

• 论著-研究报告 •

原发性腹膜后滑膜肉瘤合并妊娠 1 例报告并文献复习

查振雷¹ 屈峰² 郑金榆³ 连惠波² 甘卫东² 张古田² 兰厚金² 郭宏骞²

[摘要] 目的:探讨原发性腹膜后滑膜肉瘤的临床表现、诊断、病理特点及治疗,提高对该疾病的认识。方法:回顾性分析我院 1 例原发性腹膜后滑膜肉瘤合并妊娠患者的临床资料及随访结果,并结合国内外文献进行分析。结果:本例患者彩超发现腹膜后巨大混杂回声团块时合并妊娠 7 个月,3 个月后剖宫产分娩一健康女婴后予以手术,术前 MRI 示长 T1 长 T2 混杂信号影,大小约 16 cm×15 cm,予行根治性切除术。病理肉眼观示肾脏包膜完整,肾脏及肾上腺被肿瘤包绕,镜下所见为梭形细胞瘤样增生伴黏液变性,免疫组化示 WT1、CD56、CD57、CD99、Bcl2 阳性,分子病理检测到 t(18q;v)SYT 易位遗传学异常,诊断为原发性腹膜后滑膜肉瘤。术后行 TOMO 刀放疗及 MAID 方案化疗,每 3 个月复查 CT,术后随访 18 个月,未见明确复发。结论:原发性腹膜后滑膜肉瘤是非常罕见的、高度恶性的肿瘤,具有恶性程度高,进展迅速、容易复发转移,预后差,生存期短的临床特点。早期诊断及根治性切除并结合放化疗能在一定程度上延长患者生存期。

[关键词] 原发性腹膜后滑膜肉瘤;妊娠;诊断;病理;治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.06.016

[中图分类号] R738.6 **[文献标识码]** A

Primary retroperitoneal synovial sarcoma with pregnancy: a case report and literature review

ZHA Zhenlei¹ QU Feng² ZHENG Jinyu³ LIAN Huibo² GAN Weidong²
ZHANG Gutian² LAN Houjin² GUO Hongqian²

(Department of Urology, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu, 214400, China; Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School; Department of Pathology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School)
Corresponding author: QU Feng, E-mail: qufeng01@gmail.com

Abstract Objective: To raise awareness of primary retroperitoneal synovial sarcoma by investigating the clinical manifestations, pathological characteristics and treatment. **Method:** We described a retrospective study of a case undergoing diagnostic evaluation and surgery for primary retroperitoneal synovial sarcoma with pregnancy. And a clinical analysis was performed with literature. **Result:** The patient was a seven-month pregnant woman, and color doppler ultrasound showed mixed echo clumps in retroperitoneal space. MRI showed mixed long T1 and long T2 signal. Then the patient underwent radical resection. By the naked eyes we could see that kidney and adrenal gland were surrounded by tumor, and the kidney capsule was intact. We see microscopically spindle cell tumor hyperplasia with mucous degeneration. Immunohistochemistry showed Bcl2, CD99, WT1, CD56, CD57 were positive. Molecular pathology detected t(18q, v)SYT translocation genetic abnormalities. According to microscopy, immunohistochemical, and molecular neuropathology the pathological diagnosis was primary retroperitoneal synovial sarcoma. TOMO therapy and MAID chemotherapy were performed after hospital discharge. At 18 months postoperatively, she showed no evidence of residual disease or distant metastases. **Conclusion:** Primary retroperitoneal synovial sarcoma is a very rare, highly malignant sarcoma with quick progression, common recurrence and metastasis, poor prognosis and short survival. Early diagnosis and intraoperative complete resection with postoperative chemoradiotherapy will benefit patients.

Key words primary retroperitoneal synovial sarcoma; pregnancy; diagnosis; pathology; treatment

滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)是罕见的高度恶性的软组织肿瘤,目前报道相对较多的是起源于关节周围的滑膜、滑囊、腱鞘的滑膜肉瘤,而起源

关节周围之外的滑膜肉瘤国内外报道的很少,原发性腹膜后滑膜肉瘤则报道的少之又少。本文回顾性分析 1 例原发性腹膜后滑膜肉瘤合并妊娠患者的诊治及随访资料并结合国内外文献进行讨论分析,现报告如下。

1 病例报告

患者,女,33 岁,因右侧腰部疼痛 2 h 入院,为

¹江苏省江阴市人民医院泌尿外科(江苏江阴,214400)

²南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科

³南京大学医学院附属鼓楼医院病理科

通信作者:屈峰, E-mail: qufeng01@gmail.com

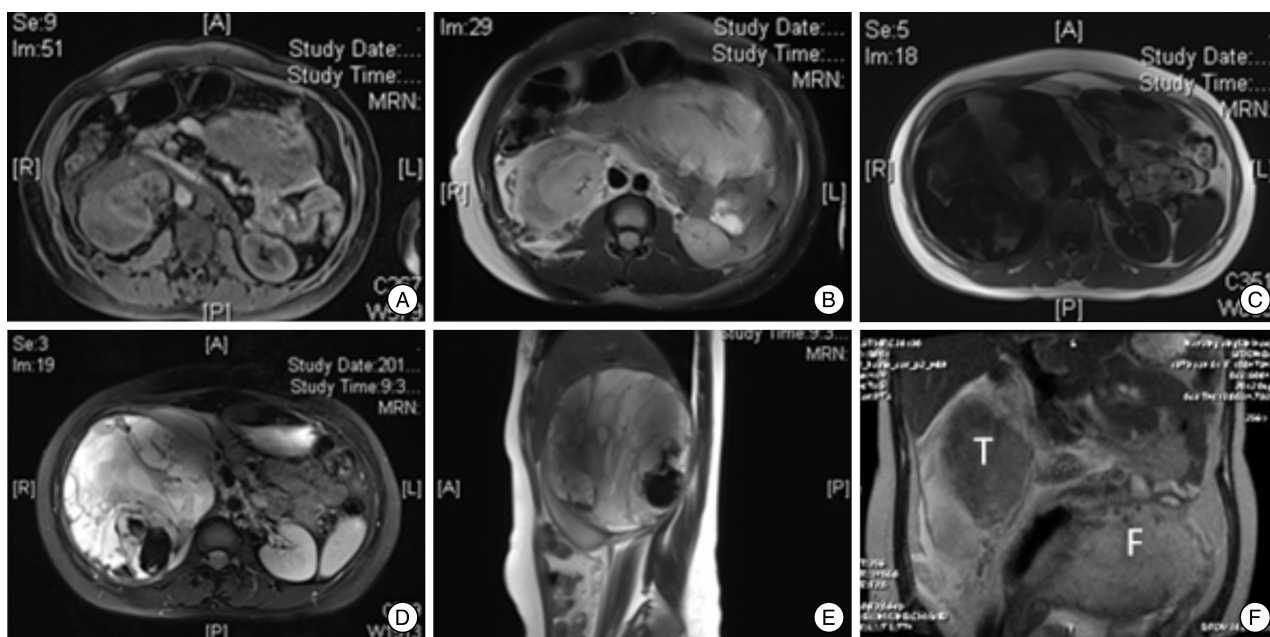
持续性胀痛,无放射痛,无肉眼血尿,无尿频尿急尿痛,无恶心呕吐,无腹胀腹痛,孕 28 周。查体:右侧上腹部可触及大小约 10 cm×10 cm 的质韧肿块,压痛,活动度差,右肾区叩击痛。宫低高度脐上三横指。辅助检查:血尿淀粉酶及常规检查均正常,彩超示右侧腹膜后肿块,大小 16 cm×14 cm,混杂密度回声团块。为进一步明确,予以查 MRI 示右肾区可见长 T1 长 T2 为主的混杂信号影,大小约 16 cm×15 cm,肾周可见大量渗出影,右肾外形异常信号,腹腔见胎儿影(图 1)。妇科彩超示:晚期妊娠,双顶径 75 mm,胎心搏动规则,股骨长 55 mm。胎盘位于子宫左侧壁,厚 43 mm,成熟度 II 级。

患者及家属均要求保胎,遂于 3 个月后剖宫产一健康女婴后再次来院。复查 MRI:右肾区可见长 T1 长 T2 为主混杂信号影,内可见坏死,结合前片考虑右侧腹膜后占位,大小约 18 cm×20 cm(图 1)。完善术前检查后在全麻下行右侧腹膜后肿瘤

切除术,术中见肿瘤大小约 20 cm×20 cm×18 cm,右侧肾脏、肾上腺完全被肿瘤紧密包绕,无法分离。将肿瘤与右侧肾脏、右肾上腺整块切除,并清扫右肾动脉及腔静脉周围淋巴结。

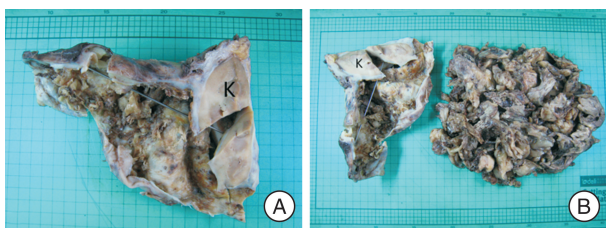
术后予以 MAID 方案化疗,并予以 TOMO 刀放疗,术后每 3 个月复查 CT,半年查 PET-CT,随访 18 个月,未见明显肿瘤复发及转移。

术后病理结果肉眼观(图 2)标本为囊实性肿瘤,大小约 19 cm×17 cm。实性区为暗红色,囊性区为暗红色,内壁粗糙。右侧肾脏及右侧肾上腺被肿瘤组织包绕。镜下所见:梭形细胞瘤样增生伴黏液变性,细胞具有异型性(图 3)。病理诊断:恶性肿瘤,结合临床和免疫组化检查倾向为原发性滑膜肉瘤。肿瘤组织累及肾实质及肾上腺被膜。免疫组化(图 4):肿瘤细胞表达 Bcl2+,CD99+,WT1+,CD56+++,CD57+,CD34-,CD117-,CK-,Syn±,CgA±,Des-,SMA-,CD10-,S-100-,Ki-67 阳性约 40%,Pax2-,Pax8-。



A:产前 MRI,T1 加权成像;B:产前 MRI,T2 加权成像;C:产后 MRI,T1 加权成像;D:产后 MRI,T2 加权成像。右侧腹膜后占位进行性增大,为长 T1 长 T2 混杂信号;E:产后 MRI,矢状面重建;F:产后 MRI,冠状面重建

图 1 患者术前两次 MRI 对比



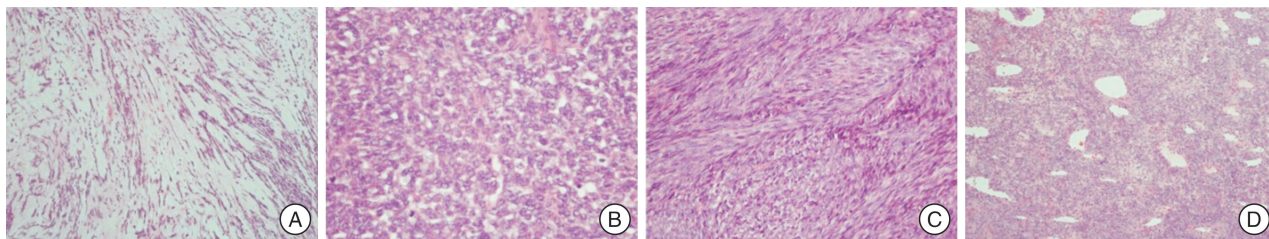
A:肾脏及肿瘤壁;B:肾脏、肿瘤壁及实性肿瘤组织。切面呈囊实性,内壁粗糙,实性肿瘤组织呈鱼肉状

图 2 术后大体标本观

分子病理检测方法为荧光原位杂交,检测到肿瘤组织中 t(18q;v)SYT 易位遗传学异常。病理诊断确诊为滑膜肉瘤(图 5)。

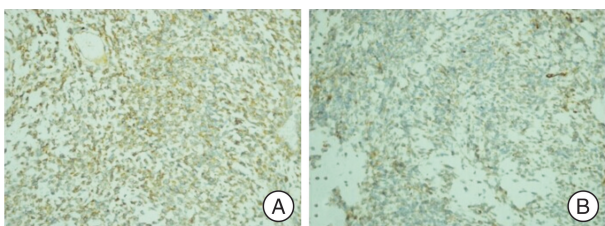
2 讨论

滑膜肉瘤是源于关节、滑膜及腱鞘滑膜的软组织恶性肿瘤。软组织恶性肿瘤约占所有恶性肿瘤的 1%,而腹膜后为软组织恶性肿瘤发生的少见部位,约占软组织肿瘤的 15%^[1]。滑膜肉瘤占软组织肿瘤的 7%~8%,可以发生在人体的任何部



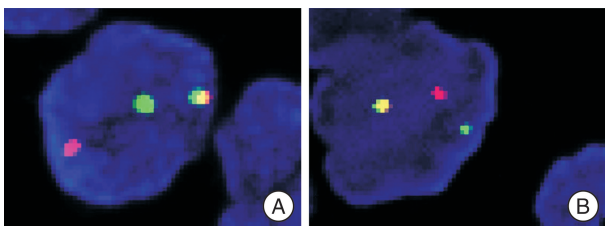
A:黏液样变区域,在黏液样间质中广泛分布有梭形细胞肿瘤($\times 100$);B:椭圆形肿瘤细胞区域,由一致性椭圆形肿瘤细胞构成束状及片状结构($\times 400$);C:梭形肿瘤细胞呈鱼骨样排列($\times 200$);D:血管外周细胞瘤样血管结构($\times 100$)

图3 镜下观



A:Bcl2+ ($\times 200$);B:CD99+ ($\times 200$)

图4 免疫组化



SYT 双色检测探针,红色荧光和绿色荧光信号标记 SYT 基因两端,A、B显示 SYT 红绿融合信号的分离,异常信号模式为 1R1G1F,肿瘤细胞为 $t(18q;v)$ SYT 易位遗传学异常

图5 荧光原位杂交法检测结果

位,主要发生在四肢的大关节,约 95% 的滑膜肉瘤发生在四肢大关节,而腹膜后为滑膜肉瘤发生的最罕见部位,约为 0.8%~8.1%^[2],中青年发病为主。第 1 例原发性腹膜后滑膜肉瘤由 Pack 和 Tabah 在 1955 年报道。此后,原发性腹膜后滑膜肉瘤陆续有报道,由于发病率低,目前尚无多例数多水平的分析。到目前为止,原发性腹膜后滑膜肉瘤合并妊娠国内外尚未见报道。

由于原发性腹膜后滑膜肉瘤的发病部位在腹膜后,发病部位较广,且位置较深,无特异临床表现,早期诊断原发性腹膜后滑膜肉瘤极为困难。我们的病例因腰部疼痛就诊,在外院就诊时肿瘤已达 15 cm。目前报道的病例以腰部肿块、疼痛及体检时偶然发现居多,国外文献报道的还有以黄疸、出血性休克为首发症状的病例。Gomatos 等^[3]报道了文献记载的最小的原发性腹膜后滑膜肉瘤,只有 5 cm 大小,因意外坠落就诊时偶然发现,手术取得了良好的效果,在术后 2 年复查时未见肿瘤复发。

原发性腹膜后滑膜肉瘤的影像学检查主要包括 B 超、CT 及 MRI。由于 B 超对于小肿瘤检出率低,并且主观性强,故主要用于术后普查及术后随访中。在临床应用最多的是 CT,不仅能发现肿瘤,还能明确肿瘤的位置、大小及与周围解剖的关系,CTA 对于肿瘤血管的来源,尤其是主要的分支血管更为明确,对手术有指导意义。在术后随访中,CT 也具有重要作用。由于滑膜肉瘤复发率高,我们建议术后两年内密切随访。而 MRI 对于腹膜后肿瘤的鉴别诊断优于 CT,腹膜后滑膜肉瘤一般在 T1 信号上与骨骼信号相同,在 T2 信号上高于皮下脂肪的信号强度,与我们病例中 MRI 结果基本一致。并且有 CT 检查禁忌证的可以选择 MRI。但是 MRI 不容易发现病变中的钙化灶。此病例中,我们的患者就诊时正处于妊娠期,并且患者决定保胎,待分娩后再处理腹膜后占位,CT 检查为相对禁忌证,当时选择了进行 MRI 同样取得了良好的诊断效果。虽然影像学检查对于发现肿瘤及肿瘤的解剖位置的判断十分重要,但是由于原发性腹膜后滑膜肉瘤影像学检查无明显特异性,无法为腹膜后滑膜肉瘤的诊断提供帮助。

原发性腹膜后滑膜肉瘤诊断的金标准是病理诊断。组织学上,滑膜肉瘤分为单相型和双相型。单相型滑膜肉瘤仅含有梭形细胞,而双相型含有梭形细胞及上皮细胞,梭形细胞及上皮细胞比例不定。病理确诊腹膜后滑膜肉瘤依赖于免疫组化及分子病理检查。免疫组化一般肿瘤细胞表达 CD99、Bcl2 阳性,所有滑膜肉瘤都弥漫性表达 Bcl2,尤其是梭形细胞^[4],CD99 在滑膜肉瘤中也有着较高的阳性率,Des—,SMA—,CD10—,S100—,CD34—^[3,5,6],与我们病例的免疫组化相符合。而病理确诊原发性腹膜后滑膜肉瘤通常有赖于分子病理的诊断^[7-9]。通常原发性腹膜后滑膜肉瘤的发病与染色体异常 $t(X;18)(p11.2;q11)$ 导致 18 号染色体上 SYT 基因融合到 X 染色体上 SSX 基因(SSX1、SSX2),形成 SYT-SSX 融合基因有关^[7]。SYT-SSX1 融合基因只见于双相型滑膜肉

瘤,而 SYT-SSX2 融合基因只出现在单向型滑膜肉瘤^[10]。本例通过荧光原位杂交法检测到 SYT 基因易位,结合免疫组化及分子病理结果,最终确诊了腹膜后滑膜肉瘤,并且与组织学类型相符合。病理的取得一般为术后病理及术前细针穿刺病理。对于细针穿刺活检术前病理诊断该肿瘤,目前看法不一,虽然能明确肿瘤的良恶性,但是穿刺有着不小的风险,如:①出血,恶性肿瘤血供丰富,生长迅速,有可能导致针道出血;②针道转移,腹膜后滑膜肉瘤恶性程度高,极有可能导致针道转移;③无法明确诊断,穿刺得到的组织少,诊断滑膜肉瘤需要结合免疫组化及分子病理,有可能取材量少,或活检得到的为坏死组织,可能无法满足病理诊断的需求。我们的病例为腹膜后巨大肿瘤,生长迅速,结合 MRI 及 B 超,术前考虑为腹膜后肉瘤,鉴于穿刺可能带来的风险,并未穿刺,直接选择完善术前检查,限期手术,且取得了良好的效果。

目前,针对原发性腹膜后滑膜肉瘤的治疗是以手术根治性切除为主,辅以放疗、化疗的综合治疗方案,手术能否完整切除肿瘤对预后起决定性作用,由于原发性腹膜后滑膜肉瘤很少早期发现,往往就诊时已是巨大肿瘤,并且,极易发生转移,腹膜后解剖位置深,根治性切除较困难^[3]。我们的病例肿瘤巨大,位置较深,手术难度较大,通过充足的术前准备及术中的谨慎操作,最终将肿瘤完整地切除。原发性腹膜后滑膜肉瘤行根治术后的生存率及复发率目前并无相关报道,而滑膜肉瘤的 5 年生存率约为 35%~50%,腹膜后肉瘤的 10 年局部复发率约为 90%。一般认为,原发性腹膜后滑膜肉瘤有远处转移、局部浸润、细胞分化差、肿瘤直径>5 cm、手术切缘阳性预示着预后差^[11]。目前研究表明,E 钙黏蛋白低表达、基质金属蛋白酶 2 高表达预示着组织恶性度高、预后差^[12,13]。而上皮-间充质转换的转录因子 Twist 和 Snail 高表达导致了 E 钙黏蛋白低表达^[14]。我们的病例肿瘤直径远超过 5 cm,细胞分化差,预示着预后差,我们术中完整切除肿瘤,并且术后进行了辅助放化疗,以减少肿瘤复发,改善患者预后。在术后的密切随访中,取得了良好的效果。

放化疗作为腹膜后肉瘤手术切除的辅助治疗被广泛应用^[15],但是在腹膜后滑膜肉瘤虽有报道,但是仍缺乏大样本的支持。我们的病例由于肿瘤巨大,术后 1 个月行 TOMO 刀辅助放疗,减少肿瘤复发。TOMO 刀较传统的放疗有着巨大优势,如高精度、更高的肿瘤适形度和剂量均匀性及自适应放射治疗功能^[16]。放疗效果更好,同时对患者的损伤减少到最小。我们的患者在行 TOMO 刀放疗时未有明显不适,能耐受放疗,且效果好。术后辅助化疗能否改善预后仍存在争议^[17],但是对于晚

期滑膜肉瘤的患者化疗可以增加生存率^[18],选用首选化疗方案为以阿霉素单药或以阿霉素为主的联合化疗。我们的患者因可能的不良反应及对不肯肯定疗效,开始时拒绝化疗。术后 3 个月复查时,患者同意全身化疗,防止肿瘤复发。我们选择 MAID 方案进行化疗,阿霉素 60 mg/m² 第 1 天静滴,异环磷酰胺 8g/m² 分 4 天静滴,美司钠用量为异环磷酰胺剂量的 20%,静滴,给药时间段为 0、4 h、8 h,共 3 次,氮烯咪胺 800 mg/m² 分四天静滴。周期为 21 天,我们给患者进行了 3 个周期的化疗。患者在化疗期间出现了呕吐及脱发等化疗并发症,予以对症处理,并未出现严重并发症。经我们的综合治疗,患者 18 个月随访期内未见明显肿瘤复发。

本例病例有一处值得讨论的是患者妊娠合并原发性腹膜后滑膜肉瘤,此类病例在此前未有报道过。一般来说,恶性肿瘤的高发年龄与生育年龄并不重叠。妊娠合并恶性肿瘤的发病率较低,约为 0.07%~0.1%,主要为宫颈癌、乳腺癌、黑色素瘤及白血病^[19]。妊娠引起的生理变化对恶性肿瘤可能有一些影响,却不改变恶性肿瘤的进程,但对恶性肿瘤的治疗对妊娠有重要影响。妊娠合并恶性肿瘤的治疗目前尚未有相应指南,我们建议妊娠合并恶性肿瘤的治疗原则与非妊娠期相同。这与郎景和教授的治疗观点一致^[20]。我们的患者在外院执意要分娩后再处理肿瘤,而恶性肿瘤的生长是十分快速的,耽误了近 3 个月,肿瘤也增大至手术时的 20 cm,给手术完整切除带来了巨大的挑战。但是,如果患者没有耽误 3 个月,在肿瘤 16 cm 时即行治疗性引产,除了对手术有益,是否能延长患者预后仍缺乏相关研究,从母亲的角度考虑,可谓是一两难的选择。

综上所述,原发性腹膜后滑膜肉瘤早期发现及诊断十分困难,临床表现不明显,往往发现时肿瘤体积巨大。原发性腹膜后滑膜肉瘤恶性度高,复发率高,预后差,治疗以根治性手术切除为主,并辅以放化疗的综合治疗效果确切。原发性腹膜后滑膜肉瘤早期准确地诊断仍是亟需克服的难题。

[参考文献]

- 1 Agoston P, Jorgo K, Matrai Z, et al. Role of radiotherapy in the treatment of retroperitoneal soft tissue sarcomas[J]. *Magy Onkol*, 2014, 58(1): 77-82.
- 2 Fisher C. Synovial sarcoma[J]. *Ann Diagn Pathol*, 1998, 2(6): 401-421.
- 3 Gomatos I P, Alevizos L, Kafiri G, et al. Management of a small incidentally discovered retroperitoneal synovial sarcoma[J]. *Can J Surg*, 2009, 52(5): E199-E200.
- 4 Suster S, Fisher C, Moran C A. Expression of bcl-2 oncoprotein in benign and malignant spindle cell tumors of soft tissue, skin, serosal surfaces, and gastrointestinal tract[J]. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(7): 863-872.

- 5 Kim D H, Joo K R, Cha J M, et al. Retroperitoneal synovial sarcoma manifested by obstructive jaundice in an elderly woman: case report [J]. *Clin Endosc*, 2012, 45 (4): 428—430.
- 6 Domsa I, Crisan D, Olinici C D. Retroperitoneal synovial sarcoma. [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2006, 47 (2): 187—191.
- 7 Amary M F, Berisha F, Bernardi F C, et al. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20 (4): 482—496.
- 8 李锋, 李新霞, 常彬, 等. 石蜡包埋软组织肉瘤中融合基因表达的检测及其诊断学价值 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84 (18): 1518—1522.
- 9 蔡仁中, 王荫槐, 钟朝辉, 等. 原发性肾滑膜肉瘤 1 例报告并文献复习 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26 (10): 784—786.
- 10 Kaminski M S, Estes J, Zasadny K R, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience [J]. *Blood*, 2000, 96 (4): 1259—1266.
- 11 Okcu M F, Munsell M, Treuner J, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (8): 1602—1611.
- 12 孙保存, 孙燕, 赵秀兰, 等. 基质金属蛋白酶-2、金属蛋白酶组织抑制因子-2 表达与滑膜肉瘤转移、肿瘤血管生成的关系及其预后意义 [J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35 (3): 155—158.
- 13 Saito T, Oda Y, Sakamoto A, et al. Prognostic value of the preserved expression of the E-cadherin and catenin families of adhesion molecules and of β -catenin mutations in synovial sarcoma [J]. *J Pathol*, 2000, 192 (3): 342—350.
- 14 Demontis S, Rigo C, Piccinin S, et al. Twist is substrate for caspase cleavage and proteasome-mediated degradation [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13 (2): 335—345.
- 15 蔡建强, 邵永孚, 余宏迢. 33 例复发性腹膜后肉瘤的治疗及其预后 [J]. *中华外科杂志*, 1998, 36 (11): 671.
- 16 戚仕涛, 汤黎明, 刘铁兵. TOMO 刀原理与临床应用 [J]. *现代仪器*, 2011, 17 (3): 25—27, 24.
- 17 Albritton K H, Randall R L. Prospects for targeted therapy of synovial sarcoma [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 27 (4): 219—222.
- 18 Eilber F C, Brennan M F, Eilber F R, et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma [J]. *Ann Surg*, 2007, 246 (1): 105—113.
- 19 Pavlidis N A. Coexistence of pregnancy and malignancy [J]. *Oncologist*, 2002, 7 (4): 279—287.
- 20 郎景和. 妊娠合并肿瘤的处理策略 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23 (10): 737—739.

(收稿日期: 2016-10-06)