

原发性前列腺滑膜肉瘤的诊断和治疗

(附 1 例报告及文献复习)

阎俊¹ 贺海峰¹ 徐宏伟¹ 修有成¹ 张诚¹

[摘要] 目的:探讨前列腺滑膜肉瘤的影像学特点、临床病理和诊治方法。方法:对 1 例原发性前列腺滑膜肉瘤的临床诊治资料进行回顾性分析。该例患者行超声、CT、MRI 检查。手术后病理证实(免疫组化)。结果:该患者行前列腺肿瘤根治性切除术。病理:镜下所见异型性细胞片状分布,免疫组化:CK34(+), CD99(+), Ki67(+), MYOD1(+/-), Actin(+), CD117(+), dog-1(+/-), Vimentin(+). 诊断原发性前列腺滑膜肉瘤随访 6 个月,患者存活。结论:原发性前列腺滑膜肉瘤临床罕见,确诊依赖病理及免疫组化检查。应与梭形细胞肿瘤、恶性神经鞘瘤、横纹肌肉瘤、间质肉瘤鉴别。治疗以手术为主,需根据肿瘤分级分期决定手术方案及术后是否需行辅助治疗。

[关键词] 滑膜肉瘤;融合基因 SYT-SSX;前列腺滑膜肉瘤诊断和治疗

[中图分类号] R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2013)02-0136-03

The diagnosis and treatment of primary prostate synovial sarcoma (Report of 1 cases and literature reviewed)

YAN Jun HE Haifeng XU Hongwei XIU Youcheng ZHANG Cheng

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbi, 150001, China)

Corresponding author: ZHANG Cheng, E-mail: doctorcheng77@yahoo.com.cn

Abstract Objective: To investigate the imaging characteristics, the clinical pathological features and the management of prostate synovial sarcoma. **Method:** One patient underwent primary prostate synovial sarcoma was observed and analyzed retrospectively. This patient was diagnosed with ultrasound, CT and MRI examination. The diagnosis was confirmed by pathological findings (immunohistochemical examination) after operation. **Result:** This patient underwent the radical prostatectomy. Pathological microscopically saw atypia cells patchy distribution. In Immunohistochemical essay: CK34(+), CD99(+), Ki67(+), MYOD1(+/-), Actin(+), CD117(+), dog-1(+/-), Vimentin(+). This patient was diagnosed as primary prostate synovial sarcoma. The patient was still alive for 6 months since the operation. **Conclusion:** primary prostate synovial sarcoma is an uncommon disease. Diagnosis depends on pathology and immunohistochemical examination. It should be identified with spindle cell tumors, Malignant schwannoma, Rhabdomyosarcoma and stromal sarcoma. Treatment is mainly by operation tumor grade and stage influence operation scheme decision and whether adjuvant therapy is required after operation.

Key words synovial sarcoma; chimeric gene SYT-SSX; the diagnosis and treatment of prostate synovial sarcoma

1 病例报告

患者,男,20岁。间歇性排尿困难1个月余。查体:直肠指诊示中间沟消失。前列腺特异抗原系列:游离前列腺特异抗原 0.28 $\mu\text{g/L}$,总前列腺特异抗原 2.68 $\mu\text{g/L}$,肿瘤系列:甲胎蛋白 0.25 IU/ml,癌胚抗原 1.18 $\mu\text{g/L}$,绒毛膜促性腺激素小于 0.100 IU/L。泌尿系彩超示:前列腺大小为 5.2 cm×4.3 cm×3.1 cm,前列腺 CT 可见不规则低密度区(图1),前列腺 MRI 可见类圆形混杂信号影(图2,3),全身骨 ECT 现象未见明显异常。前列腺穿刺活检镜下可见梭形细胞束状排列。BCL6 断裂基因原位杂交(FISH)检查结果:计数 100 个

细胞,SYT 断裂基因细胞比例 15%。行根治性前列腺切除术。病理镜下所见异型性细胞片状分布:免疫组化 CK34(血管+), PR(-), CD99(+), Ki67(+30%), α -caldesmon(-), MYOD1(+/-), CK(-), Actin(灶+), ER(-), Desmin(-), 平滑肌重链 SNA-HC(-), CD117(个别细胞+), dog-1(+/-), Vimentin(+). 诊断原发性前列腺滑膜肉瘤。术后抗感染对症治疗,1周后行放疗,随访中。

2 讨论

滑膜肉瘤(Synovial Sarcoma)是儿童及青少年期常见的软组织肿瘤,约占软组织恶性肿瘤的 5%~10%。发生于前列腺的滑膜肉瘤罕见,1999 年 Iwasaki 等^[1]首次报道,至今检索到 8 例^[1~7]。我

¹ 哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科(哈尔滨,150000)
通信作者:张诚, E-mail: doctorcheng77@yahoo.com.cn

们收治1例原发性前列腺组织滑膜肉瘤,并对其临床特点、诊断、鉴别诊断、治疗方案进行分析讨论。1994年Sreekantaiah等报道,有90%以上的滑膜肉瘤具遗传学的特殊染色体异位 $t(X;18)(p11;q11)$ 。这种染色体重组多半是由18号染色体的SYT基因与X染色体的SSX基因融合形成融合基因SYT-SSX,这一融合基因的表达产物是一种具有转录调节功能的不与任何已知蛋白序列同源的异源蛋白^[8]。由于这种融合的X染色体的断裂位点不同,融合基因主要分为SYT-SSX1、SYT-SSX2、SYT-SSX3、SYT-SSX4、SYT-SSX5五型,以前两种类型为常见。组织学分型:依据瘤组织内幼稚的瘤细胞、梭形细胞和上皮细胞的数量及分化程度不同可分为双相型、单相纤维型、单相上皮型、低分化型。双相分化(即向间叶和上皮两个方向分化)是滑膜肉瘤的主要组织学特征。

2.1 临床特点

包括本组在内的共9例原发性前列腺滑膜肉瘤患者无特异性临床表现,以不同程度的进行性排尿困难为主,病程相对较短,进展快。年龄20~63岁,平均45岁。血清PSA水平 $<4\mu\text{g/L}$ 。7例位于前列腺实质,2例位于前列腺筋膜。X线^[9]可以提示较大的软组织肿块的出现,而且还可以辨别精细的骨膜反应和局部的骨转移。钙化的出现将滑膜肉瘤的怀疑度提高。CT表现前列腺肉瘤大都为不均匀、圆形病变,侵及附近。在进行临床诊断时,见有局部生长的较大肿瘤侵及闭塞前列腺及直肠周围的脂肪组织,膀胱、盆底、直肠均有可能被肿瘤侵及。肿瘤坏死引起低密度区,局部淋巴结肿大转移的表现,可出现骨转移^[10,11]。陈建宇等^[12]描述了滑膜肉瘤的MRI影像学特征,认为滑膜肉瘤不均匀的信号特点反映其内实性、囊性、纤维性、坏死和出血成分混合存在的状况, $T_1\text{WI}$ 出血灶表现为高信号,坏死和钙化表现为低信号,肿瘤实质通常为等信号。在 $T_2\text{W}$,肿瘤表现为高信号为主的混杂信号,也可出现等低信号,稍高信号和明显高信号的三重混合信号。肿瘤内的陈旧性出血含铁血黄素沉着和钙化表现为低信号,肿瘤实质表现为稍高信号,大块坏死区和新鲜出血灶表现为高信号。滑膜肉瘤较具特征性的影像表现是 $T_2\text{WISTIR}$ 像中,肿瘤表现为结节状稍高信号,结节呈大小近似的“卵石”状,其间有“网格”状低信号间隔,有时在 $T_2\text{WI}$ 还可见液-液平面。

2.2 病理特点

大体外观:肉眼所见肿瘤大小约 $5\text{cm}\times 4\text{cm}\times 3\text{cm}$ 切面实性,呈灰白色,肿瘤包膜边界完整,未侵及前列腺包膜。

2.3 病理诊断特点

2.3.1 免疫组化对滑膜肉瘤的诊断意义 有文献

报道^[13]TLE1免疫组织化学方法对滑膜肉瘤的诊断的确是敏感和特有的,TLE1作为滑膜肉瘤的免疫组织化学标记的前瞻性意义很大。有研究显示,94例已确认 $t(X;18)$ 异位的滑膜肉瘤,97%的滑膜肉瘤病例为TLE阳性,其余3%的滑膜肉瘤的病例为弱阳性表达,没有一例为完全阴性表达。更重要的是,TLE1免疫组化是能够区别滑膜肉瘤(100%阳性)与恶性周围神经鞘瘤(2.3%阳性)的可靠的方法,这两种疾病除了具有相似的临床背景之外,还具有重叠的形态学特征。与其他目前可利用的滑膜肉瘤的免疫组化生物标志物比较,TLE1具有较高的敏感性(100%)和特异性(96%)。相应的,TLE1还表现为强阳性预测价值(92%)和100%阴性预测价值。BCL-2^[14]在判断高度怀疑是滑膜肉瘤的肿瘤的临床和形态学方面也具有较高的敏感性(97%),但是缺乏特异性(71%),表现为中等强度阳性预测价值(63%)和高度阴性预测价值(98%)。相反,EMA和角蛋白具有较低的敏感性(分别在64%和71%)但是具有较高的特异性(分别为92%和85%)。新近有研究表明Twist和Snail在滑膜肉瘤组织中表达部位为细胞核,Twist高表达者41.4%(55/133),低表达者58.6%(78/133)。Snail高表达者61.7%(82/133),低表达者38.3%(51/133)^[15]。其他组织标记物的诊断价值^[16]:间质组织标记物如波形蛋白,结蛋白,肌肉特异性蛋白,平滑肌肌动蛋白等在梭形细胞中表达阳性,可用于此病的鉴别的诊断,其中波形蛋白的阳性率可高达95%。上皮组织标记物如细胞角蛋白,癌胚抗原等在上皮区域显阳性,但部分梭形细胞亦有不同程度表达尤为注意的是许多类型的软组织肉瘤对Ck8、CK18的免疫表达呈阳性时却只有SS对Ck7、CK17、CK19呈阳性(这些更限于上皮性细胞的表达)。一般来讲,神经内分泌标记物不表达,但S-100蛋白、Leu-7、CgA(铬粒素)、NSE等标记物在部分梭形细胞和上皮细胞中也有不同程度表达,许多病例CD99(MIC2)、CD56呈阳性表达而CD34为阴性,Ki-67指数负相关而跟肿瘤坏死正相关,其低表达是SS预后不良的重要标志。

2.3.2 荧光原位杂交对滑膜肉瘤的诊断价值

FISH技术检测的对象是细胞中的DNA,其结构相对稳定,不易被外界环境条件干扰,只有在染色体本身发生变异时,才会出现异常,准确性好^[17]。但这并不意味着FISH技术可以作为滑膜肉瘤疾病诊断的金标准,它也存在着缺陷。虽说双向分化是滑膜肉瘤的主要特征,但是不同病例甚至同一病例的不同切片中上皮样瘤细胞和梭形细胞的分布、比例配比、以及分化程度都有一定的差别,在常见的单向纤维型中如果能发现小灶型玻璃样变形、钙化或是大量肥大细胞浸润可以帮助诊断,但如果缺少

上述特征性改变,紧紧在镜下发现梭形细胞时,则诊断十分困难。本例病例在术前进行前列腺穿刺活检时,镜下可见梭形细胞束状排列,病理诊断为梭形细胞瘤就反映了这个问题。此种情况免疫组化化学上皮性标记的阳性改变对其诊断有一定的帮助,尤其是 EMA 阳性可以排除其他梭形细胞肉瘤,EMA 阳性也可呈现局灶性,活检组织中未必均可见,从而增加了诊断的难度,但其积极意义不容忽视。

2.3.3 滑膜肉瘤的 RT-PCR 检测 我们可以利用 SYT-SSX 这一融合基因特异性表达相应蛋白这一特性来检测 SYT-SSX 基因的存在,进而诊断滑膜肉瘤。Guillous 等利用 RT-PCR 在确诊滑膜肉瘤或滑膜肉瘤石蜡包埋组织中检测 SYT-SSX mRNA 的表达产物,特异性高达 100%^[17]。与 FISH 相比,RT-PCR 尤其适用于检测那些复杂的或隐含的基因重排导致的隐蔽 t(X;18) 病例。我们认为如果此项技术成熟,有望成为滑膜肉瘤诊断的金标准。

2.3.4 鉴别诊断 我们认为在诊断前列腺滑膜肉瘤时应该注意以下几点。较年轻的患者无明显诱因出现排尿困难应考虑原发性前列腺滑膜肉瘤的可能。对于其他类型的前列腺瘤,年龄已明确的成为一种危险因素。在 50 岁之后,发病率和死亡率二者均以近似于指数的比例增长。40~59 岁的男性发生前列腺瘤的可能性为 1/103,而在 60~79 岁可能性则为 1/8。血清的 PSA 水平:这 7 例患者的血清 psa 水平均不升高,这一点与其他类型前列腺瘤有明显不同。①梭形细胞肿瘤。单向型滑膜肉瘤最容易被误诊为梭形细胞肿瘤,滑膜肉瘤不表达肌肉和神经元标志物,CD34 和 CD117,由此可与梭形细胞肿瘤鉴别。②恶性黑色素神经鞘瘤。此疾病可由上皮样细胞和梭形细胞构成并相互移行,电镜下细胞内可见发育不同阶段的黑色素小体。神经源性标记物不表达。③横纹肌肉瘤。横纹肌肉瘤细胞形态多样,上皮下游(形成层),免疫组化染色 Myoglobin 和 MyoD1 阳性。④间质肉瘤。CD34 和 PR 阳性是诊断该肿瘤的重要参考依据。

2.3.5 临床治疗 报道的 9 例中,6 例前列腺滑膜肉瘤均行根治性肿瘤切除术治疗。其中 1 例化疗后 20 个月肿瘤复发,再行手术,12 个月后患者因远处转移死亡。其中,1 例行术后化疗,随访 6 个月无复发和远处转移;1 例行两次根治性手术,第一次术后放疗,术后未见复发和远处转移;1 例术后放疗第 15 个月出现远处转移死亡^[1~5,7]。本例患者行前列腺肿瘤根治性切除术,随访中。我们认为,根治性肿瘤切除术仍然是本病的主要治疗手段。另外有文献报道肿瘤的磁感应治疗^[18],它主要是利用铁磁性材料在交变磁场下产热的原理,使肿瘤组织升温到有效温度,从而达到治疗目的。磁感应

治疗具有靶向性、适形性、自控温、内加热、可重复、正常组织与肿瘤之间温差大等特点,但疗效待观。近年来,随着 RNA 干扰技术研究的不断深入,我们推测,可以利用其强大的基因沉默作用在一定程度上封闭 SYT-SSX 的表达进而达到治疗目的,结合术后进行放化疗可能会对于提高患者的生存质量有很大帮助。

[参考文献]

- 1 Iwasaki H, Ishiguro M, Ohjimi Y, et al. Synovial sarcoma of the prostate with t(X;18)(p11.2;q11.2)[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23: 220-226.
- 2 Shirakawa T, Fujisawa M, Gotoh A, et al. Complete resection of synovial sarcoma of prostatic fascia[J]. Urology, 2003, 61: 644.
- 3 Williams D H, Hua V N, Chowdhry A A, et al. Synovial sarcoma of the prostate[J]. J Urol, 2004, 171: 2376.
- 4 Pan C C, Chang Y H. Primary synovial sarcoma of the prostate[J]. Histopathology, 2006, 48: 321-323.
- 5 Porter H J 2nd, Damjanov I, Arnold P, et al. Synovial sarcoma metastatic to the penis and prostate[J]. J Urol, 2001, 166: 605.
- 6 李君, 李燕园, 滕晓东, 等. 原发性前列腺滑膜肉瘤临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38: 479-480.
- 7 Cheng Y C, Wang J H, Shen S H, et al. MRI findings of prostatic synovial sarcoma[J]. Br J Radiol, 2007, 80: e15-e18.
- 8 徐治宽, 杨莹斗, 吴秉铨, 等. 滑膜肉瘤的融合基因检测分析[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(6): 431-433.
- 9 Bixby S D, Hettmer S, Taylor G A, et al. Synovial sarcoma in children: imaging features and common benign mimics[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195: 1026-1032.
- 10 杨文江, 夏同敬, 连业钦, 等. 滑膜肉瘤的影像学诊断及鉴别诊断[J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(1): 115-118.
- 11 Alhazzani A R, El-Sharkawy M S, Hassan H. Primary retroperitoneal synovial sarcoma in CT and MRI[J]. Urol Ann, 2010, 2: 39-41.
- 12 陈建宇, 刘庆余, 叶瑞心, 等. 滑膜肉瘤 MRI 影像特征与组织病理学的相关性研究[J]. 癌症, 2005, 24(1): 87-90.
- 13 Knösel T, Heretsch S, Altendorf-Hofmann A, et al. TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t(X;18): analysis of 319 cases[J]. Eur J Cancer, 2010, 46: 1170-1176.
- 14 Jagdis A, Rubin B P, Tubbs R R, et al. Prospective evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33: 1743-1751.
- 15 韩春荣, 孙燕, 韩秀萍, 等. Twist 和 Snail 在滑膜肉瘤中的表达[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(24): 1443-1446.
- 16 张如忠. 滑膜肉瘤的分子标记[J]. 实用肿瘤学杂志, 2002, 17(4): 279-282.
- 17 孙燕, 孙保存. 滑膜肉瘤的分子诊断进展[J]. 天津医科大学学报, 2009, 15(4): 734-737.
- 18 阳兵, 张晓冬, 唐劲天, 等. 肿瘤纳米磁感应治疗技术发展现状[J]. 中国医疗器械信息, 2011, 18(10): 37-41.

(收稿日期:2012-08-14)