 3 种抗体。1A4/1H7 是美国 OriGene 公司最新投放市场的抗体, 前期实验数据显示具有更高的灵敏度和特异性, 着色明显、容易判读, 可作为常规手工 IHC 筛查 ALK 融合 NSCLC 的最优选抗体之一。对于中小医院, 推荐先采用性价比高的抗体及手工 IHC 筛查 ALK, 对蛋白阳性病例再送至大医院进行 FISH 或 D5F3 (Ventana + BenchMark) 全自动 IHC 法验证。这种检测流程既惠及所有肺癌患者, 又利于节省医疗资源, 减轻患者经济负担, 保证个体化治疗的有效性。

Houang 等^[16]研究同一肺癌患者术前穿刺活检小样本与手术切除样本的 ALK, 结果显示 IHC 检测结果一致。本组实验中活检小样本的阳性敏感性、染色强度均低于手术切除大样本, 原因可能在于小样本所含肿瘤细胞少和染色异质性, 阳性细胞数量和强阳性着色的比率减少。另外, 还与标本前期固定和操作处理有关^[5, 16], 《指南》建议使用 10% 中性福尔马林固定活检小标本 6 ~ 12 h, 手术切除大标本固定 8 ~ 18 h^[9]。晚期患者往往无法手术而只能获得活检小标本, 肿瘤细胞数量较少, 且 FISH 暗视野下难以区分非肿瘤细胞, 常只能依靠 IHC 检测, 病理医师更应谨慎对待活检小标本的操作和判读^[17]。本组中 4 例转移病灶均弥漫一致性表达 4 种抗体, 由于未获得对应原发病灶标本, 无法比较 ALK 蛋白含量差异, 其中 2 例患者使用靶向药物治疗有效。目前, 仅 Ali 等^[18]报道 1 例肺原发腺癌与淋巴结转移癌均强阳性表达 ALK 蛋白, 提示转移病灶也同水平表达 ALK 蛋白, 这对于晚期无法进行原发肺部肿瘤活检的患者, 临床更易取材活检。

中国肺癌的发病率及病死率均居全球最高, 肺癌个体化治疗任重道远, ALK 基因重排的诊断方法较多, 应根据临床和实验条件选择最适宜的方法, 保障患者利益。本组实验仅为小样本量统计, 随着更多临床数据的总结和技术的进步更新, 常规手工 IHC 染色会逐步成为基层医院筛查 ALK 融合 NSCLC 的重要技术。

参考文献:

- [1] Fu S, Wang F, Shao Q, et al. Detection of EML4-ALK fusion gene in chinese non-small cell lung cancer by using a sensitive quantitative real-time reverse transcriptase PCR technique [J]. *Diagn Mol Pathol*, 2014. [Epub ahead of print].
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10 - 29.

[3] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌诊断专家共识 (2013 版) [J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(6): 402-6.

[4] Zhou J, Zhao J, Sun K, et al. Accurate and economical detection of ALK positive lung adenocarcinoma with semiquantitative immunohistochemical screening [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92828.

[5] Hutarew G, Hauser-Kronberger C, Strasser F, et al. Immunohistochemistry as a screening tool for ALK rearrangement in NSCLC: evaluation of five different ALK antibody clones and ALK FISH [J]. Histopathology, 2014, 65(3): 398-407.

[6] Soda M, Choi Y L, Enomoto M, et al. Identification of the trans-forming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer [J]. Nature, 2007, 448(7153): 561-6.

[7] Shackelford R E, Vora M, Mayhall K, et al. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review [J]. Genes Cancer, 2014, 5(1-2): 1-14.

[8] Gorczynski A, Prelowska M, Adam P, et al. ALK-positive cancer: still a growing entity [J]. Future Oncol, 2014, 10(2): 305-21.

[9] Lindeman N I, Cagle P T, Beasley M B, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, international association for the study of lung cancer, and association for molecular pathology [J]. J Mol Diagn, 2013, 15(4): 415-53.

[10] Desai S S, Shah A S, Prabhaskar K, et al. A year of anaplastic large cell kinase testing for lung carcinoma: pathological and technical perspectives [J]. Indian J Cancer, 2013, 50(2): 80-6.

[11] Mino-Kenudson M, Chirieac L R, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(5): 1561-71.

[12] Selinger C I, Rogers T M, Russell P A, et al. Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma: a multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization [J]. Mod Pathol, 2013, 26(12): 1545-53.

[13] Conklin C M, Craddock K J, Have C, et al. Immunohistochemistry is a reliable screening tool for identification of ALK rearrangement in non-small-cell lung carcinoma and is antibody dependent [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(1): 45-51.

[14] Cabillie F, Gros A, Dugay F, et al. Parallel FISH and immunohistochemical studies of ALK status in 3 244 non-small-cell lung cancers reveal major discordances [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(3): 295-306.

[15] Li Y, Pan Y, Wang R, et al. ALK-rearranged lung cancer in China: a comprehensive assessment of clinicopathology, IHC, FISH and RT-PCR [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69016.

[16] Houang M, Toon C W, Clarkson A, et al. Reflex ALK immunohistochemistry is feasible and highly specific for ALK gene rearrangements in lung cancer [J]. Pathology, 2014, 46(5): 383-8.

[17] 许洁, 陈洁, 张科平, 等. ALK 基因 FISH 检测失败的补救方法 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(12): 1431-2.

[18] Ali G, Proietti A, Niccoli C, et al. EML4-ALK translocation in both metachronous second primary lung sarcomatoid carcinoma and lung adenocarcinoma: a case report [J]. Lung Cancer, 2013, 81(2): 297-301.

• 国外期刊文摘 •

一种新发现具有 CIC-FOXO4 基因融合的未分化小圆细胞肉瘤: 独特基因型的尤因样肉瘤

Sugita S, Arai Y, Tonooka A, et al. A novel CIC-FOXO4 gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. Am J Surg Pathol, 2014, 38(11): 1571-6.

尤因肉瘤家族肿瘤 (Ewing's sarcoma family tumor, ES-FT) 分类下的小圆细胞肉瘤 (SRCS) 进行鉴别诊断是病理医师面临的重要挑战。近期的研究发现, 某些尤因样肉瘤表现为典型的 ESFT 形态, 但缺乏 EWSR1-ETS 基因融合。作者在 1 例 (X; 19) (Q13; q13.3) 易位的尤因样肉瘤病例中发现了一种新的基因融合 CIC-FOXO4。患者 63 岁, 男性, 无明显临床症状, 肿物位于右后颈部肌间, 肿瘤直径 30 mm, 边界清

楚, 影像学提示为高级别肉瘤。患者经过肿瘤完整切除、进一步放、化疗, 现仍存活, 术后 6 个月无局部复发和远处转移。组织学检查发现该例 SRCS 具有丰富的纤维结缔组织间质, 提示为促纤维增生性小圆细胞肿瘤。免疫组化显示 CD99 和 WT1 局灶弱~中等强度着色。高通量转录组测序发现该例肿瘤存在基因融合, 荧光原位杂交确认 CIC 和 FOXO4 基因之间发生了基因重排。除促纤维增生性基质外, 该例 CIC-FOXO4 基因融合肉瘤还显示与 ESFT 和尤因样肉瘤相似的形态特征和免疫组化表型。作者认为, 虽然还需要更多的病例的临床病理分析, 但 CIC-FOXO4 基因融合肉瘤是一种具有独特基因型的新型尤因样肉瘤, 这些发现对 SRCS 的鉴别诊断具有重要意义。

(胡舜摘译, 余英豪审校/南京军区福州总医院病理科, 福州 350025)