

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.05.04

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.05.04>

眼眶原发性滑膜肉瘤的临床病理学观察

孙慧*, 叶敏*, 蔡蓉蓉, 孙骥, 毕颖文

(复旦大学附属耳鼻喉科医院病理科, 上海 200031)

[摘要] 目的: 探讨眼眶原发性滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)的临床病理学及分子遗传学特点。方法: 收集1例复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科2020年10月收治并经病理学检查证实为眼眶原发性SS的病例, 同时回顾性分析文献中已报道的10例眼眶原发性SS的临床及病理检查资料, 包括临床表现、影像学检查、组织学特点、免疫表型及分子病理学检查结果。结果: 患者女, 53岁, 因“复发性右眼眶内肿物13余年”收治入院。SS组织病理学: 肿瘤由弥漫分布的单一短梭形细胞组成, 肿瘤细胞异型性明显, 胞质少, 核分裂多见; 肿瘤侵犯结膜下、巩膜表面、视神经鞘膜、眶内肌肉及纤维脂肪组织。免疫组织化学检查提示波形蛋白(Vimentin)、Calponin、CD99、Bcl-2均阳, SMARCB1(INI-1)部分阳/弱阳。荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)法检测到SS18基因易位。回顾性总结文献中已报道的10例和本例(总共11例)眼眶SS患者, 其中男性2例, 女性9例, 左眼6例, 右眼5例; 患者发病年龄为1~53岁, 平均年龄22岁, 中位年龄24岁。患者术前病程范围较广, 为1周~13年。11例中, 5例症状至少出现3年以上, 多表现为进行性眼球突出伴眼球移位及运动受限, 疼痛及视力下降。CT和MRI上多表现为分叶状或者卵圆形软组织肿块, 部分因出血坏死出现囊性外观, 增强扫描显示病灶呈不均匀强化。组织学上, 本组11例眼眶SS中单相纤维型7例, 双相型4例, 单相纤维型中有2例存在分化差的成分。免疫组织化学染色显示: 上皮样成分表达上皮标记(CKpan、CK7、CK19)和Vimentin; 梭形细胞表达Vimentin、CD99、Bcl-2、Calponin、TLE1及灶性表达上皮标记。结论: 眼眶原发性滑膜肉瘤罕见, 形态上需要和眼眶其他软组织来源恶性肿瘤相鉴别, 其具有特征性t(x:18)(p11;q11)染色体易位, 产生SYT-SSX融合基因, 分子病理学的检测有助于最后确诊。

[关键词] 眼眶; 滑膜肉瘤; 临床病理学; 分子病理学

Primary synovial sarcoma of the orbit: a clinicopathological review

SUN Hui*, YE Min*, CAI Rongrong, SUN Ji, BI Yingwen

(Department of Pathology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological and molecular genetics features of synovial sarcoma (SS) of the

*为共同第一作者

收稿日期(Date of reception): 2021-02-23

通信作者(Corresponding author): 毕颖文, Email: corneal@qq.com

orbit. **Methods:** We retrospectively reviewed 10 published cases of primary SS of the orbit, along with 1 case of primary SS of the orbit confirmed by pathology who was admitted to the ophthalmology department of Eye & ENT Hospital of Fudan University in October 2020. The clinical data, radiological findings, morphology, immunophenotype and genetic characteristics of the cases were analyzed. **Results:** Our case was a 53-year-old woman with an SS in the right orbit, which had recurred multiple times. Histopathologic examination showed a primitive tumor composed of spindle and ovoid cells. Focal infiltration was observed in adjacent structures, such as the sub-conjunctiva, scleral surface, optic nerve sheath, muscle, and fibrofatty tissue. Immunohistochemistry showed positivity for vimentin, calponin, CD99, and Bcl-2 and loss of INI-1 expression, which is typical of SS. Fluorescence in situ hybridization (FISH) showed the (X;18) translocation in the tumor cells. The analysis included 2 males and 9 females aged between 1 and 53 years old (mean: 22 years; median: 24 years). Among the SS cases, 6 left eyes and 5 right eyes (all monocular cases) were affected. Symptoms had been present from 1 week to 13 years in the case from our hospital, while in 5 cases, symptoms had been present for at least 3 years. Common clinical features of the patients included proptosis or globe displacement, decreased vision, and pain. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed an ovoid mass with heterogenous enhancement and a cystic appearance, which was probably attributable to hemorrhage or necrosis. Of these 11 cases, 7 cases were biphasic SS, 4 were monophasic fibrous SS, and 2 were poorly differentiated in monophasic SS. Immunohistochemistry revealed positivity for pan-cytokeratin (CKpan), CK7, CK19, vimentin, cluster of differentiation 99 (CD99), B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), calponin and transducin-like enhancer protein 1 (TLE1). **Conclusion:** Primary SS of the orbit is extremely rare and needs to be distinguished from other spindle cell tumors of orbital soft tissue. The SS diagnosis is based on the presence of the t(X;18) (p11; q11) translocation, which results in an SYT-SSX fusion gene.

Keywords orbit; synovial sarcoma; clinic-pathologic features; molecular genetics

滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)是一种具有独特遗传学特征并向间叶组织和上皮双相分化的恶性肿瘤, 约占所有软组织肉瘤的10%, 占所有恶性肿瘤的1%, 最常发生于大关节周围的软组织^[1-2]。SS最常见的发病年龄为15~40岁, 30%的病例在20岁以下, 以男性多见, 好发于下肢及头颈部^[2]。SS最初是因其频繁出现在大关节周围的软组织而得名, 但是严格意义上来讲该肿瘤并非来源于滑膜组织, 而是起源于多潜能干细胞, 并向间叶组织和上皮分化, 故滑膜肉瘤的命名是一种错用名称, 但是其在日常临床及诊断过程中已经成为习惯性的用法, 若再采用新的诊断名词会引起一定的误解, 故SS的命名一直沿用至今^[3]。

头颈部滑膜肉瘤较常见, 但发生于眼眶的滑膜肉瘤十分罕见, 文献中均为个案报道^[4-13]。对复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科收治1例原发于右

眼眶的复发性滑膜肉瘤的患者, 与研究^[4-13]中报道的其他10例眼眶SS进行回顾总结, 分析眼眶原发性滑膜肉瘤的临床病理学和分子遗传学特征。

1 对象与方法

1.1 对象

收集复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科2020年10月收治的1例右眼眶SS病例的临床病理资料, 同时回顾性总结文献[4-13]中已发表的10例眼眶原发性SS的临床病理资料, 包括患者的临床病史、诊疗经过、影像学检查、治疗方式、组织病理形态、免疫组织化学表现、分子病理检测结果及随访资料。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院1例SS患者的全部切片经由3位不了解临床病史的病理科医师复核、确诊, 且研究获得患者的知情同意。

1.2 HE染色及免疫组织化学染色方法

手术切除标本常规经10%中性甲醛液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 μm 切片, HE染色。免疫组织化学染色使用罗氏诊断产品(上海)有限公司的Ventana Ultra全自动免疫组织化学仪器, 采用EnVision二步法, 并设立阴性、阳性对照。所用抗体试剂波形蛋白(Vimentin)、Calpolnin、CD99、Bcl-2、INI-1、广谱细胞角蛋白(pan-cytokeratin, CKpan)、上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)、CD34、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、MyoD1、S100蛋白及Ki-67均购自基因科技有限公司和福州迈新生物技术开发有限公司。具体操作步骤按照说明书进行。

1.3 荧光原位杂交方法及判读标准

采用美国雅培公司LSI SS18双色分离探针(Vysis, Abbott Laboratories Inc)检测SS18基因的易位情况, 根据HE切片定位选取范围为4 mm \times 4 mm肿瘤组织区域, 具体实验步骤按试剂盒说明书进行。观察使用Nikon niu(日本)荧光显微镜。

判读标准: 1)观察肿瘤细胞内信号时, 将组织切片分为4个象限, 每个象限选取50个肿瘤细胞核边界完整、孤立无重叠、杂交信号清晰的细胞核。2)红色信号和绿色信号之间的距离大于等于单个信号直径的2倍时, 视为分离信号; 红色信号和绿色信号之间的距离小于单个信号直径的2倍或者存在黄色信号, 视为融合信号。如果1个细胞核中存在1对融合信号与1对分离信号, 1对融合信号和单个红色信号, 或者1对融合信号和单个绿色信号, 则为SS18基因易位阳性细胞。3)计算SS中SS18基因易位的阳性细胞百分率。

2 结果

2.1 临床特征

患者, 女, 53岁。2007年患者无明显诱因首次发现右眼鼻下方肿物, 边界不清, 活动性差, 在当地医院行手术切除肿物, 术后病理诊断为滑膜肉瘤(单相纤维型); 2009年患者因肿物复发再次于当地医院行手术切除术, 术后辅以放射治疗(具体不详), 患者将此次手术标本病理切片携带至复旦大学附属肿瘤医院病理科会诊, 会诊结果为滑

膜肉瘤(单相纤维型)。2014年患者因右眼球突出伴视力下降于外院就诊, 外院行手术切除肿物; 2016年患者因复发性右眼球突出伴视力下降及眶周疼痛于外院手术治疗; 2018年患者再次因右眼球突出伴鼻下方肿物于外院进行手术治疗; 外院术后病理诊断均为滑膜肉瘤(单相纤维型)。

2020年10月自觉原手术部位肿物再次复发(第6次发病), 为求进一步诊治, 遂来复旦大学附属眼耳鼻喉科医院就诊。入院检查: 全身情况尚可。眼部检查: 右眼视力0.12, 矫正不提高; 左眼1.0。右眼压16 mmHg(1 mmHg=0.133kPa), 左眼压16 mmHg。右眼眶内侧结膜下见一最大径1 cm质嫩、红色肿物(图1A), 边界不清, 活动度差, 右眼球突出伴各方位运动受限。右眼睑不能完全闭合; 右眼结膜轻度充血, 角膜透明, 前房深浅可, 瞳孔圆, 对光反应迟钝, 晶状体核性混浊, 玻璃体少量絮状混浊, 视网膜及视乳头窥不清。左眼检查无异常。既往史: 因右眼眶肿物多次复发, 行5次“眼眶肿物摘除”, 1次放疗(具体不详); 高血压病史4年, 药物控制可。辅助检查: 眼眶CT(图1B): 右眼眶鼻侧下方肌锥内多发软组织增生团块, 较大者最大径约2.6 cm, 平扫呈等密度, 增强后病灶明显不均匀强化, 病灶形态不规则, 边界不清, 部分包绕眼球下部, 侵犯内直肌、下眼睑, 局部与视神经分界欠清, 右眼球受压前突下移, 眶窝扩大。拟诊: 右眼眶肿物, 于2020年10月28日全麻下行右眼眶内容物剜除术。

将目前文献中已发表的10例眼眶SS和我院的1例眼眶SS(表1)的临床病理学特点进行总结, 其中男2例, 女9例, 左眼6例, 右眼5例; 眼眶SS患者发病年龄为1~53岁, 平均年龄22岁, 中位年龄24岁^[4-13]。本组总结的病例中, 术前病程范围较广, 从1周到13年, 11例中5例症状至少出现3年以上, 通常在肿瘤发生多年后出现临床症状而就诊, 患者可表现为进行性眼球突出伴移位及运动受限, 视力下降, 神经受累者可引起疼痛及感觉异常。

2.2 肉眼观察

送检眶内容标本大小4.5 cm \times 4 cm \times 4 cm, 皮肤范围3.8 cm \times 1.7 cm, 眼球大小2.4 cm \times 2.4 cm \times 2.3 cm, 于眶内容鼻侧见一不规则肿物, 大小2.7 cm \times

2.4 cm × 1.2 cm, 切面灰红、灰褐色, 实性, 质地较细腻; 另见灰黄、灰褐色碎组织, 大小2.5 cm × 2.4 cm × 1 cm。

2.3 组织学检查

送检标本显微镜下见(图2): 低倍镜下, 肿瘤由弥漫分布的单一的梭形细胞组成(图2A), 肿瘤细胞密集排列呈短条束和旋涡状, 部分区可见狭长的裂隙状血管。高倍镜下, 梭形细胞异型性明显, 胞质少并呈弱嗜酸性, 核呈梭形或者卵圆形, 核分裂可见(图2B), 间质含有较少的胶原纤维。肿瘤侵犯结膜下、巩膜表面(图2C)、视神经鞘膜、眶内肌肉(图2D)及纤维脂肪组织。本文报道的该例SS镜下仅见梭形细胞区域, 广泛取材且多次切片后未见明显上皮样和差分化区域, 符合单相纤维型。

总结目前文献中已发表的10例和本组的1例眼眶SS(表1), 其中眼眶SS以单相纤维型为主(单相纤

维型7例, 双相型4例), 单相纤维型中有2例存在分化差的成分^[4-13]。

2.4 免疫组织化学染色及荧光原位杂交

免疫组织化学检查(图3)提示肿瘤细胞弥漫表达Vimentin、Calpoinin、CD99、Bcl-2; INI-1核呈部分阳/弱阳; CKpan、EMA、CD34、SMA、MyoD1和S100均阴性; Ki-67阳性指数10%。

荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测: 荧光显微镜下计数200个肿瘤细胞, >50%的肿瘤细胞内可见红绿分离信号, 即有SS18基因易位(图4)。从而进一步证实我院报道的该例肿瘤具有特征性的t(x:18)(p11;q11)染色体易位, 导致SS18(SYT)-SSX融合基因的产生, 符合滑膜肉瘤的诊断。

2.5 病理诊断及随访

(右眼眶)滑膜肉瘤(单相纤维型)。随访4个月, 未见肿瘤局部复发及远处转移。

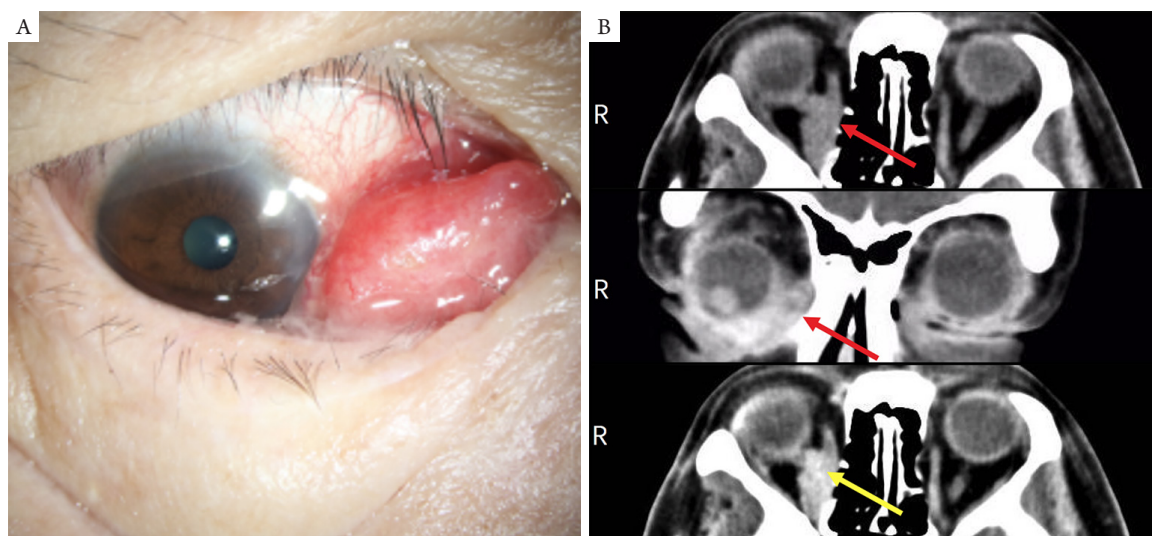


图1 右眼眶鼻侧下方滑膜肉瘤患者的术前临床及影像学特征

Figure 1 Preoperative image and radiographic features of synovial sarcoma on the lower nasal right orbit

(A) 右眼眶内侧结膜下方见一边界不清、质嫩、红色肿物, 最大径1 cm; (B) 水平位及冠状位CT显示右眼眶鼻侧下方肌锥内多发软组织增生团块, 病灶形态不规则, 边界不清(红色箭头所示), 增强扫描显示病灶呈不均匀强化(黄色箭头所示)。

(A) Patient presents with a salmon-pink, poorly circumscribed subconjunctival mass with a maximum diameter of 1 cm on the medial wall of right orbit; (B) Axial and coronal computed tomography (CT) scan reveals multiple irregular-shaped soft tissue masses with unclear boundary in the medial and inferior wall of the orbit (red arrows), mostly contained inside the muscle cone, with marked homogeneous contrast enhancement (yellow arrow).

表1 11例眼眶原发性滑膜肉瘤的临床病理学资料及随访结果

Table 1 Clinical and Pathology features of reported 11 cases of orbital synovial sarcoma

序号	年龄/岁	性别	临床表现	直径/cm	影像学	部位	组织学及IHC	分子病理	治疗	随访
1 ^[4]	34	女	无痛性右眼球突出3年	1.8	—	右眼眶	双相型	—	右眼眶内容剜除术	随访4年, 无复发及转移
2 ^[5]	21	女	左侧结膜下肿块伴无痛性眼球突出及运动受限5年	3	—	左眼眶内侧壁向后延伸至球后	双相型; 上皮样成分EMA及CK阳性; Desmin、S-100、SMA阴性	—	手术部分切除, 拒绝进一步治疗	—
3 ^[6]	29	男	右眼内眼角结膜肿物4个月	1	CT扫描显示孤立性肿块, 未向深部扩展	右眼眶, 与内直肌紧密相连	单相纤维型; EMA弥漫阳性, CK、CD99、S-100及bcl-2散在阳性	—	手术切除术	—
4 ^[7]	32	女	左眼复发性疼痛、肿胀5年, 伴视力下降及运动受限	4	CT显示左眼眶强化显著的不规则软组织肿块, 伴显著的钙化	左眼眶上内侧壁, 延伸入眼球内及外/上/内直肌	双相型; EMA、CK、Vimentin、CD99及S-100阳性	—	手术部分切除, 辅助放疗	—
5 ^[8]	14	男	无痛性左眼球突出1个月	3	CT显示球后圆锥内界清肿块, 没有钙化及骨质破坏	左眼眶颞下壁	双相型; 梭形细胞Vimentin阳性, 上皮样成分CK、EMA阳性	PCR, t(X;18)融合	左眼眶内容剜除术	随访18个月, 无复发及转移
6 ^[9]	2	女	左眼睑肿胀1个月伴眼球突出及运动受限	4	CT显示边界不清的眼眶肿块, 没有钙化及骨质破坏	左上眼睑, 向后延伸入眼眶, 与内直肌紧密相连	单相纤维型, 含差异化成分; EMA、CK弥漫强阳性, CD99部分阳性	FISH, t(X;18)融合	手术切除术	随访1年, 无复发及转移

续表 1

序号	年龄/岁	性别	临床表现	直径/cm	影像学	部位	组织学及IHC	分子病理	治疗	随访
7 ^[10]	31	女	左眼下睑肿块数月, 眶周疼痛10年	3.2	CT及MRI显示左眼眶下侧壁界清肿块, 伴颗粒状钙化, 无骨质破坏	左眼眶下侧壁, 紧邻下直肌/斜肌	单相纤维型, 含差分化成分; TLE1和CD99弥漫阳性, EMA局灶阳性	FISH, t(X;18)融合	手术大部分切除+辅助放疗	随访6个月, 无复发及转移
8 ^[11]	6	女	右眼无痛性眼球突出1周	6.5	CT及MRI显示右眼眶软组织肿块, 延伸入颅内, 伴有骨质破坏	右眼眶, 侵犯颅内及蝶骨, 和外直肌紧密相连	单相纤维型; Vimentin、CD99、Calponin、Bcl-2阳性	—	手术切除术+化疗	随访1年, 无复发及转移
9 ^[12]	1	女	右眼眶外上方肿胀1个月	3.2	CT及MRI右眼眶外上方界不清肿块, 伴条状钙化及骨质破坏	右眼眶外上方, 压迫上直肌	单相纤维型; Vimentin、CD99、Bcl-2、EMA阳性	—	手术切除术	—
10 ^[13]	24	女	左眼眶上鼻梁区疼痛1年	1.4	B超显示低回声囊性结节	左眼眶	单相纤维型; EMA、CK、S-100、TLE1阳性	FISH, t(X;18)融合	初次手术部分切除+第二次完全切除	随访20个月, 无复发及转移
11(本例)	53	女	右眼眶内复发性肿物13年	2.6	CT显示眼眶鼻侧下方肌锥内多发软组织肿块, 增强后明显强化	右眼眶鼻侧下方, 侵犯内直肌	单相纤维型; Vimentin、CD99、Bcl-2、Calponin阳性	FISH, t(X;18)融合	左眼眶内容物切除+辅助放疗	随访4个月, 无复发及转移

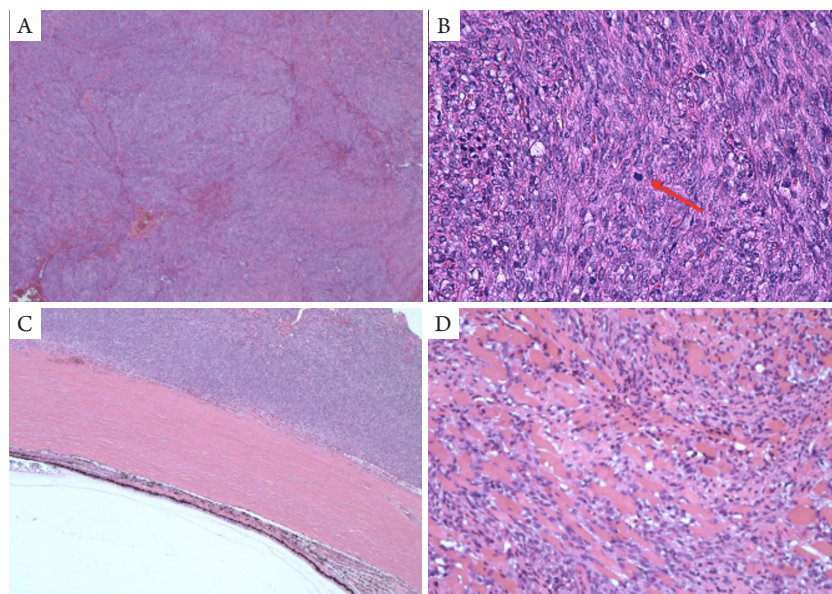


图2 右眼眶鼻侧下方滑膜肉瘤患者的组织学特点

Figure 2 Histologic section of the synovial sarcoma on the lower nasal right orbit

(A) 肿瘤由弥漫分布且排列紧密的短梭形细胞组成, 瘤细胞间可见多少不等的胶原纤维及血管成分(HE, $\times 40$); (B) 梭形细胞异型明显, 呈梭形或胖梭形, 核呈圆形或卵圆形, 可见核分裂象(箭头所示; HE, $\times 400$); (C) 肿瘤侵犯巩膜表面(HE, $\times 100$); (D) 肿瘤侵犯肌肉组织(HE, $\times 100$)。

(A) The tumor is composed of hypercellular and tightly arrays of uniform spindle cells with collagen and vessels interspersed between the tumour cells (HE, $\times 40$); (B) The tumor exhibits atypical spindle cell morphology with ovoid or rounded nuclei and scattered mitotic figures (arrow; HE, $\times 400$); (C) Infiltration of the scleral surface is noted (HE, $\times 100$); (D) Infiltration of the striated muscle is noted (HE, $\times 100$).

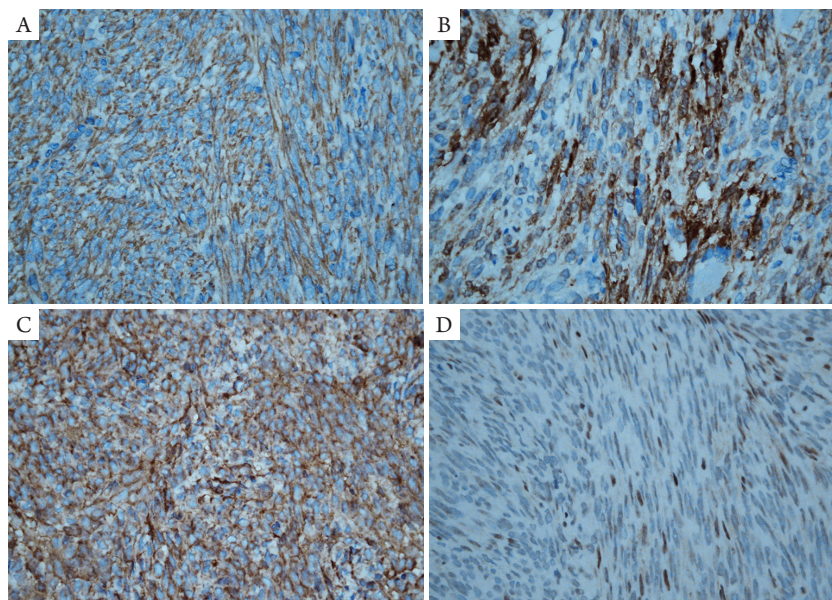


图3 右眼眶鼻侧下方滑膜肉瘤患者免疫组织化学染色特征(IHC, $\times 400$)

Figure 3 Immunohistochemical stains of the patients with synovial sarcoma on the lower nasal right orbit (IHC, $\times 400$)

(A) 肿瘤细胞表达Vimentin; (B) 肿瘤细胞表达Calpoinin; (C) 肿瘤细胞表达CD99; (D) 肿瘤细胞表达INI-1部分缺失。

(A) Vimentin expression in tumor cells; (B) Calpoinin expression in tumor cells; (C) CD99 expression in tumor cells; (D) Partial deletion of expression of INI-1 in tumor cells.

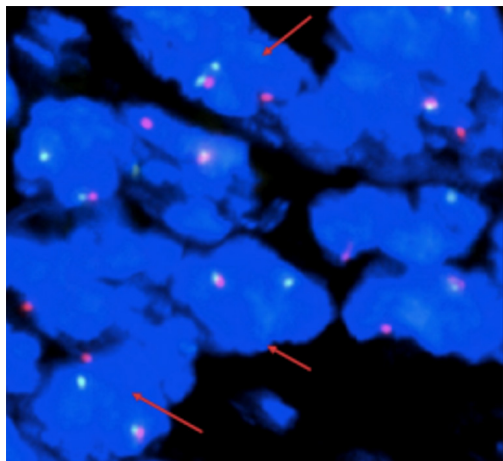


图4 FISH法检测到SS18分离信号(箭头所示)

Figure 4 SS18 separation signal (arrows) detected by FISH

3 讨论

SS是一种具有间叶和上皮双相分化的恶性肿瘤,在细胞遗传学上具有特异性的t(X;18)(p11;q11),并产生SS18(SYT)-SSX融合性基因^[2]。SS好发于15~40岁的青少年,中位年龄为30岁,也可发生于10岁以下的儿童,男性多见^[14]。SS病变部位广泛,大部分发生于四肢大关节附近,也可发生于身体内无滑膜的部位,如心包、肺、肾和头颈部等^[2]。头颈部SS由Jernstrom^[15]在1954年首次报道。既往研究^[16]显示:头颈部SS尚常见,约占所有SS的3%~10%,年轻男性患者多见,临床上多表现为锥体旁口咽部和喉部的软组织肿块,也可出现声音嘶哑及吞咽困难。眼眶部位SS罕见,且均为个案报道,我们总结的共11例眼眶SS患者中年轻女性患者多见(男:女=2:9),与其他部位相比,该性别优势的具体原因不清楚,可能是由于病例数目较少,不一定具有统计学意义,也可能需要更多的大样本研究进行报道。本组病例术前病程范围较广,从1周到13年,11例中5例症状至少出现3年以上,可能由于早期肿瘤生长缓慢且位置较深难以发现,通常在肿瘤发生多年后出现临床症状而就诊。

发生于下肢的大关节附近的SS大多与腱鞘、腱膜和滑膜结构紧密相连^[17]。根据上述总结的眼眶SS,我们发现其与眼眶直肌和斜肌的腱鞘密切相关。影像学上,眼眶SS与其他部位相似,不具有特征性,多表现为边界欠清晰的卵圆形或分叶状软组织肿物。在CT上,常表现为中等密度的

软组织肿块,其内散在分布斑点状、不规则状钙化,增强扫描强化不均匀^[7]。MRI扫描可以确定肿块具体部位,病变范围,还可评估肿瘤的侵袭性,如邻近肌肉、骨骼的浸润和淋巴结转移等情况^[14]。T1和T2加权像多表现为异质性的中等至高信号强度的肿块,有时因出血坏死出现囊性外观,因此影像学上可能会误诊为良性肿瘤^[13]。MRI在T2WI压脂像上瘤体内可见卵圆形稍高结节影或网格状低信号间隔,该特点对滑膜肉瘤的诊断价值重大^[18]。本例患者CT检查结果显示:右眼眶肌锥内、眼眶内下方多发软组织肿块,平扫等密度,增强后明显不均匀强化,病灶边界不清,形态不规则,部分包绕眼球下部,并侵犯右侧内直肌、下眼睑,未见明显的骨质破坏。

临床上起病隐匿,多表现为软组织内缓慢生长的肿块,当肿瘤体积较小时,其边界可较清晰,部分病例可呈浸润性生长。眼眶SS大体呈结节状或者分叶状,少数病例可伴有囊性变,直径1~6.5 cm,切面灰红色,部分可呈鱼肉状^[4-13]。组织学形态上,SS可分为3种主要的生长模式^[9]:1)单相纤维型。最常见,主要由弥漫分布且排列紧密的短梭形细胞组成,瘤细胞也可排列呈人字形、鱼骨样,类似于纤维肉瘤。核分裂像因肿瘤分化程度多少不等,梭形细胞间散在分布的肥大细胞对其诊断具有提示意义;2)单相上皮型。罕见,主要由腺样排列的上皮细胞组成,形态类似于腺癌,经广泛取材切片后,局灶可见梭形细胞区域;3)双相型。最为经典,由比例不等的上皮样细胞和梭形细胞组成;上皮样细胞呈立方形或者高柱状,核呈圆形或者卵圆形,常排列成腺样、巢状及乳头状结构,梭形细胞成分和单相纤维型相似,部分区可见到梭形细胞和上皮样细胞移行。大部分SS中可出现多少不等的差异化区域^[9],多表现为小圆形细胞、大圆形细胞或胖梭形细胞,甚至可出现横纹肌样形态。本文总结的11例眼眶SS以单相纤维型为主(单相纤维型7例,双相型4例),单相纤维型中有2例存在分化差的成分^[4-13]。

免疫组织化学染色对于SS的诊断是必要的。大多数SS中上皮样成分表达上皮标记(CKpan、CK7、CK19)和Vimentin;梭形细胞表达Vimentin、Bcl-2、Calpoin及可灶性表达上皮标记^[3]。此外,62%的病例CD99阳性,30%的病例S-100阳性,CD34、Desmin和SMA阴性,可排除血管源性、肌源性和纤维源性肿瘤^[19]。研究^[14]显示:TLE1在SS中显示出强而弥漫的核染

色, 其敏感性高, 特异性差。对于一些差分化SS, 仅依赖其组织学形态及免疫组织化学染色难以确诊, 此时分子病理诊断可发挥重要的作用。遗传学研究^[20]表明: 90%以上的SS病例具有t(x:18)(p11;q11), 即位于X号染色体上的SSX基因(SSX1、SSX2或SSX4)与位于18号染色体上的SS18基因(或称SYT)发生融合, 产生SS18-SSX融合性基因。极少数滑膜肉瘤会出现INI-1弱表达或表达缺失, 可能的原因是SYT-SSX复合体的形成间接灭活滑膜肉瘤中的INI-1基因, 导致其蛋白水平表达下降甚至缺失^[21]。本文报道的1例SS做了SS18分离探针FISH检测, 检测到SS18分离信号, 即存在SS18基因易位, 且免疫组织化学染色INI-1呈部分阳/弱阳。本例为首次描述眼眶SS中INI-1表达的丢失的报道, 具有一定的参考价值。

眼眶SS需要与以下眼眶其他软组织来源的肿瘤相鉴别。1)梭形细胞横纹肌肉瘤(spindle cell rhabdomyosarcoma, SC-RMS)^[22]: 好发于儿童和青少年。组织学上由条束状排列的细长梭形细胞组成, 核呈卵圆形, 胞质嗜伊红色, 大多数肿瘤内可找见特征性的核偏位的横纹肌母细胞, 核分裂像多少和肿瘤细胞异型性根据不同的分化程度而有差异。肿瘤细胞表达Desmin、MSA、MyoD1及Myogenin。(2)孤立性纤维性肿瘤(solitary fibrous tumor, SFT)^[23]: 多见于中老年患者, 组织学上肿瘤边界多较清晰, 肿瘤细胞多呈“无结构样模式”生长, 也可排列呈血管外皮瘤样结构, 肿瘤细胞呈短梭形或卵圆形、核仁不明显、核分裂不多见, 其中非典型/恶性SFT的异型性明显, 核分裂像易见。免疫组织化学标记CD34、STAT6阳性, CK阴性。3)恶性周围神经鞘膜瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)^[24]: 眼眶较为少见, 是一种起源于周围神经或显示神经鞘不同成分分化的梭形细胞肉瘤。MPNST常呈弥漫性生长, 由排列紧密、束状增生的梭形细胞组成, 部分还可见神经纤维瘤区域, 核形态不规则、部分呈逗点状。免疫组织化学染色S-100、SOX-10阳性, 约50%的病例失表达H3K27me3。4)纤维肉瘤^[25]: 眼眶较少见, 可发生于任何年龄, 但多发生于儿童。镜下见梭形细胞排列呈人字状、鱼骨样及条束状, 肿瘤细胞密集, 核细长, 两端尖细, 肿瘤细胞间见多少不等的胶原纤维。免疫组织化学染色显示Vimentin阳性, 不表达Calponin、CD99及Bcl-2。此外, 滑膜肉瘤中FISH检测SS18基因易位可有效鉴别。5)梭形细胞癌^[26]: 眼眶部位罕见, 是一种既含有癌成

分又含有肉瘤样成分的恶性肿瘤。组织学上梭形细胞成分排列呈束状或者不规则形, 胞质丰富, 嗜酸性, 部分伴间变, 核分裂易见, 但是没有明确的骨、软骨及横纹肌肉瘤等异源性成分; 上皮样细胞呈多边形、卵圆形, 排列呈花边状、腺样或者见鳞状细胞癌成分, 并可见上皮样和肉瘤样成分移行区域。免疫组织化学肿瘤细胞Vimentin和CK均有不同程度的表达, 不表达CD99及Bcl-2, FISH检测无SS18基因易位。

SS治疗目前主要以外科手术切除为主, 辅以放疗, 大多数学者认为手术切缘和肿瘤大小是影响预后的关键因素^[27]。Fayda等^[28]认为放疗是治疗头颈部SS的较好选择。化疗通常是儿童SS的主要治疗方法, 因儿童SS对化疗具有更高的敏感性, 通常选择异环磷酰胺和阿霉素联合使用^[10]。放射疗法可以改善大多数患者生存率^[29]。肿瘤小于5 cm且位于年轻患者四肢的SS患者(<10岁)通常有更好的预后^[30]。非肢端滑膜肉瘤的预后通常比肢体滑膜肉瘤的预后差, 头颈部SS复发率高达70%, 其可能是由于肿瘤无包膜、解剖位置复杂导致难以完整切除, 广泛切除肿瘤可能会导致功能障碍, 甚至死亡^[17]。转移发生于近50%患者中, 成年人更常见, 最常见的转移部位是肺, 淋巴结和骨髓, 也可转移至眼眶^[14]。但是头颈部SS中淋巴结转移率较低, 除非存在明显的淋巴结肿大, 否则不建议进行颈淋巴结清扫术^[27]。由于文献中报道的眼眶SS较少, 且多为个例, 随访资料不足, 难以进一步明确其预后情况。本例患者从2007年至2020年因肿物多次复发行5次“眼眶肿物摘除”, 并在2009年行1次放疗, 病情无明显好转, 于2020年10月28日全身麻醉下行右眼眶内容物剜除术, 术后辅以放疗, 随访4个月, 未见肿瘤局部复发及远处转移。

滑膜肉瘤是一种罕见的软组织肿瘤, 通常发生于四肢, 头颈SS较常见, 但是眼眶SS比较少见, 诊断需要将临床影像学检查、组织病理学及分子病理学特点进行结合, 同时也需要排除其他软组织来源的眼眶恶性肿瘤。眼眶SS手术风险较大, 预后较差, 术后放疗有助于延长生存时间。

志谢

复旦大学附属肿瘤医院病理科朱雄增教授对本例SS病例诊断提供了重要的帮助与支持。

参考文献

1. Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP. Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas[J]. Arch Surg, 1983, 118(8): 915-918.
2. Deshmukh R, Mankin HJ, Singer S. Synovial sarcoma: the importance of size and location for survival[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004(419): 155-161.
3. Kadapa NP, Reddy LS, Swamy R, et al. Synovial sarcoma oropharynx - a case report and review of literature[J]. Indian J Surg Oncol, 2014, 5(1): 75-77.
4. Thomas C, Guillemin M. Typical primary synovial sarcoma of the orbit[J]. Doc Ophthalmol, 1966, 20: 484-499.
5. Ratnatunga N, Goodlad JR, Sankarakumaran N, et al. Primary biphasic synovial sarcoma of the orbit[J]. J Clin Pathol, 1992, 45(3): 265-267.
6. Votruba M, Hungerford J, Cornes PG, et al. Primary monophasic synovial sarcoma of the conjunctiva[J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(12): 1453-1454.
7. Shukla PN, Pathy S, Sen S, et al. Primary orbital calcified synovial sarcoma: a case report[J]. Orbit, 2003, 22(4): 299-303.
8. Hartstein ME, Silver FL, Ludwig OJ, et al. Primary synovial sarcoma[J]. Ophthalmology, 2006, 113(11): 2093-2096.
9. Liu K, Duan X, Yang L, et al. Primary synovial sarcoma in the orbit[J]. J AAPOS, 2012, 16(6): 582-584.
10. Stagner AM, Jakobiec FA, Fay A. Primary orbital synovial sarcoma: A clinicopathologic review with a differential diagnosis and discussion of molecular genetics[J]. Surv Ophthalmol, 2017, 62(2): 227-236.
11. Xu P, Chen J. Primary synovial sarcoma of the orbit[J]. Ophthalmol Eye Dis, 2017, 9: 1179172117701732.
12. 柯腾飞, 边莉, 杨亚英. 右眼眶滑膜肉瘤1例[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(3), 175-175.
KE Tengfei, BIAN Li, YANG Yaying. Synovial sarcoma in the right orbit: A case report[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2015, 23(3), 175-175.
13. Portelli F, Pieretti G, Santoro N, et al. Primary orbital synovial sarcoma mimicking a periocular cyst[J]. Am J Dermatopathol, 2019, 41(9): 655-660.
14. Thway K, Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution[J]. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(6): 369-380.
15. Jernstrom P. Synovial sarcoma of the pharynx: report of a case[J]. Am J Clin Pathol, 1954, 24: 957-961.
16. Harb WJ, Luna MA, Patel SR, 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(8): 731-740.
17. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer[J]. Radiology, 2000, 216(1): 197-205.
18. 郑红伟, 祁佩红, 薛鹏, 等. 滑膜肉瘤的CT、MRI影像表现与鉴别诊断[J]. 中国CT和MRI杂志, 2013, 11(4): 100-103.
ZHENG Hongwei, QI Peihong, XUE Peng, et al. CT, MRI imaging findings and differential diagnosis of synovial sarcoma[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2013, 11(4): 100-103.
19. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. World Health Organization classification of tumors of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013: 468.
20. Su Z, Zhang J, Gao P, et al. Synovial sarcoma of the tongue: report of a case and review of the literature[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2018, 100(5): e118-e122.
21. McBride MJ, Pulice JL, Beird HC, et al. The SS18-SSX fusion oncoprotein hijacks BAF complex targeting and function to drive synovial sarcoma[J]. Cancer Cell, 2018, 33(6): 1128-1141.e7.
22. Carroll SJ, Nodit L. Spindle cell rhabdomyosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2013, 137(8): 1155-1158.
23. Smith SC, Gooding WE, Elkins M, et al. Solitary fibrous tumors of the head and neck: a multi-institutional clinicopathologic study[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(12): 1642-1656.
24. Panigrahi S, Mishra SS, Mishra S, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor presenting as orbito temporal lump: Case report and review of literature[J]. Asian J Neurosurg, 2016, 11(2): 170-171.
25. Scuggs BA, Ho ST, Valenzuela AA. Diagnostic challenges in primary orbital fibrosarcoma: a case report[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 2319-2323.
26. Shields JA, Eagle RC, Marr BP, et al. Invasive spindle cell carcinoma of the conjunctiva managed by full-thickness eye wall resection[J]. Cornea, 2007, 26(8): 1014-1016.
27. Agarwal AP, Shet TM, Joshi R, et al. Monophasic synovial sarcoma of tongue[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2009, 52(4): 568-570.
28. Fayda M, Aksu G, Yaman Agaoglu F, et al. The role of surgery and radiotherapy in treatment of soft tissue sarcomas of the head and neck region: review of 30 cases[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2009, 37(1): 42-48.
29. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(1): 197-203.
30. Pappo AS, Fontanesi J, Luo X, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the St Jude Children's Research Hospital experience[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(11): 2360-2366.

本文引用: 孙慧, 叶敏, 蔡蓉蓉, 孙骥, 毕颖文. 眼眶原发性滑膜肉瘤的临床病理学观察[J]. 眼科学报, 2021, 36(8): 590-599. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.05.04

Cite this article as: SUN Hui, YE Min, CAI Rongrong, SUN Ji, BI Yingwen. Primary synovial sarcoma of the orbit: a clinicopathological review[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(8): 590-599. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.05.04