

- munopathogenic role for reduced IL-35 expression in allergic asthma[J]. *J Asthma*, 2015, 52: 763-771.
- [21] 扶红根, 雷后兴. 白介素-35 与支气管哮喘的相关性研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(1): 123-126.
- [22] HUANG X, CHEN Y, ZHANG F, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2014, 80: 152-155.
- [23] TAO B, RUAN G, WANG D, et al. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2015, 14: 273-279.
- [24] SHEN H, WANG C, FAN E, et al. Upregulation of interleukin-35 subunits in regulatory T cells in a murine model of allergic rhinitis[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2014, 76: 237-247.
- [25] 尹雪, 任秀敏, 刘春苗, 等. 变应性鼻炎患者 IL-35 对于 Treg/Th17 细胞平衡的调控作用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(3): 213-216.
- [26] SHEN Y, TANG X Y, YANG Y C, et al. Impaired balance of Th17/Treg in patients with nasal polyposis[J]. *Scand J Immunol*, 2011, 74: 176-185.
- [27] SHEN Y, HU G H, YANG Y C, et al. Allergen induced Th17 response in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with nasal polyposis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12: 235-240.
- [28] SHEN Y, HU G H, KANG H Y, et al. Allergen induced Treg response in the peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with nasal polyposis[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2014, 32: 300-307.
- (收稿日期: 2017-01-10)

鼻腔鼻窦滑膜肉瘤的发病机制及研究进展*

周政¹ 苗刚勇¹ 李云秋^{1△}

[关键词] 鼻腔, 鼻窦; 滑膜肉瘤; 发病机制; 发展
doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.07.022
[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

Pathogenesis and research progress of the synovial sarcoma of the nasal cavity and sinus

Summary Synovial sarcoma of the nasal cavity and sinus are rare, comprise less than 0.1% of all soft tissue malignancies. Synovial sarcoma is a malignant mesenchymal tumor with variable epithelial differentiation, which is defined by the presence of a specific chromosomal translocation that generates SS18-SSX fusion oncogenes. The treatment include surgery, radiotherapy, chemotherapy. As the delicate anatomy of the nasal cavity and sinus limits the ability to obtain wide surgical margins. This maybe the reason why there is a higher local recurrence rate and worse disease-specific survival in head and neck sarcomas compared to other sites.

Key words nasal cavity, sinuses; synovial sarcoma; pathogenesis; development

滑膜肉瘤是一种罕见的软组织肉瘤, 头颈部滑膜肉瘤于 1954 年由 Jernstorom 首次以咽部滑膜肉瘤报道, 在全身滑膜肉瘤中发病比例不足 5%, 由于恶性程度高, 局部复发及远处转移是导致死亡的主要原因。根据流行病学的细胞系特点^[1-2], 将其分为双相型(25%)、单相型(75%)(纤维型、上皮型)、未分化型(<5%)、黏液样型。鼻腔鼻窦滑膜肉瘤的发病机制可能与染色体易位所致的基因异

常融合有关^[3], 由于其诊断困难, 复发率高, 5 年生存率低下, 如何制定行之有效的系统治疗方法, 越来越受到临床各个科室的重视。

1 滑膜肉瘤的发病机制

目前认为滑膜肉瘤并非起源于滑膜组织, 而是一类起源于深部软组织间充质干细胞的恶性肿瘤, 可能与染色体易位所致的基因异常融合有关。有文献报道^[3], 通过分子遗传学技术检测到高于 90% 的鼻腔滑膜肉瘤存在染色体 t(X; 18)(p11.2q;q11.2) 的易位及 SYT-SSX 融合基因的表达。也正基于此, 行 RT-PCR 染色体检测已成为目前国际上公认的诊断滑膜肉瘤的标准之一, 当然, 并非所有的滑膜肉瘤中均有融合基因的表达,

* 基金项目: 湖南省科学技术厅科技计划项目 (No: 2013FJ6034)

¹ 湖南省人民医院头颈外科 (长沙, 410005)

[△] 审校者

通信作者: 李云秋, E-mail: entliyunqiu@126.com

所以滑膜肉瘤的确诊对临床及病理科医生而言,无疑是一项巨大的挑战。

SYT-SSX 是 X 染色体与 18 号染色体易位融合的结果^[4]。滑膜肉瘤细胞中以 SYT-SSX 为特征的基因融合阳性表达率达 90% 以上,其中又以 SYT-SSX1 融合最为多见。SYT 与 SSX 融合后将导致 SSX 结构域的改变,使其对应的靶基因被激活,从而产生融合蛋白,并逆向激活其他异常转录,从而促进肿瘤的发生。有研究表明^[5-6],抑制 SYT-SSX 的表达将导致滑膜肉瘤细胞的存活率下降。进一步研究发现^[6],使用 SYT-SSX siRNA 处理肿瘤细胞后,肿瘤细胞普遍停滞在 G₀/G₁ 期。此外,SYT-SSX 融合体具有转录活性,能够通过调节细胞通路、影响 DNA 表观遗传学及细胞周期相关因素,促进肿瘤的发生。而 β -链蛋白(β -catenin)是一种多功能的蛋白质,主要功能为介导细胞间黏附和参与基因的表达,其广泛存在于各种类型的细胞。有文献报道^[7]在转基因 SYT-SSX2 的小鼠中,SYT-SSX2 能够激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进肿瘤的发生,而敲除 β -catenin 基因或使用 CK1a 抵抗 β -catenin 介导的致瘤作用,能够阻止滑膜肉瘤细胞的生长,说明 Wnt/ β -catenin 信号通路在滑膜肉瘤的发病过程中起着重要作用。再者,SYT-SSX2 也可以失衡维持特定基因沉默的表观遗传学调控基因,导致肿瘤的发生^[8]。另外有文献报道^[9]约 93% 的滑膜肉瘤细胞中的 Bcl-2 呈阳性表达,提示肿瘤的发生与抗凋亡因子的异常表达有关,但 Bcl-2 的异常表达是否与 SYT-SSX 的异常融合存在联系,目前暂无相关文献报道。同时,滑膜肉瘤与细胞周期相关基因的异常表达也有关系。众所周知,恶性肿瘤是一类细胞周期性疾病,而细胞周期蛋白(cyclinD1)是调控细胞周期中最为重要的蛋白,cyclinD1 主要调节 G1/S 位点,当上调 cyclinD1 时,将导致此关卡开放异常,导致细胞异常增殖。有文献表明^[10-11],SYT-SSX 表达阳性的患者 cyclinD1 表达明显高于 SYT-SSX 表达阴性的患者,使用 SYT-SSX siRNA 阻断 SYT-SSX 的表达后,cyclinD1 的表达明显降低,而使用 cyclinD1 抑制剂拮抗后,滑膜肉瘤细胞的生长速度明显变缓,表明 SYT-SSX 融合基因能通过影响 cyclinD1 的表达对肿瘤生长产生作用。

2 鼻腔、鼻窦滑膜肉瘤的临床表现

滑膜肉瘤在鼻腔及鼻窦中极其少见,加之临床表现较为隐匿。当出现一定症状时,肿瘤已发展到中晚期,不仅给临床诊断及治疗带来巨大挑战,而且影响患者预后。

鼻腔鼻窦滑膜肉瘤初期可无任何阳性表现,之后逐渐出现鼻塞、流涕、鼻出血、涕中带血、鼻部胀痛等症状,累及眼眶可表现为复视、眼球活动受限、

视力下降,累及嗅区可表现为嗅觉减退,破坏面部骨质后可出现渐进性增大的面颅包块,向鼻腔后端发展累及咽鼓管可出现耳鸣,耳闷,听力下降等症状,当累及神经时可出现神经痛,并可能出现神经功能障碍,尽管可侵犯临近区域,但鼻腔滑膜肉瘤一般较少有颈部转移性包块。据有关文献^[12]报道,鼻腔滑膜肉瘤颈部淋巴结转移极为少见,所以,除非确诊颈部转移灶,否则不建议行预防性颈部淋巴结清扫。另外,鼻腔鼻窦滑膜肉瘤也可引起鼻腔及鼻窦阻塞性炎症,此时可出现类似鼻窦炎的相关症状,部分患者可出现鼻窦投影区压痛,而一些额窦阻塞的患者,则表现出前额疼痛,疼痛特点类似急性额窦炎。当然,若肿瘤向颅底发展,引起颅底骨质的压迫吸收,肿瘤破坏硬脑膜,进入颅内,则可表现出剧烈头痛、恶心、呕吐等颅脑占位性病变所具有的临床表现。这类患者,一般有多次手术史或经放疗后复发及远处转移,此时恶性程度较初发时有增高。至于影像学方面,由于滑膜肉瘤在 CT 上常表现为密度均匀的肿块,且周围骨质一般无虫蚀样改变,加之肿瘤生长缓慢,所以常常被误诊为良性肿瘤,只有当肿块使局部骨质压迫吸收或者缺如时,才会考虑恶性肿瘤,而此时又需与嗅神经母细胞瘤,恶性淋巴瘤,孤立性纤维瘤相鉴别,所以临床上滑膜肉瘤的初诊误诊率相当高。尽管如此,CT 对于诊断及治疗仍有一定的价值,在明确肿块范围、质地及与周围组织的关系等方面提供重要的线索。而 MRI 检查在软组织肿瘤方面的价值更是优于 CT,在 T1 像中,滑膜肉瘤可表现为均质或非均质的圆形肿块,密度与骨骼肌类似;而在 T2 像中,滑膜肉瘤可表现为三联显像(triple sign)的表现,即可在患者中发现之前的钙化(低密度)、液化囊性变(高密度)及肿瘤组织(中等密度)并存的影像学表现。Jones 等^[13]认为三联显像特点可在 30%~40% 的患者中出现,同时较大的滑膜肉瘤还有分叶或分隔的 MRI 图像表现形式。总之,滑膜肉瘤在鼻腔中的临床并无明显特异性,所引起的相关症状也是一般肿瘤所共有的,甚至于影像学资料,提供的价值也十分有限,所以确诊仍需依靠免疫组织化学,甚至基因检测。

3 鼻腔鼻窦滑膜肉瘤的诊断

鼻腔鼻窦滑膜肉瘤的诊断与其他位置滑膜肉瘤诊断的方式及方法基本相同,都需依靠免疫组织化学及细胞遗传分子学方法来检测。但滑膜肉瘤细胞中梭型细胞的形态与其他软组织梭型细胞肉瘤的形态相近,有时候免疫组织化学也表现得模棱两可,此时需运用基因检测技术来确诊。而事实上,由于受当地医疗及消费水平的限制,基因检测技术并不为患者所接受,所以很多时候,病理上的诊断,往往是基于合理排除得出来的。双相型滑膜

肉瘤在镜下表现为上皮样细胞和腺样细胞的组合排列,根据其细胞学检测特点及特异性基因的阳性表达,相对而言较容易判断,但仍需与肌上皮瘤等相鉴别^[14-15]。而单相型滑膜肉瘤,镜下表现为类上皮样细胞的单一排列,若发生在不常见部位,极易误诊,常需与血管外皮细胞瘤、孤立性纤维瘤、恶性末梢神经鞘膜瘤、平滑肌肉瘤及纤维肉瘤相鉴别^[16]。低分化滑膜肉瘤极其少见,受病例数的限制,其组织学特点难以准确评估。

因为滑膜肉瘤的确诊大部分情况下是依据免疫组织化学得出来的,所以了解其病理中特异性相对较高的基因表达十分必要。结合最新文献^[15-17],90%的滑膜肉瘤存在细胞角蛋白(cytokeratins)和上皮样细胞抗原(EMA)的阳性表达。大约93%的患者Bcl-2表达阳性^[9],这与前面提到的滑膜肉瘤的发生与抗凋亡因子的异常表达有关保持一致。此外,60%~73%的滑膜肉瘤患者CD99+阳性表达,21%~30%的患者中S-100呈阳性表达。当然,除阳性表达外,也有一些基因在滑膜肉瘤中弱表达或表达阴性,如CD34、P16、CD57、CK8、P53等,所以针对免疫组织化学的复杂性及基因检测的长时性,目前不少学者正在寻找一种特异性较高的标志物来辅助滑膜肉瘤的诊断。而TLE1(transducin like enhancer of split)是哺乳动物的一种转录共抑制分子,TLE1在滑膜肉瘤中表达率为80.2%,特异性较高,在双相型、单相型、差分化型中的阳性率分别为88.8%、78.9%、68.7%,在恶性神经鞘膜瘤和孤立性纤维瘤中阳性率分别为12.5%和8.3%^[18]。对于技术条件不支持免疫组织化学的医院及患者经济上难以支撑的家庭,梁海英等^[19]认为可以通过检测TLE1的表达产物辅助诊断滑膜肉瘤。

4 鼻腔、鼻窦滑膜肉瘤的治疗

目前针对鼻腔滑膜肉瘤的治疗与头颈部滑膜肉瘤的处理方式基本相同,一般以手术扩大切除为主,术后再辅以放疗。有文献报道^[20],若能保证足够安全缘,可以行单纯手术治疗,但需保证手术安全缘在1.5~2.0 cm,然而鼻腔鼻窦腔隙狭窄,除非瘤体非常小,否则难以保证足够安全缘,所以对于鼻腔鼻窦滑膜肉瘤,只要伴有血管、神经及骨质破坏,均建议患者术后行放疗,但放疗是否能够提高患者的无瘤生长期并对总体生存率产生积极效应,目前仍无大量临床数据支持^[21]。有文献报道^[22]使用6400 Gy的放射线单独治疗后,滑膜肉瘤的局部控制率仅为15%,所以手术联合术后放疗已成为头颈部滑膜肉瘤治疗的共识。研究表明^[3],手术联合术后放疗能够降低局部复发率并提高患者生存率,而有关化疗的作用似乎很少在头颈部滑膜肉瘤的治疗中提及。鉴于四肢滑膜肉瘤的

化疗方案,有学者认为头颈部滑膜肉瘤同样适合化疗^[12],一部分患者在治疗过程中使用化疗药物阿霉素、异环磷酰胺、多柔比星^[9],其疗效缺乏大宗数据支持。而还有学者通过小宗病例回顾性分析,认为化疗对滑膜肉瘤的无瘤生长期及总体生长率无明显提高,甚至还会带来较大副作用,主张摒弃化疗。这些都是因为此类病例少见,无循证医学数据支撑所致,所以对于此类少见的病例,一经确诊,须书写个案报道,详细描述其诊疗经过及预后便于今后进行统计学分析,实为关键。

5 鼻腔滑膜肉瘤的预后

滑膜肉瘤在鼻腔鼻窦中以上颌窦多发,由于发病隐匿,发现时已达中晚期,且受限於鼻腔腔隙狭窄,毗邻诸多重要血管及神经,因此单纯手术往往难以完整切除,术后局部复发及远处转移率较高,预后较差,较之于四肢及关节处滑膜肉瘤,头颈部滑膜肉瘤表现出发病更年轻,恶性程度更高^[23]。鼻腔滑膜肉瘤的预后主要与肿瘤分期分型及肿块大小有关,年龄及环境因素也不能忽视,对于有血管侵袭或骨质破坏的患者,或肿块直径>5 cm的患者,预后较差^[24]。鼻腔鼻窦滑膜肉瘤较少发生远处淋巴结转移,一般以血行转移为多见,常转移至肺部^[25],所以术后复查时,胸、肺部检查应该纳入常规检查。据文献报道^[26],头颈部滑膜肉瘤20%~30%有局部复发,远处转移达30%~50%,而肿瘤分级为3级的患者5年生存率不足43.5%,中位生存时间为56.4~64.3个月。

6 展望

鼻腔、鼻窦滑膜肉瘤发病率低,发生于鼻腔、鼻窦的病变不同于四肢及关节,对其治疗方式及处理有别于其他部位的滑膜肉瘤,加之其诊断相对困难,无特异性高的单一基因阳性表达,依靠免疫组织化学诊断时间上相对较长,技术上要求较高,故而寻找特异性标志物协助诊断很有必要。从滑膜肉瘤的发病机制中,已经知道其发生发展与多因素有关,受限於病例数稀少,临床上仍需不断进行病例报道并予以分析总结,以期总结经验提高治疗的有效率及总的生存率。

参考文献

- [1] 贾志峰,郑丽华,赵亚恒,等. 滑膜肉瘤相关发病机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(7):716-719.
- [2] VILLAROEL-SALINAS J, CAMPOS-MARTINEZ J, ORTIZ-HIDALGO C. Synovial sarcoma of the tongue confirmed by molecular detection of the SYT-SSX2 fusion gene transcript[J]. Int J Surg Pathol, 2012,20:386-389.
- [3] LIN H C, FRIEDMAN M, KUO F Y, et al. Synovial sarcoma of the Eustachian tube[J]. Head Neck, 2009,31:1245-1248.

- [4] THWAY K, FISHER C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18:369-380.
- [5] CAI W, SUN Y, WANG W, et al. The effect of SYT-SSX and extracellular signal-regulated kinase (ERK) on cell proliferation in synovial sarcoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17:357-367.
- [6] CARMODY SONI E E, SCHLOTTMAN S, ERKIZAN H V, et al. Loss of SS18-SSX1 inhibits viability and induces apoptosis in synovial sarcoma[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472:874-882.
- [7] BARHAM W, FRUMP A L, SHERRILL T P, et al. Targeting the Wnt pathway in synovial sarcoma models[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3:1286-1301.
- [8] BARCO R, GARCIA C B, EID J E. The synovial sarcoma-associated SYT-SSX2 oncogene antagonizes the polycomb complex protein Bmi1 [J]. *PLoS One*, 2009, 4:e5060.
- [9] BASILE L E, HOCH B, DILLON J K. Synovial Sarcoma of the Tongue: Report of a Case [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74:95-103.
- [10] NIELSEN T O, POULIN N M, LADANYI M. Synovial sarcoma: recent discoveries as a roadmap to new avenues for therapy [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5:124-134.
- [11] ZHANG X M, ZHOU C, GU H, et al. Correlation of RKIP, STAT3 and cyclin D1 expression in pathogenesis of gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7:5902-5908.
- [12] ISHIKI H, MIYAJIMA C, NAKAO K, et al. Synovial sarcoma of the head and neck: rare case of cervical metastasis [J]. *Head Neck*, 2009, 31:131-135.
- [13] JONES B C, SUNDARAM M, KRANSDORF M J. Synovial sarcoma: MR imaging findings in 34 patients [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1993, 161:827-830.
- [14] DE ALMEIDA-LAWALL M, MOSQUEDA-TAYLOR A, BOLOGNA-MOLINA R E, et al. Synovial sarcoma of the tongue: case report and review of the literature [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67:914-920.
- [15] MOHAMMADI G, KHANSARINIA A. Synovial Sarcoma-A Rare Tumor of the Larynx [J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2016, 28:233-236.
- [16] KOMIS C, LAGOIANNIS G A, FARATZIS G, et al. Synovial sarcoma of the tongue: report of a case and review of the literature [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 66:154-160.
- [17] FRANCHI A, PALOMBA A, CARDESA A. Current diagnostic strategies for undifferentiated tumours of the nasal cavities and paranasal sinuses [J]. *Histopathology*, 2011, 59:1034-1045.
- [18] QASSID O, ALI A, THWAY K. Synovial Sarcoma With Myoid Differentiation [J]. *Int J Surg Pathol*, 2016, 24:525-527.
- [19] 梁海英, 张银华, 房新志. TLE1 在滑膜肉瘤中的表达研究 [J]. *新疆医学*, 2013, 43(9):62-64.
- [20] 李彤, 马春跃. 头颈部滑膜肉瘤诊治研究进展 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2012, 5(12):728-732.
- [21] ACOSTA DÍAZ H, TRINIDAD RUIZ G, REJAS E, et al. [Synovial sarcoma of the nasal cavity. A case report] [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2011, 62:246-248.
- [22] 赵雪松, 张杰武, 贾金良, 等. 头颈部滑膜肉瘤的治疗及预后分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(20):1175-1180.
- [23] HARB W J, LUNA M A, PATEL S R, et al. Survival in patients with synovial sarcoma of the head and neck: association with tumor location, size, and extension [J]. *Head Neck*, 2007, 29:731-740.
- [24] COINDRE J M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130:1448-1453.
- [25] BACCARI EZZINE S, CHELBI E, BOUZAZIDI K. Intracardiac metastasis of primary synovial sarcoma of the lung [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2013, 21:623-623.
- [26] BAROSA J, RIBEIRO J, AFONSO L, et al. Head and neck sarcoma: analysis of 29 cases [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2014, 131:83-86.

(收稿日期:2016-12-19)