

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423309

· 临床报道 ·

SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌的 病理临床特征分析

王军¹, 李文婷¹, 孟宇宏¹, 付先利¹, 李丽明², 张庆丰², 吕云罡³

(深圳大学总医院 1. 病理科; 2. 耳鼻咽喉头颈外科; 3. 影像科, 广东 深圳 518071)

摘要: **目的** 总结 SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 (SDSC) 的临床特征、组织形态、免疫组化表达、诊断、鉴别诊断、治疗及随访状况, 提高对该病的认识水平。 **方法** 对深圳大学总医院诊治的 1 例 SDSC 患者的临床及病理相关资料进行整理, 回顾性分析相关文献。 **结果** 患者 TNM 分期为 T3N0M0; CT 和 MRI 显示右侧鼻腔及鼻窦内占位, 伴骨质破坏; 组织学见肿瘤细胞形态较为一致, 伴轻度多形性, 呈上皮样或基底细胞样形态, 核分裂像较易见, 未见明显鳞状或腺样分化特征, 肿瘤周边可见少许残留的正常黏膜上皮; 免疫组化染色分析见肿瘤细胞 INI-1 细胞核表达完全缺失。 **结论** SDSC 是鼻窦未分化癌的一种新亚型, 较为罕见; 具有高度侵袭性, 易复发、早期转移、预后差等特点; 形态学分化差的鼻腔鼻窦癌行 INI-1 免疫组化检测, 有助于该亚类的准确诊断; 术前 TPF (多西他赛 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶) 化疗方案促使病灶缩小, 有助于根治性手术切除。

关键词: SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌; 病理; 细胞学; 临床特征

中图分类号: R739.62

Pathologic and clinical characteristics of SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma

WANG Jun¹, LI Wenting¹, MENG Yuhong¹, FU Xianli¹, LI Liming², ZHANG Qingfeng², LYU Yungang³

(1. Department of Pathology; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; 3. Department of Medical Imaging, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518071, China)

Abstract: **Objective** To Summary the clinical characteristics, histological morphology, immunophenotype, diagnostic features, differential diagnosis, treatment and follow-up of SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal carcinoma (SDSC), and deepen the understanding of this disease. **Methods** The clinicopathologic data of one SDSC patient diagnosed and treated in Shenzhen University General Hospital were retrospectively and literatures were reviewed. **Results** The patient's TNM stage was T3N0M0. The computed tomography (CT) and magnetic resonance image (MRI) showed a mass occupying the right nasal cavity and ethmoid sinus with bone destruction. Microscopically, the tumor cells were composed of epithelioid or basal cell-like morphology, most were consistent with mild pleomorphism. The mitotic image was easy to see, no obvious squamous or adenoid differentiation was observed, and a few residual normal mucosal epithelium could be seen around the tumor. Immunohistochemical staining showed that INI-1 nuclear expression of tumor cells was completely absent. **Conclusions** SDSC is a new subtype of undifferentiated carcinoma of sinuses, which is relatively rare. It is highly invasive with poor prognosis, easy to relapse and early metastasis. INI-1 immunohistochemical detection was performed for the poorly differentiated carcinoma of sinonasal, which was helpful for the accurate diagnosis of this subcategory. Preoperative TPF (Docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil) chemotherapy helps to shrink the lesion and facilitate radical surgical excision.

Keywords: SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma; Pathology; Cytology; Clinical characteristics

基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程项目 (SZSM201911007)。

第一作者简介: 王军, 男, 硕士, 副主任医师。

通信作者: 张庆丰, Email: zxyebh@163.com

SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 [SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal carcinoma, SDSC] 是新近确定的一类高度恶性肿瘤,根据 2017 年世界卫生组织发布的第 4 版头颈部肿瘤分类^[1] 标准,归类于鼻腔鼻窦未分化癌的范畴内加以阐述,占鼻腔鼻窦癌的 2.7% ~ 7.0%^[2-4]。2014 年由 Agaimy 等^[2] 和 Bishop 等^[3] 首次报道,SMARCB1 (INI-1) 是染色体 22q11.2 位点基因编码产物,是三磷酸腺苷依赖性 SWI/SNF 染色质重构复合物的核心结构,INI-1 蛋白在正常细胞的胞核普遍表达,作用包括调节细胞分化、细胞周期控制和凋亡^[5]。INI-1 表达缺失是肿瘤病理确诊的重要特征之一,如恶性横纹肌样瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、肌上皮癌、骨外黏液样软骨肉瘤、肾髓质癌、分化脊索瘤、筛状神经上皮肿瘤、上皮样肉瘤、鼻窦未分化癌等。目前国内外关于 SDSC 的病例报道较少,本文回顾性分析本单位经治的 1 例 SDSC,总结其临床及病理特征、治疗方式和生存预后,加深对此类罕见肿瘤类型的认识。

1 临床资料

患者,女,59 岁,右侧鼻塞伴间断流脓涕 3 月余,逐渐加重,至持续性完全性鼻塞,伴流黄白色胶冻样脓涕,偶有涕中带血丝,偶伴鼻涕倒流,稍感嗅觉下降。鼻内镜示:鼻中隔无明显偏曲,双侧下鼻甲稍肿大,右下鼻道见淡黄色息肉样新生物,右中鼻道见分叶状粉紫色新生物,表面尚光滑。CT 显示右侧鼻腔及筛窦内占位(图 1)。MRI 显示右侧鼻道及筛窦内可见铸形软组织肿块,边缘清楚,最大径线约 30 mm × 16 mm × 18 mm,病变 T2WI 呈等信号, T1WI 呈等信号,增强扫描呈不均匀强化。双侧上颌窦、蝶窦及筛窦黏膜变厚,窦腔内见长 T2 信号灶填充,中鼻甲、上颌窦内侧壁后部偏上见骨质破坏,肿瘤侵及部分下鼻甲、后组筛窦(图 2)。临床诊断:鼻腔肿瘤,鼻窦炎。患者全麻鼻内镜下行右鼻腔鼻窦肿瘤探查切除术,病理经两位富有经验的高级病理医师阅片,SDSC 诊断明确。患者于确诊后第 7 天、第 27 天采用 TPF(多西他赛 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶)化疗方案行第一、二疗程诱导化疗,后复查 CT 显示病变较前体积略有缩小,于第 54 天行经鼻内镜下低温等离子辅助下右侧鼻腔鼻窦颅底恶性肿瘤切除术 + 右侧眶筋膜切除 + 眶减压术 + 右侧全组鼻窦开放术,术中见右中鼻道淡红色肿物,表面见脓性分泌物

及血痂附着。术后辅助放疗,放疗期间伴恶心反胃、咽部异物感、味觉减退等表现。术后 2 个月鼻内镜示右鼻腔下鼻甲、鼻中隔前端表面痂皮,中鼻道术区见痂皮及伪膜,鼻腔黏膜充血肿胀,未见新生物;术后 5 个月复查 MRI 示:右筛窦后组、右侧鼻腔病灶已切除,术区可见少许小片状异常信号, T1WI 呈等信号及小片状高信号, T2WI 呈稍高、低混杂信号,增强扫描未见强化(图 3)。术后随访时间共 5 个月余,未见肿瘤复发,患者状态良好。

2 组织病理学特征

肉眼所见:右侧鼻道新生物组织 2 块,大小分别为 2.5 cm × 2.0 cm × 0.8 cm 及 0.6 cm × 0.6 cm × 0.3 cm。镜下所见:肿瘤组织见较多凝固性坏死,较多点状核碎片及凋亡细胞,呈乳头状(图 4a)、巢状、实性片状(图 4b)排列;肿瘤细胞总体较为一致,伴轻度多形性,呈上皮样或基底细胞样形态;细胞呈圆形、椭圆形、短梭形,排列较为密集,细胞边界较为清楚;细胞胞浆少,胞浆略嗜碱性,部分胞浆透明,细胞呈空泡状,未见明显核偏位以及胞质红染的横纹肌样细胞;细胞核染色质略粗糙,大部分核大小较为一致,伴轻度多形性,核浆比增高,部分可见小核仁,核仁大致居中;核分裂像易见,并见病理性核分裂象;未见明显细胞内角化及角化珠形成;未见明显腺样结构(图 4c);肿瘤周边可见少许残留的正常黏膜上皮。

3 免疫组化染色结果

CK-Pan、P40 弥漫强阳性, CK7、CK5/6、P16、GATA3、NUT、SOX-10、S-100 阴性, P53 野生型, Ki-67 约 80% 阳性,神经内分泌标记物 Syn、CgA、CD56、均未见表达, EBER 原位杂交阴性,送检两份组织均为肿瘤细胞 INI-1 细胞核表达完全缺失(图 5)。

4 讨论

鼻腔鼻窦未分化癌指的一种组织发生不确定、具有高度侵袭性和临床病理特征的癌,SDSC 首先由 Bishop 等^[3] 在 2014 年提出,并由 Agaimy 等^[2] 进一步总结明确为一种新的亚型。临床特征方面,大多数患者为中年,以男性为主,表现为鼻塞、头痛或视力改变^[2-3],患者通常表现为晚期。Lee 等^[6] 的系统

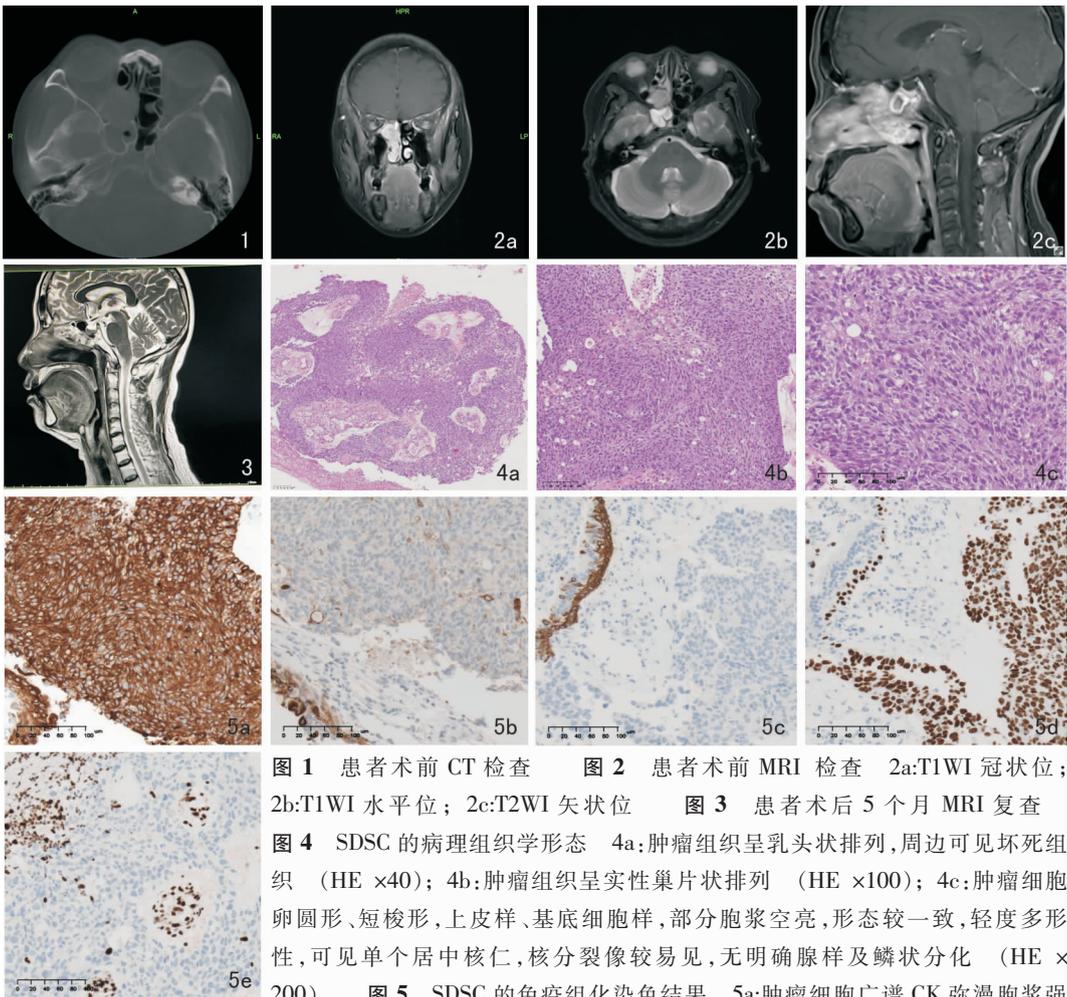


图1 患者术前CT检查 **图2** 患者术前MRI检查 2a:T1WI冠状位; 2b:T1WI水平位; 2c:T2WI矢状位 **图3** 患者术后5个月MRI复查 **图4** SDSC的病理组织学形态 4a:肿瘤组织呈乳头状排列,周边可见坏死组织(HE×40); 4b:肿瘤组织呈实性巢片状排列(HE×100); 4c:肿瘤细胞卵圆形、短梭形,上皮样、基底细胞样,部分胞浆空亮,形态较一致,轻度多形性,可见单个居中核仁,核分裂像较易见,无明显腺样及鳞状分化(HE×200) **图5** SDSC的免疫组化染色结果 5a:肿瘤细胞广谱CK弥漫胞浆强阳性表达(EnVision二步法×200); 5b:肿瘤细胞CK7阴性,残存部分正常上皮细胞胞浆阳性(EnVision二步法×200); 5c:肿瘤细胞CK5/6阴性,残存正常上皮细胞胞浆阳性(EnVision二步法×200); 5d:肿瘤细胞P40细胞核强阳性表达,部分残存正常上皮细胞阴性(EnVision二步法×200); 5e:肿瘤细胞核INI-1表达缺失,淋巴细胞及血管内皮细胞阳性(EnVision二步法×200)

回顾和汇总分析迄今为止样本量最大(128例),研究表明患者中位年龄为53岁,男性居多,淋巴结转移相当罕见(6%),大多数患者出现在晚期,约6%的患者出现转移性疾病。在33例有详细肿瘤分期信息的患者中,27例(82%)为T4期疾病,广泛累及鼻窦骨,眶周或颅底组织有不同程度浸润^[2]。影像学见鼻腔鼻窦软组织肿物,累及筛窦、蝶窦和上颌窦伴相应的骨质破坏,尤其是伴有钙化及骨膜反应,周围呈“毛刺”样改变时,要考虑到此病^[4]。

形态学观察,文献显示该类肿瘤大部分呈基底细胞样或横纹肌细胞样形态。基底样SDSC的肿瘤细胞形态较为一致,细胞胞质少,核质比增高,呈巢状或实性片状分布;横纹肌样SDSC肿瘤细胞的核偏位,胞质嗜酸性;其他形态包括胞质透明呈空泡状、巢周细胞栅栏样排列及内翻乳头样生长等^[2];

极少数表现为嗜酸性细胞样形态,胞质丰富,核呈圆形空泡状核,居于中央,核仁较明显^[7],包括大核,核仁突出,Ki67增殖指数增高,肿瘤坏死和缺乏鳞状分化。细胞学标本观察,SDSC具有较广泛的形态谱型,可由基底样细胞、纤维母细胞样细胞和横纹肌样细胞按照不同比例混合出现,不伴有明确的鳞状分化。偶有腺样、假腺样、乳头状、透明细胞型或肉瘤样报道^[8];主要或局灶性卵黄囊样生长模式^[2,9-10]。这些肿瘤通常在细胞水平上缺乏显著的多态性。Allison等^[11]于2016年首次描述了SDSC细胞学特点,包括松散凝聚的单核浆细胞样细胞群,偶见核仁,罕见有丝分裂图和坏死背景,没有明显的腺状或鳞状分化。2018年Allard等^[12]统计6例SDSC患者的细胞学标本特点,作者描述了与基底样、非角化鳞状细胞癌特征一致的细胞学发现,包括

卵圆形到多边形的肿瘤细胞,具有小而均匀的细胞核、细染色质、小核仁、轻度核膜不规则和细胞边界不清;肿瘤细胞呈簇片状排列,背景是坏死碎片,与本例表现相似。仅有2例偶见单个横纹肌样细胞,胞浆丰富,细胞核偏位,本例未见上述特征。免疫组化及分子特征,SDSC存在特征性INI-1细胞核表达完全缺失,常表达鳞状细胞标记物,如P63、P40、CK5/6,本例强阳性表达P63、P40,而CK5/6不表达,与SMARCA4缺失性癌CK5/6一般为阴性类似。在卵黄囊生长模式的病例中,SALL-4和glypican-3阳性表达^[2,10]。少量肿瘤细胞可出现神经内分泌标志物局灶阳性。高危型人乳头状瘤病毒及EBER原位杂交检测均为阴性。SMARCB1基因作为肿瘤抑制因子,它的缺失改变了SWI/SNF复合物的功能,导致EZH2活性增加,从而上调致癌途径并抑制肿瘤抑制基因的转录^[13]。INI-1涉及包括Wnt、P53、P16-RB、Sonic Hedgehog、Polycomb等多条信号通路,对靶向药物的选择具有较强的指导作用^[14]。由于病例数有限,明确的生物学行为及潜在分子机制需要进一步阐明。鼻腔鼻窦部位比较独特,是各种肿瘤的好发部位,而且表现为相似的低分化/未分化癌形态^[15]。本例部分细胞具有梭形细胞形态,因此需要与具有梭形细胞形态的原发性基底细胞鳞癌、小细胞癌和梭状细胞肿瘤的细胞形态学鉴别^[16]。其他需要鉴别上皮来源恶性肿瘤,如低分化非角化鳞状细胞癌、SMARCA4缺失鼻腔鼻窦未分化癌、肌上皮癌、人乳头状瘤病毒相关腺样囊样癌等^[2,17];间叶源性恶性肿瘤,包括横纹肌肉瘤、嗅神经母细胞瘤、造釉细胞瘤样尤文肉瘤^[15]等。INI-1免疫染色有助于识别这种罕见的疾病亚型,同时需要与其他伴有INI-1缺失的肿瘤进行鉴别。

由于文献中少见SDSC,对最佳治疗方法知之甚少。一些作者主张在切除可行的情况下进行前期手术,然后放/化疗,其他作者提倡诱导化疗。如果诱导化疗有50%的反应,那么手术后放/化疗是推荐的。到目前为止,虽然手术、化疗和放疗的最佳顺序尚未确定,但目前普遍共识是支持多模式治疗^[6,18]。Lee等^[6]报道,大约67%的患者进行了根治性切除或手术,辅助治疗常用(56%),诱导治疗不常用(20%)。75%的患者使用了多模式治疗,而13%的患者接受了单一模式治疗,约12%的患者治疗方法无法确定。单因素和多因素分析均未显示诱导治疗、辅助治疗和多模式治疗在总生存期上有显著差异。Parsel等^[19]对69例该类患者分析,大多数

患者接受手术治疗(87%),其次是辅助治疗(88%),包括顺铂、多西他赛、5-氟尿嘧啶等不同的化疗药物,被不同程度的使用。在诊断时没有转移性疾病的患者接受积极的术后放/化疗往往有更好的结果。SDSC主要的分子改变是由于SMARCB1基因纯合或杂合缺失,或者突变导致的基因失活^[8],少量病例可呈正常信号,SMARCB1的缺失代表了一种独特的肿瘤,两种特定的EZH2抑制剂E11和EPZ-6438已显示出治疗SMARCB1缺失肿瘤的应用前景^[20],鉴于EZH2抑制剂在小鼠模型和2期临床试验中治疗其他SMARCB1缺失肿瘤的良好结果,需要进一步研究其在SDSC中的疗效。根治性手术切除辅助术后同步放化疗可能是最佳综合治疗方案。Chitguppi等^[17]的研究结果表明,SMARCB1缺失的鼻窦未分化癌(sinonasal undifferentiated carcinoma, SNUC)中观察到的不良预后与文献中描述的非鼻窦性SMARCB1缺失肿瘤的较短生存期和频繁复发相一致。SNUC是一种异质性的未分化鼻窦恶性肿瘤。基于SMARCB1表达的状态,SMARCB1表达缺失组与未缺失组相比较,总体预后更差。因此有必要通过评估差异基因表达是否导致临床肿瘤行为和侵袭性的变化来更好地理解这种基因畸变,并进一步开发更多个性化的治疗方案。SMARCB1(INI-1)缺陷肿瘤的死亡率为37%~56%,中位生存期为22~39个月^[7,17,19],晚期肿瘤预后较差^[7]。

综上所述,SDSC较为罕见,是具有高度侵袭性的一类恶性肿瘤,最常侵犯筛窦,多数患者就诊时已是晚期,具有易复发、早期转移、预后差的特点。临床与病理医师应增强对该病的认识,提高诊断准确性。病理医师遇到发生于鼻腔鼻窦的未分化癌或者肿瘤细胞具有横纹肌样或基底细胞样特征的低分化肿瘤时,诊断这种分化差的鼻腔鼻窦癌时应考虑到SDSC可能^[21],需要加做包括INI-1在内的免疫化学和分子检查作为客观工具,为诊断提供重要的信息,也为治疗提供依据。该肿瘤具有独特的组织学和免疫组化模式,并由独特的遗传驱动事件引起,需要更多临床及实验研究以确定最佳的治疗方案。

参考文献:

- [1] Thompson LDR, Franchi A. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: Nasal cavity, paranasal sinuses and skull base[J]. Virchows Arch, 2018, 472(3):315-330.
- [2] Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, et al. SMARCB1 (INI-

- 1)-deficient sinonasal carcinoma; A series of 39 cases expanding the morphologic and clinicopathologic spectrum of a recently described Entity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017,41(4):458-471.
- [3] Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinomas of the sinonasal tract [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014,38(9):1282-1289.
- [4] 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.
- [5] Roberts CW, Orkin SH. The SWI/SNF complex--chromatin and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004,4(2):133-142.
- [6] Lee VH, Tsang RK, Lo AWI, et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma; A systematic review and pooled analysis of treatment outcomes [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(13):3285.
- [7] 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.
- [8] Dogan S, Cotzia P, Ptashkin RN, et al. Genetic basis of SMARCB1 protein loss in 22 sinonasal carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2020,104:105-116.
- [9] Ng JKM, Chan JYK, Li JJX, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma with Yolk Sac differentiation showing co-loss of SMARCA4 immunostaining - a case report and literature review [J]. *Head Neck Pathol*, 2022,16(3):934-941.
- [10] Li CY, Han YM, Xu K, et al. Case report: SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinoma of the nasal cavity with pure yolk sac tumor differentiation and elevated serum AFP levels[J]. *Onco Targets Ther*, 2021,14:2227-2233.
- [11] Allison DB, Bishop JA, Ali SZ. Cytopathologic characteristics of SMARCB1 (INI-1) deficient sinonasal carcinoma; A potential diagnostic pitfall[J]. *Diagn Cytopathol*, 2016,44(8):700-703.
- [12] Allard FD, Bell D, Stelow EB. Cytopathologic features of SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma[J]. *Cancer Cytopathol*, 2018,126(8):567-574.
- [13] Yamaguchi H, Hung MC. Regulation and role of EZH2 in cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2014,46(3):209-222.
- [14] 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.
- [15] Bossi P, Saba NF, Vermorken JB, et al. The role of systemic therapy in the management of sinonasal cancer; A critical review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015,41(10):836-843.
- [16] McHugh KE, Policarpio-Nicolas MLC. Metastatic SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma diagnosed by endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration (EBUS-FNA): A potential diagnostic pitfall and review of the literature[J]. *Acta Cytol*, 2019, 63(5):431-437.
- [17] Chitguppi C, Rabinowitz MR, Johnson J, et al. Loss of SMARCB1 expression confers poor prognosis to sinonasal undifferentiated carcinoma[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2020,81(6):610-619.
- [18] Chung SY, Kenee P, Mitton T, et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma: An evolving entity[J]. *J Neurol Surg Rep*, 2023,84(1):e1-e5.
- [19] Parsel SM, Jawad BA, McCoul ED. SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma; systematic review and case report[J]. *World Neurosurg*, 2020,136:305-310.
- [20] Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer[J]. *Nat Med*, 2016,22(2):128-134.
- [21] 张蕊仙, 皇甫辉, 高泽慧. SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌的诊疗进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(3):115-120.

(收稿日期:2023-09-20)

本文引用格式:王军,李文婷,孟宇宏,等. SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌的病理临床特征分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(3):98-102. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423309

Cite this article as:WANG Jun, LI Wenting, MENG Yuhong, et al. Pathologic and clinical characteristics of SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(3):98-102. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423309