

SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 1 例报道

杨名保,关亚峰

(香港大学深圳医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 深圳 518053)

中图分类号:R739. 62

SMARCB1 (INI1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 [SMARCB1 (INI1) -deficient sinonasal carcinoma, SD-SC] 是新近报道的以细胞核 INI1 表达缺失为特征的一类罕见鼻腔鼻窦癌,大多数表现为局部进展的浸润性破坏生长,在治疗后常发生局部复发和远处转移,预后较差。本文总结 1 例 SDSC 患者的诊疗经验,以提高临床医师对该病的认识。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,62 岁,因右鼻涕中带血丝、右面颊胀痛 1 个月于 2020 年 6 月 30 日收入香港大学深圳医院耳鼻咽喉头颈外科。患者 1 个月前出现右侧鼻涕倒流,回吸鼻涕见血丝,右侧面颊、右上颌磨牙区麻木疼痛、右眼溢泪及内侧眼角胀痛于 2020 年 6 月 6 日在外院就诊,行鼻窦 CT 及 MRI 检查见右上颌窦占位性病变,考虑肿瘤性病变可能(图 1A ~ C)。入院后行鼻内镜检查见右侧上颌窦口红色新生物突出(图 1D),钳取病变组织送病理检查示:镜下见炎性渗出及少量肿瘤组织,瘤细胞具有黏附性,部分细胞核大、核仁明显,部分细胞核较小,深染,胞浆少 - 中等量,肿瘤细胞间见较多核碎片,考虑恶性肿瘤(图 2A、B)。免疫组织化学检查结果示:INI-1 (丢失,图 2C)、CK5/6 (局灶,+)、P40 (弥漫核中等强度+)、P63 (局灶,+)、CgA (-)、CD56 (-)、AE1/AE3 (弥漫胞浆强+)、Syn (部分着色)、P16 (部分着色)、原位杂交 EBER (-)。综合形态学及免疫组织化学检查结果,考虑 SDSC。术前颈部、肝脾、双肾 B 超及胸片检查未见转移病变。既往无其他特殊疾病。遂于 2020 年 7 月 1 日全麻下鼻内镜泪前隐窝入路联合中鼻道入路行右上颌窦、筛窦开放术 + 右上颌窦肿瘤切除术 + 右下鼻道开窗术,术中经中鼻道开放右上颌窦口及筛窦,见右侧上颌窦口及窦内

积满息肉样坏死组织,筛窦内未见肿瘤组织,联合泪前隐窝入路完整切除右上颌窦肿瘤,上颌窦内侧壁骨质、眶底骨质部分破坏吸收,切除上颌窦内侧壁残余软组织及窦腔黏膜,电钻磨除肿瘤破坏处骨质及窦腔内壁、前外侧壁骨质,清除眶筋膜表面肿瘤组织后,取少许筋膜组织术中冷冻见异型细胞,余上颌窦各壁切缘冷冻未见癌。术后再次病检倾向 SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌,建议基因检测。外送广州金域医学检测中心荧光原位杂交技术 (immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测,结果为 *SAMRCB1* 基因缺失 (图 2D),进一步支持 SDSC 诊断。术后 1 个月住我院肿瘤科,于 8 月 24 日—10 月 7 日行放射治疗 (放射总剂量 66 Gy, 2 Gy/d, 5 d/周),放疗期间于 8 月 26 日、9 月 16 日同期依托泊苷 (100 mg/m²)、顺铂 (25 mg/m²) D1 - 3/W 行 2 周期化疗,放疗结束后于 10 月 15 日开始辅助化疗 EP 方案 4 周期,患者化疗期间出现Ⅲ度粒细胞抑制,发热,Ⅲ度口腔黏膜炎,无寒颤,无尿频、尿急、尿痛,予以保护性隔离、重组人粒细胞集落刺激因子、抗炎、对症治疗后白细胞恢复正常。患者治疗后恢复良好,随访 2 年,复查鼻窦 CT 及 MRI 显示右侧上颌窦前、内侧壁、下鼻甲部分骨质缺如,右侧上颌窦黏膜增厚、强化;内镜检查见右上颌窦口黏膜上皮化,窦口部分闭塞,未见新生物。肿瘤无复发及转移(图 3),患者目前生存状况良好,继续随访中。

2 讨论

SDSC 由 Agaimy 等^[1]和 Bishop 等^[2]在 2014 年首次同时报道并命名。目前关于 SDSC 的病例报道和相关研究较少,鼻腔鼻窦癌约占整个头颈肿瘤的 3% ~ 5%,而 SDSC 更是少之又少,目前全球最新文献报道该病约 82 例^[3],2018 年我国首次有该病报

第一作者简介:杨名保,男,硕士,主任医师。Email:491292324@qq. com

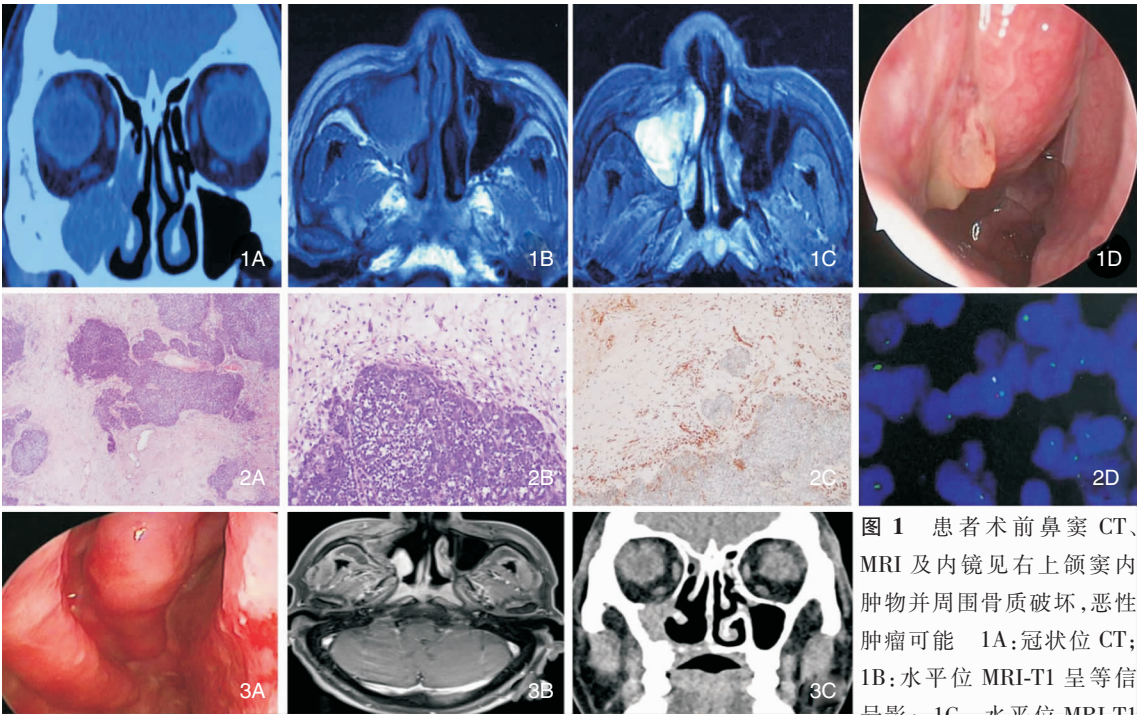


图1 患者术前鼻窦CT、MRI及内镜见右上颌窦内肿物并周围骨质破坏,恶性肿瘤可能 1A:冠状位CT; 1B:水平位MRI-T1呈等信号影; 1C:水平位MRI-T1

增强呈高信号影; 1D:鼻内镜见右上颌窦口新生物 图2 FISH检测所见 2A:肿瘤细胞呈不规则巢状排列,周围是致密的纤维间质,未见明显腺管分化或鳞状上皮分化(HE x40); 2B:肿瘤细胞呈基底样或透明细胞样(HE x200); 2C:图片右下方的肿瘤细胞INI-1免疫组化阴性,提示SMARCB1(INI-1)基因缺失,用作对比的左上方非肿瘤性间质细胞INI-1阳性(免疫组化 x100); 2D:FISH检测到SMARCB1基因缺失,绿色荧光标记EWSR1(22q12)探针,红色荧光标记SMARCB1(22q11)探针 注:FISH(免疫组织化学检查及荧光原位杂交技术) 图3 术后2年复查结果 3A:鼻内镜; 3B:鼻窦水平位MRI-T1增强; 3C:冠状位增强CT

道,目前中文检索仅有2篇报道^[4-5],2019年Goda等^[6]在日本首次报道该病。在2017年WHO头颈部肿瘤分类中,该肿瘤作为新的命名尚未有独立的分类,只被作为鼻腔鼻窦未分化癌的一个亚类。

SDSC发病年龄在19~89岁(中位年龄约52岁),男女比约1.5:1,肿瘤最常发生部位是筛窦,常侵犯周围邻近鼻窦、眼眶、前颅底、颅内或远处转移而表现鼻塞、鼻出血、头痛、复视等相应临床症状^[7]。影像学上SDSC常表现为浸润性生长的肿块,半数病例在CT上显示出侵袭性骨质破坏影像,MRI示T2WI低至中等信号,明显不均匀增强,大约一半的病变显示“末端毛发样”钙化外观,提示侵袭性骨膜反应^[8]。

SDSC临床诊断主要靠病理,Agaimy等^[1]根据基底样细胞和横纹肌样细胞的不同比例混合构成将其分为基底细胞样型(约占60%)、横纹肌样型(约占36%)、肉瘤样型(异型的梭形细胞,约占4%)3个亚型。SDSC特征性的免疫表型包括CKpan弥漫表达及INI1蛋白表达完全缺失,CKpan的阳性率为97%~100%。基底细胞样细胞常为CK5/6(+)、P63

(+)、P40(+)、Vimentin(-),横纹肌样细胞则是CK5/6(-)、P63(-)、P40(-)、Vimentin(+);CK7的阳性率为48%,但通常为局灶阳性;神经内分泌标志物Syn、CgA、CD56部分阳性,少部分病例可同时表达2种神经内分泌标志物;P16的阳性率为17%,但高危型HPV检测均为阴性;EBER原位杂交检测均为阴性^[1,7]。本例患者免疫组化检查发现INI1蛋白表达缺失已倾向于本病诊断,而CK5/6(局灶,+)、P63(局灶,+)、P40(局灶,+)支持基底细胞样亚型诊断。

SMARCB1(又称INI1或BAF47)是一种肿瘤抑制基因,位于染色体22q11.2,其基因表达产物INI1蛋白广泛表达于正常细胞的细胞核,并可以通过常规免疫组化进行检测,FISH检测发现SMARCB1基因纯合或杂合缺失有助于该疾病的进一步准确诊断^[9]。检测应用的LBP-SMARCB1基因缺失探针为计数探针,绿色荧光标记EWSR1(22q12)探针,红色荧光标记SMARCB1(22q11)探针,正常信号模式为2G2R,典型阳性信号模式为2G1R或2G(注:G为绿色信号,R为红色信号)。检测首先由病理医生对组织HE玻片进

行形态学评估,选定肿瘤区域,应用 *LBP-SMARCB1* 基因缺失探针进行荧光原位杂交,对肿瘤区域进行分析,计数至少两个视野的 200 个分裂间期细胞。本例患者分析的 200 个间期细胞,各信号模式分别如下:1G0R 88.5%,2G0R 10.0%,2G2R 0.5%,1G1R 1.0%,符合 *SMARCB1* 基因缺失改变。

INI1-缺失性鼻腔鼻窦癌是新近认识的一种鼻腔鼻窦恶性肿瘤,是 INI1-缺失性肿瘤家族的新成员^[10]。临床上需与一些鼻腔鼻窦骨瘤、多形性腺瘤、内翻性乳头状瘤等^[11-13] 常见肿瘤相鉴别外,还需与基底细胞样鳞状细胞癌、淋巴上皮癌、横纹肌样脑膜瘤、横纹肌肉瘤等相鉴别。SDSC 的鉴别诊断主要靠病理,INI1 蛋白表达完全缺失和 FISH 检测发现 *SMARCB1* 基因纯合或杂合缺失是诊断主要依据。

SDSC 缺乏有效的治疗方案,手术完整切除肿瘤,术后辅以放/化疗的综合治疗是目前主要的治疗手段。Agaimy 等^[7] 报道 39 例 SDSC 患者在随访中的 9 例幸存者,有 7 例是接受了根治性手术加放疗。Wasserman 等^[14] 报道 2 例 SDSC 患者术前接受辅助放/化疗后肿瘤体积显著缩小,有助于肿瘤完整切除并改善患者生存率。Kakkar 等^[15] 报道的 4 例 SDSC 患者以顺铂为基础的辅助化疗取得了很好的近期效果。INI1 与多种关键蛋白通道相关,对这些通道蛋白的研究为靶向药物治疗提供了应用前景^[16]。

SDSC 是一种侵袭性肿瘤,手术治疗及放/化疗效果不佳,预后较差,大多数表现为局部进展的浸润性破坏生长,在治疗后常发生局部复发和远处转移。Agaimy 等^[7] 对 39 例 SDSC 患者进行回顾性分析,发现 56% 的患者在确诊后数天到 102 个月内死于该肿瘤,中位生存时间仅为 15 个月;在 30 例存活病例 115 个月(中位数 17 个月)的随访中,33% (10 例) 的患者局部复发,37% (11 例) 的患者发生远处转移,包括肺、心包、胸膜、骨和大腿软组织等部位。SDSC 临床罕见,在临床遇到 INI1 蛋白细胞表达缺失为特征的患者,应考虑本病的可能,因此,加强对本病的认识,有助于临床早期确诊并积极治疗,提高患者生存率。

参考文献:

- [1] Agaimy A, Koch M, Lell M, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma; a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms[J]. Am J Surg Pathol, 2014,38(9):1274-1281.
- [2] Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-de-

- ficient carcinomas of the sinonasal tract[J]. Am J Surg Pathol, 2014,38(9):1282-1289.
- [3] Parsel SM, Jawad BA, McCoul ED. SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma; systematic review and case report[J]. World Neurosurg, 2020,136:305-310.
- [4] 张明辉,刘艳辉. INI1 缺失性鼻腔鼻窦癌 1 例并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018,34(12):1386-1388.
- [5] 汤申隽,翟长文,袁存存,等. SMARCB1 (INI1) 缺失的鼻腔鼻窦癌六例临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志, 2020,49(1):47-51.
- [6] Goda N, Haga H, Sumiyoshi S, et al. A case of SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma presenting as an ethmoid mass[J]. 诊断病理, 2019,36(2):125-129.
- [7] Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma; a series of 39 cases expanding the morphological and clinicopathological spectrum of a recently described entity[J]. Am J Surg Pathol, 2017,41(4):458-471.
- [8] Shatzkes DR, Ginsberg LE, Wong M, et al. Imaging appearance of SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma: a newly described sinonasal malignancy[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016,37(10):1925-1929.
- [9] Owosho AA, Zhang L, Rosenblum MK, et al. High sensitivity of FISH analysis in detecting homozygous SMARCB1 deletions in poorly differentiated chordoma; a clinicopathologic and molecular study of nine cases[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2018,57(2):89-95.
- [10] Agaimy A. The expanding family of SMARCB1 (INI1)-deficient neoplasia: implications of phenotypic, biological, and molecular heterogeneity[J]. Adv Anat Pathol, 2014,21(6):394-410.
- [11] 梁秋林,杨秀海,冯超,等. 鼻内镜下鼻窦骨瘤切除术后疗效分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020,26(4):435-438.
- [12] 刘金兰,李杰恩,陈飏友. 鼻部多形性腺瘤的 CT 表现[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018,24(6):552-556.
- [13] 徐芳,邱元正,肖健云,等. 鼻内镜下手术治疗鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤的疗效观察[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013,19(6):543-545.
- [14] Wasserman JK, Dickson BC, Perez-Ordóñez B, et al. INI1 (SMARCB1)-deficient sinonasal carcinoma; a clinicopathologic report of 2 cases[J]. Head Neck Pathol, 2017,11(2):256-261.
- [15] Kakkar A, Antony VM, Pramanik R, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma; a series of 13 cases with assessment of histologic patterns[J]. Hum Pathol, 2019,83:59-67.
- [16] Carugo A, Minelli R, Sapio L, et al. p53 is a master regulator of proteostasis in SMARCB1-deficient malignant rhabdoid tumors[J]. Cancer Cell, 2019,35(2):204-220.

(收稿日期:2022-09-08)

本文引用格式:杨名保,关亚峰. SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 1 例报道[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023,29(5):96-98. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322370