

# 应关注颅内 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤的病理诊断与鉴别诊断:《罕见松果体区骨外黏液样软骨肉瘤》有感

李智

【关键词】 脑肿瘤; SMARCB1 蛋白; 突变; 病理学; 诊断, 鉴别

【Key words】 Brain neoplasms; SMARCB1 protein; Mutation; Pathology; Diagnosis, differential

## Pathological diagnosis and differential diagnosis of intracranial SMARCB1/INI-1-deficient neoplasms: thoughts on "Extraskelletal myxoid chondrosarcoma in pineal region"

LI Zhi

Department of Pathology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

(Email: lizhi20203939@163.com)

Conflicts of interest: none declared

SMARCB1 基因定位于染色体 22q11.2, 亦称整合酶相互作用分子 1 (INI-1)、hSNF5 或 BAF47, 是 SWI/SNF 染色质重构复合物亚家族的核心亚基, 其他亚基还包括 SMARCF1 (ARID1A)、SMARCA2 (BRM) 和 SMARCA4 (BRG1), 在 ATP 依赖性染色质重塑中发挥重要作用。INI-1 蛋白被认为是一种肿瘤抑制因子, 可阻止细胞快速增殖。染色体缺失或基因变异致 SMARCB1 双侧等位基因失活是 INI-1 蛋白表达缺失进而诱发肿瘤的重要原因, 故成为 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤的重要诊断标记。

随着对疾病认识的深入, 越来越多的 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤被发现, 包括经典的恶性横纹肌样瘤、上皮样肉瘤、上皮样恶性周围神经鞘膜肿瘤、肾髓质癌、肌上皮瘤/癌、骨外黏液样软骨肉瘤、鼻腔鼻窦癌、甲状腺癌、颅内非典型畸胎样/横纹肌样瘤 (AT/RT)、筛状神经上皮肿瘤、低分化脊索瘤和松果体区促纤维增生性黏液样肿瘤, SMARCB1 突变型等。本期“临床病理报告”栏目刊发《罕见松果体区骨外黏液样软骨肉瘤》一文, 报告 1 例临床罕

见的原发于中枢神经系统的骨外黏液样软骨肉瘤, 组织学形态表现为丰富的黏液样基质中弥漫性分布梭形或星芒状肿瘤细胞, 免疫组化染色 INI-1 蛋白表达完全缺失。该例患者曾因肿瘤组织富含黏液而被误诊为第三脑室脊索样胶质瘤, 经荧光原位杂交 (FISH) 证实 NR4A3 (9q22.33) 基因断裂信号阳性, 最终明确诊断为松果体区骨外黏液样软骨肉瘤。骨外黏液样软骨肉瘤是少见的软组织肿瘤类型, 发生于颅内者更为罕见, 从目前全球报道的 14 例个案看, 多发生于脑室、小脑和松果体区。因此, 骨外黏液样软骨肉瘤成为又一种重要的、需病理鉴别诊断的颅内 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤类型。

组织学形态方面, 大多数 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤具有典型的横纹肌样细胞形态和间变性大细胞形态特点, 表现为胞质丰富、胞核偏位或具有空泡状胞核和大核仁, 系 SWI/SNF 染色质重构复合物失活致肿瘤细胞呈现未分化状态所致。临床实践中, 如果颅内肿瘤呈现这种经典的横纹肌样组织学形态, 提示病理科医师应进行相关免疫组化检测, INI-1 蛋白 (或少数为 BRG1 蛋白) 表达缺失即可明确诊断。新诊断的 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤的组织学形态谱系越来越宽泛, 包括上皮细胞样、小圆细胞型、梭形细胞型、黏液软骨样和伴异源性

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.12.011

作者单位: 510080 广州, 广东省人民医院病理科,

Email: lizhi20203939@163.com

分化等,使病理诊断困难,甚至误诊或漏诊;或者仅从组织学形态看,不易提示进一步的 INI-1 或 BRG1 蛋白免疫组化染色,此时,切忌仅根据自身经验以及一些不确定或非特异性免疫组化标志物盲目诊断为病变部位的常见肿瘤。《罕见松果体区骨外黏液样软组织瘤》一文患者曾两次误诊为第三脑室脊索样胶质瘤,即是由于肿瘤细胞缺乏典型的横纹肌样细胞特征,但肿瘤组织富含黏液样背景和纤维组织局灶性表达 CD34,加之肿瘤位于第三脑室松果体区这一特定部位而误诊。因此,病理科医师首先应具备 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤组织学形态多样的知识储备;其次应有足够的诊断警惕性,缺乏经典的组织学形态和免疫组化特征时应考虑罕见肿瘤的可能。除广泛取材、全面观察发现可能残留的小灶性经典组织学形态外,还应将 INI-1 和 BRG1 蛋白纳入颅内非胶质源性肿瘤的免疫组化检测套餐,这是防止误诊或漏诊的重要方法。

明确诊断为颅内 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤后,分型诊断也并非易事。例如,松果体区促纤维增生性黏液样肿瘤,SMARCB1 突变型与低分化脊索瘤和骨外黏液样软组织瘤均含有丰富的黏液样基质和增生的梭形细胞;非典型畸胎样/横纹肌样瘤 TYR 亚型与筛状神经上皮肿瘤和低分化脊索瘤的 DNA 甲基化谱分析相似;细胞角蛋白(CK)和 CD34 不同程度表达于上皮样肉瘤、上皮样恶性周围神经鞘膜肿瘤、肌上皮瘤/癌、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、低分化脊索瘤等。组织学形态、免疫组化染色和分子检测层面均存在较大重叠,此时应结合肿瘤特征性表现进行鉴别诊断,如低分化脊索瘤位于斜坡、颅底中轴骨,可见经典型脊索瘤区域,胞核特异性免疫组化标志物 Brachyury 呈弥漫性强阳性;上皮样恶性周围神经鞘膜肿瘤由片巢状上皮样细胞组成,S-100 蛋白(S-100)呈弥漫性强阳性;肌上皮瘤/癌和骨外黏液样软组织瘤均可见 *EWSR1* 基因融合分子变异,若 FISH 检测到 *EWSR1* 基因断裂信号阳性仍无法诊断,则应进一步行融合探针以根据其伴侣基因表达差异予以鉴别。《罕见松果体区骨外黏液样软组织瘤》一文患者即经 FISH 检测到骨外黏液样软组织瘤特异性 *NR4A3* 基因变异方最终明确诊断。此外,INI-1 蛋白表达变化也应作为鉴别诊断要点。《罕见松果体区骨外黏液样软组织瘤》一文在

“讨论”中引用 Kohashi 教授对不同 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤 INI-1 蛋白表达差异的总结,对病理诊断与鉴别诊断十分重要。大多数 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤 INI-1 蛋白表达完全缺失或部分缺失,而滑膜肉瘤仅表达减弱,反映出 SMARCB1 蛋白功能缺陷的另一种独特机制:滑膜肉瘤融合蛋白 SS18-SSX 与野生型 SS18 蛋白竞争 SWI/SNF 染色质重塑复合物的组装,SMARCB1 蛋白因亚基装配受损而丧失功能,免疫组化染色表达下调,这种独特的蛋白表达方式对相关肿瘤的病理诊断与鉴别诊断十分重要。非典型畸胎样/横纹肌样瘤 TYR 亚型与低分化脊索瘤的鉴别诊断十分困难,不仅 INI-1 蛋白表达缺失、组织学形态相似,而且脊索瘤相对特异性标志物 Brachyury 蛋白可表达于少数 TYR 亚型,此时应通过高通量分子检测[第二代测序技术(NGS)]和 DNA 甲基化谱分析进一步明确分型诊断。

《罕见松果体区骨外黏液样软组织瘤》一文报告的病例还有一个值得关注的特点:其母 60 岁时死于结肠癌、其姐 25 岁时死于淋巴瘤,阳性家族史易引起临床质疑该病是否有遗传易感性综合征的可能。与传统诊断流程不同,进入分子诊断时代后,通过高通量 NGS 测序发现致病性基因胚系突变为临床诊断遗传易感性综合征的首要方法,因此建议该例患者进一步行 NGS 测序以发现可能的胚系突变,若无胚系突变则为散发性病例,若存在 *SMARCB1* 或 *SMARCA4* 基因致病性胚系突变则诊断为横纹肌样肿瘤易感综合征(RTPS)1 型或 2 型,此时应考虑中枢神经系统以外肿瘤的可能(如肾恶性横纹肌样瘤等),同时还应关注患者家属胚系突变的可能,并对其进行必要的医学监测和预防性干预。对于病理科医师而言,应意识到向临床医师提供患者遗传易感性疾病相关信息的重要性。

由于颅内 SMARCB1/INI-1 缺陷型肿瘤组织学形态学多样,免疫组化染色和分子检测相关指标的重叠性较高,病理组织学诊断可因切除组织局限或组织学形态不典型而诊断困难或误诊、漏诊。病理科医师只有坚持不懈学习、不断拓展诊断视野和提高诊断警惕性,方能避免可能出现的诊断陷阱,进而得出正确结论。

利益冲突 无

(收稿日期:2022-12-12)

(本文编辑:彭一帆)