

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322510

· 综述 ·

SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌的诊疗进展

张蕊仙¹, 皇甫辉², 高泽慧²

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030000)

摘要: SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 (SDSC) 是一类罕见的鼻腔鼻窦恶性肿瘤, 具有高度侵袭性。免疫组化染色检测细胞核中 INI-1 蛋白表达缺失是诊断 SDSC 最具价值的方法, 由于临床表现的非特异性, 大多数患者被确诊为该疾病时已处于晚期, 极大程度地降低了患者的生存率及生存质量。手术完整切除肿物、术后辅以放/化疗的综合治疗模式是目前临床工作中的主要治疗手段, 但仍有较高的复发率及死亡率。而新辅助治疗以及靶向治疗对于该疾病的有效性仍处于临床试验阶段。因此, 早期诊断及探索最佳的治疗策略对患者至关重要。本文就 SDSC 的诊断及治疗进展进行综述, 以助于提高对此类罕见肿瘤类型的临床认知。

关键词: 鼻腔鼻窦癌; SMARCB1 (INI-1); 诊断; 治疗

中图分类号: R739.62

Progress in the diagnosis and treatment of patients with SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma

ZHANG Ruixian¹, HUANGFU Hui², GAO Zehui²

(1. the first Clinical Medicine College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma (SDSC) is a rare and highly aggressive malignancy of the nasal cavity and paranasal sinuses. Immunohistochemical staining to detect the loss of INI-1 protein expression in the nucleus is the most valuable method for the diagnosis of SDSC. Due to the non-specific clinical manifestations, most patients are diagnosed with the disease at an advanced stage, which greatly reduces the survival rate and quality of life of patients. The main treatment means in clinical work are the comprehensive treatment mode of complete surgical resection of the tumor, postoperative adjuvant radiotherapy, an chemotherapy. However, there is still a high recurrence rate and mortality. The effectiveness of neoadjuvant therapy and targeted therapy for this disease is still in clinical trials. Therefore, the early diagnosis of the disease and the exploration of the best treatment strategies are critical for patients. This paper reviews the progress in the diagnosis and treatment of SDSC, which is helpful to improve the clinical cognition of this rare tumor.

Keywords: Sinonasal carcinoma; SMARCB1 (INI-1); Diagnosis; Treatment

SMARCB1 基因亦称整合酶相互作用分子 1 (INI-1), SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌 [SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma, SDSC] 是一类高度侵袭性的恶性肿瘤。Bishop 等^[1]和 Agaimy 等^[2]于 2014 年首次报道和描述了 SDSC, 2017 年的世界卫生组织 (WTO) 第四版《头颈部肿瘤分类》中 SDSC 首次被确认为是鼻腔鼻窦未分化

癌 (sinonasal undifferentiated carcinoma, SNUC) 的一个新亚型^[3]。SDSC 侵袭性高、易复发、早期转移、预后差, 仅占头颈部所有恶性肿瘤的 1% 左右^[1-2], 迄今为止报告的病例不足 200 例^[4]。Bell 等^[5]在回顾他们自己的病例和之前报道的病例时发现, SDSC 占 484 例鼻窦原发性肿瘤的 3.3%。Bishop 等^[1]指出, SDSC 占先前诊断为 SNUC 的 14%。因此, 所有

第一作者简介: 张蕊仙, 女, 在读硕士研究生, 住院医师。
通信作者: 皇甫辉, Email: 13934518228@163.com

未分化的鼻窦癌诊断时都应考虑SDSC。

1 发病机制

SMARCB1 (INI-1)是SWI/SNF(酵母交配型转换/蔗糖不发酵, switch/sucrose non-fermentable)复合体的一个核心亚基,位于22q11.2染色体上^[6],通过调节细胞增殖和基因转录发挥肿瘤抑制作用^[7]。由INI-1基因编码的蛋白质广泛表达于所有正常细胞的细胞核中,其缺失与多种恶性肿瘤的发病机制有关。包括中枢神经系统的非典型畸胎样瘤/横纹肌样肿瘤、上皮样肉瘤、肾髓质癌、肾脏和软组织恶性横纹肌样瘤、软组织肌上皮癌、上皮样恶性周围神经鞘瘤和骨外黏液样软骨肉瘤^[8],以及本文描述的SDSC。INI-1基因缺失与SDSC发生发展之间的关系涉及多个分子途径。首先,INI-1缺失造成细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)表达过度,进而导致细胞增殖增加,促进抑癌基因RB的磷酸化和失活以及细胞周期的进展^[9-10]。其次,Cyclin D1的过度表达可刺激正常细胞横纹肌样变;相反,Cyclin D1的遗传消融可阻断横纹肌样肿瘤的发展^[11]。最后,SWI/SNF复合体在染色质结构的维护中起着关键作用,而INI-1缺失会导致广泛的表观遗传学改变,其中包括正常谱系特异性分化和成熟所需的基因的沉默^[2]。

2 诊断

2.1 临床特征

SDSC常发生在11~89岁的人群,平均年龄52岁,男性较多见,男女比例约为4:3^[7,12]。绝大多数SDSC的临床表现与一些良性疾病,如变应性鼻炎、鼻息肉、慢性鼻窦炎以及一些常见的恶性肿瘤,如人乳头状瘤病毒相关的鳞状细胞癌、结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻窦癌、鼻咽癌、黏膜黑色素瘤相似^[4]。其症状通常是非特异性的,包括鼻塞、鼻出血、头痛。因此,发现时已到晚期,侵犯了眼眶和颅内,并压迫邻近的脑神经及其分支,出现视力障碍、溢泪、眼眶周围肿胀、脑神经压迫等症状,生存率很低。大多数SDSC在确诊时分期为T4^[6]。在Shatzkes等^[13]的研究中,只有1例患者分期在T4以下。单独根据临床特征并不能做出确切的诊断,可能造成病情的延误,需要结合以下客观的诊断工具。

2.2 影像学表现

SDSC在影像学上表现为浸润性生长的肿块。

SDSC累及鼻窦,以筛窦为主,可单独出现,也可同时侵犯额窦、蝶窦或鼻腔,或有不同程度的浸润到眶周或颅底组织,发生局部淋巴结转移及远处转移。Shatzkes等^[13]的研究中,CT成像显示近一半的肿瘤(13例中有6例)出现钙化现象,其钙化频率超过了文献报道的频率,但组织病理学分析未发现肿瘤钙化。考虑到这一差异,他们认为钙化可能反映了2例患者骨碎片的残留,4例患者发生了“侵袭性骨膜反应”,这是一个特别不寻常的特征。然而,要想估计这种特征和其他成像特征的发生率,以及评价这些特征作为诊断这种疾病的指标的潜在效用,需要更大的样本量。MRI表现为T2WI低至中等信号呈浸润性生长的肿块影,增强后呈不均匀强化。SDSC在PET/CT上表现为放射性示踪剂18-氟脱氧葡萄糖高亲和力^[13]。

2.3 免疫组织化学染色

头颈肿瘤的诊断是一项艰难的挑战。细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)通常被用作头颈部肿瘤患者的一线诊断方式,因为它在许多实际操作中比较容易实现,而且是微创的。肿瘤的复发、转移也可用FNA来确认。因此,对于FNA标本显示为非角化鳞状细胞癌或横纹肌样形态时,可怀疑诊断为SDSC。然而,考虑到SDSC的解剖学位置和细胞形态学特征可能产生大量的鉴别诊断,需要细胞块或活检材料进行免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色来进一步确定SDSC的诊断,当检测到INI-1表达缺失时,即可排除鉴别诊断中形态学相似的其他鼻窦恶性肿瘤。IHC是识别和正确分类这些恶性肿瘤的一种非常有价值的诊断工具。IHC显示SDSC强烈和弥漫性的表达广谱细胞角蛋白(CKpan, 97%),同时INI-1表达完全缺失。其余表达无明显特异性,一些已报道的病例示SDSC表达p63蛋白(55%)、细胞角蛋白5(64%)、细胞角蛋白7(48%)、嗜铬粒蛋白和突触素^[1,2,5-7]。

2.4 分子遗传学

在大多数情况下,荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)可以检测到SMARCB1基因的纯合缺失或杂合缺失。如Agaimy等^[7]、Libera等^[14]用FISH检测到了SMARCB1基因纯合缺失;而Bishop等^[1]、Su等^[15]检测到了SMARCB1基因杂合缺失。一些病例中SMARCB1蛋白表达缺失但SMARCB1基因未缺失,其原因可能是FISH无法检测到基因点突变或小片段基因缺失,以及表观遗传学机制等^[16]。虽然INI-1基因缺失可以通过FISH

检测到,但 IHC 仍是首选,因为它能检测到正常核蛋白表达的缺失。

2.5 组织形态学

组织学上,大多数 SDSC 表现为基底样(61%)或浆细胞样/横纹肌样形态(36%),即由不同比例的基底样细胞和横纹样细胞组成。当横纹肌细胞分散在更多的基底样细胞中时表现为基底样形态;而横纹肌细胞为主要的细胞类型时则表现为横纹肌样形态。常规组织学检查未发现明显的鳞状分化(细胞间桥、角化珠等)或腺状分化特征^[17]。但也有极少数病例报道了 SDSC 伴腺体分化、肉瘤样改变甚至卵黄囊分化的现象^[7,18]。

3 鉴别诊断

SDSC 的鉴别诊断包括各种低分化、未分化的恶性肿瘤,如 SNUC、非角化鳞状细胞癌、小细胞神经内分泌癌、嗅神经母细胞瘤、中线癌、肌上皮癌等。除了横纹肌细胞的存在和 INI-1 表达的缺失,形态学表现以及特定的免疫表型标记可有助于将 SDSC 与这些恶性肿瘤区分开来。主要表现为以下 5 点:①SDSC 和 SNUC 都是组织学表现为未分化的肿瘤,可能都只表达 CKpan。二者有许多共同的形态学特征,均以基底样形态为主,都呈浸润性生长,肿瘤细胞排列成大小不同的巢状、岛状或弥漫型,有坏死、凋亡和活跃的有丝分裂区^[19]。但 SNUC 的肿瘤细胞更具多形性,且 SNUC 的免疫组织化学染色未见 INI-1 表达缺失。②尽管 SDSC 在组织学上与非角化鳞状细胞癌非常相似,但后者肿瘤往往表现出明显的核多形性,以及更弥漫的 p63 表达。而 SDSC 缺乏明显的鳞状分化,肿瘤组织一般没有鳞状上皮异型增生或原位癌的成分。③小细胞神经内分泌癌和嗅神经母细胞瘤不同于 SDSC,它们弥漫的表达神经内分泌标志物色粒素、突触素和神经细胞黏附分子 CD56,而 SDSC 很少表达这 3 种标志物,且嗅神经母细胞瘤的角蛋白也通常呈阴性^[6]。④中线癌的肿瘤细胞存在 *BRD-NUT* 基因融合,NUT 抗体免疫染色对中性癌的敏感性为 87%,特异性为 100%^[20]。⑤肌上皮癌可能是唯一的另一种主要发生在成人头颈部的缺乏 INI-1 的恶性肿瘤,与 SDSC 相比,肌上皮癌中的肿瘤细胞可能表现为纺锤形形态,几乎总是强烈地表达肌上皮标记物 S-100^[6]。综上所述,大多数情况下,IHC 可能是明确区分这些恶性肿瘤的唯一方法。

4 治疗

SDSC 目前还没有标准的治疗方案,其治疗策略主要参照其他类型侵袭性鼻窦癌的治疗。参考其他不同组织学类型的鼻窦恶性肿瘤的治疗,早期根治性切除 + 术后辅助放疗治疗或同步放化疗是治疗这些恶性肿瘤的常用方法^[21-24]。另一方面,还探索了诱导化疗后进行手术和/或放疗(化疗)^[25]。然而,许多 SDSC 患者要么很快复发,要么对标准化疗失去敏感性、化疗产生耐药性。因此,识别分子生物标志物并研究新的靶向疗法对于临床医生设计个性化治疗方法至关重要。近年来,我们对 SMARCB1 分子及其分子间的相互作用有了更进一步的了解,为靶向治疗提供了可能。目前正在进行临床试验的非鼻窦区 SMARCB1 缺失性恶性肿瘤的最新治疗策略包括使用 *zeste* 基因增强子同源物 2 (enhancer of *zeste* homologue 2, EZH2) 抑制剂、组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 抑制剂的靶向治疗^[26]。这些药物可能在治疗 SDSC 中是有益的,需要更多的临床研究来证实。

4.1 手术联合术后放疗、化疗

由于几乎所有 SDSC 患者确诊时已到晚期,推荐的治疗方法是手术治疗结合术后辅助放疗、化疗。在先前报道的病例中,患者在辅助放/化疗前接受了手术切除治疗,结果不一。在大多数情况下,肿瘤复发,最终向远处转移^[1-2,5],一系列文献报道了肿瘤远处转移到肺^[27]和脑^[6],5 年生存率为 34.9%^[28-29]。对于确诊时已出现转移的病例,治疗方法将是以前类为基础的姑息化疗,伴或不伴姑息性手术或放疗,以更好地控制局部肿瘤的进展。

在放射治疗肿瘤的研究中发现,与传统的光子治疗相比,使用相对生物学效应更高的带电粒子治疗也可以改善局部和区域控制率,并可使邻近的关键结构,特别是视神经/交叉和脑干免受辐射毒性的影响。回顾性研究使用质子疗法和碳离子疗法治疗鼻窦癌,包括 1 例 SDSC 患者,可达到约 85% 的局部和区域控制率,其 3 级或 4 级毒性非常有限^[30-35]。

4.2 新辅助疗法

Wasserman 等^[6]的研究表明术前使用新辅助放疗、化疗可以显著减小肿瘤体积,有助于手术中肿瘤的完整切除。最近对多西紫杉醇、顺铂和依托泊苷诱导化疗 3 个周期的反应进行了回顾性研究,以优

化后续根治性治疗方案,初步形成了 SNUC 的治疗模式^[25]。那些对诱导化疗有良好反应并随后接受根治性放/化疗的患者,其疾病特异性生存期(disease special survival, DSS)比接受根治性手术的患者更长。另一方面,那些对诱导化疗反应较差的患者,在可行根治性手术的情况下彻底切除肿瘤, DSS 也发生了延长。这些发现强调了检测这种疾病的化学敏感性(可能还有放射敏感性)的重要性,这也可能为后续的治疗提供选择。如果在多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶(TPF)方案诱导化疗后观察到肿瘤体积缩小>50%,这意味着良好的化疗敏感性,患者应接受根治性同步放/化疗;对于肿瘤收缩<50%的患者,应接受根治性手术,然后进行术后放/化疗。然而,必须在由外科医生和肿瘤学家等组成的多学科会议上对化疗相关毒性和疗效之间的平衡进行很好的评估,并进行个性化评估才可指导后续的治疗。当诱导化疗无效或导致不可接受的毒副作用时,必须考虑和周密计划替代治疗方案^[4]。新辅助治疗的疗效存在争议,一些研究报告有益^[6,36]。然而,在 Hazir 等^[37]的研究中,SDSC 伴卵黄囊分化的患者接受新辅助化疗失败,尽管进行了根治性手术和术后放/化疗,在放/化疗后4个月出现了局部复发和肺转移。肿瘤复发后,尝试了各种化疗方案,但均无效;此外, Kakkar 等^[38]对2例患者采用新辅助化疗,也未能预防远处转移。

由于放/化疗的疗效不可预测,根治性手术仍然是一个重要的步骤。近年来,鼻内镜手术发展迅速,经鼻内镜下手术切除的方式与传统开放式手术相比较,鼻内镜手术具有精准、微创、损伤小,直视视野清晰、术后恢复快等优点^[39]。鼻内镜手术的应用在改善鼻腔鼻窦肿瘤患者的生活质量方面具有重要意义。

4.3 手术、放/化疗联合靶向治疗

目前,正在进行的一项Ⅱ期临床试验研究一种特定的 EZH2 抑制剂疗法,该疗法可能在未来被用于 SMARCB1 缺乏的恶性肿瘤的靶向治疗^[40]。EZH2 作为多梳蛋白抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 的一部分,可在目标基因的启动子区域催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化,与基因表达具有拮抗作用,可导致肿瘤抑制基因沉默^[41],与肿瘤进展及预后不良相关。一些研究表明 SWI/SNF 复合体直接结合 EZH2 启动子并抑制 EZH2 基因的表达。INI-1 的缺失会破坏 SWI/SNF 复合体功能,从而导致 EZH2 活性上调。EZH2 的激活上调了包括 c-Myc 信号通路、Sonic hedgehog

(Shh) 信号通路和 Wnt/ β -catenin 信号通路在内的致癌途径,并抑制了肿瘤抑制基因的转录^[41-44],也使 INI-1 缺陷的肿瘤对 EZH2 抑制剂敏感性增加。Tazemetostat (EPZ-6438) 是一种有效的 EZH2 抑制剂,已成为 SMARCB1 缺陷恶性肿瘤的有效靶向药物^[45]。鉴于 tazemetostat 对 SMARCB1 缺失性肿瘤的潜在抗肿瘤活性, Lee 等^[4]开展了一项Ⅱ期试验,关于评估 TPF 方案诱导化疗和 tazemetostat 治疗,然后进行根治性手术和术后放/化疗或根治性同步放/化疗和 tazemetostat 维持治疗晚期 SDSC 的疗效。

此外,INI-1 抑制极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA) 的表达,INI-1 缺失会导致 AURKA 表达增加。AURKA 在细胞周期中调节有丝分裂纺锤体的形成和稳定性,与抑癌基因 p53 降解有关,并在多种恶性肿瘤中上调,促进癌症发展,是一个有前途的治疗靶点^[46]。Lee 等^[47]发现 SWI/SNF 复合体与编码 AURKA 基因的启动子结合,尤其能抑制 AURKA 在横纹肌样肿瘤细胞中的表达,而下调 AURKA 可诱导这些细胞的有丝分裂停止和凋亡,但不会影响正常细胞。Karantanos 等^[48]在 1 例患有 INI-1 缺失性恶性肿瘤的 30 岁女性治疗中发现 AURKA 抑制剂可能在 INI-1 缺失性肿瘤患者的治疗中具有重要作用。

4.4 手术、放/化疗、靶向治疗联合免疫治疗

越来越多的证据表明,SWI/SNF 复合体功能缺陷的恶性肿瘤的亚群可能对免疫治疗有较高的敏感性^[49]。免疫检查点抑制剂在治疗头颈部鳞状细胞癌中的作用已获得越来越多的认可,一项Ⅲ期随机对照试验(NCT02358031)就是对比一线派姆单抗联合化疗与西妥昔单抗联合化疗治疗复发/转移性鼻窦鳞癌的有效性^[50]。然而,关于其对 SDSC 的疗效的资料非常有限。免疫检查点抑制剂在今后是否可用于 SDSC 的治疗还需要更多的临床研究。

综上所述,由于 SDSC 发现时已处于晚期,为了提高 SDSC 患者的生存率和生存质量,我们迫切需要对该疾病做出更早和更准确的诊断,为后续的治疗提供进一步的指导。目前的主要治疗方法是根治性手术切除联合同步放化疗,新辅助治疗及靶向治疗在今后的治疗中可能发挥更重要的作用。总之,在临床工作中,我们要提高对该疾病的认识,探索可尽早明确诊断的方法以及最优化的治疗方案。

参考文献:

- [1] Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-de-

- ficient carcinomas of the sinonasal tract [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(9): 1282 – 1289.
- [2] Agaimy A, Koch M, Lell M, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma; a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(9): 1274 – 1281.
- [3] El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, et al. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives [J]. *Hum Pathol*, 2017, 66: 10 – 12.
- [4] Lee VH, Tsang RK, Lo AWI, et al. SMARCB1 (INI-1)-Deficient sinonasal carcinoma: A systematic review and pooled analysis of treatment outcomes [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (13): 3285.
- [5] Bell D, Hanna EY, Agaimy A, et al. Reappraisal of sinonasal undifferentiated carcinoma: SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma: A single-institution experience [J]. *Virchows Arch*, 2015, 467(6): 649 – 656.
- [6] Wasserman JK, Dickson BC, Perez-Ordóñez B, et al. INI1 (SMARCB1)-deficient sinonasal carcinoma: A clinicopathologic report of 2 cases [J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11(2): 256 – 261.
- [7] Agaimy A, Hartmann A, Antonescu CR, et al. SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma; a series of 39 cases expanding the morphologic and clinicopathologic spectrum of a recently described entity [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(4): 458 – 471.
- [8] Kohashi K, Oda Y. Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(4): 547 – 552.
- [9] Versteeg I, Medjkane S, Rouillard D, et al. A key role of the hSNF5/INI1 tumour suppressor in the control of the G1-S transition of the cell cycle [J]. *Oncogene*, 2002, 21 (42): 6403 – 6412.
- [10] Zhang ZK, Davies KP, Allen J, et al. Cell cycle arrest and repression of cyclin D1 transcription by INI1/hSNF5 [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(16): 5975 – 5988.
- [11] Tsikitis M, Zhang Z, Edelman W, et al. Genetic ablation of cyclin D1 abrogates genesis of rhabdoid tumors resulting from INI1 loss [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(34): 12129 – 12134.
- [12] Kakkar A, Antony VM, Pramanik R, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma; a series of 13 cases with assessment of histologic patterns [J]. *Hum Pathol*, 2019, 83: 59 – 67.
- [13] Shatzkes DR, Ginsberg LE, Wong M, et al. Imaging Appearance of SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma: A newly described sinonasal malignancy [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(10): 1925 – 1929.
- [14] Libera L, Ottini G, Sahnane N, et al. Methylation drivers and prognostic implications in sinonasal poorly differentiated carcinomas [J]. *Cancers*, 2021, 13(19): 5030.
- [15] Su YJ, Lee YH, Hsieh MS. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal adenocarcinoma: Report of a case previously diagnosed as high-grade non-intestinal-type sinonasal adenocarcinoma [J]. *Pathol Int*, 2022, 72(1): 53 – 58.
- [16] Laco J, Chmelařová M, Vořmíková H, et al. SMARCB1/INI1-deficient sinonasal carcinoma shows methylation of RASSF1 gene: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic study of a recently described entity [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(2): 133 – 142.
- [17] Bishop JA. Newly described tumor entities in sinonasal tract pathology [J]. *Head Neck Pathol*, 2016, 10(1): 23 – 31.
- [18] Zamecnik M, Rychnovsky J, Syrovatka J. Sinonasal SMARCB1 (INI1) deficient carcinoma with yolk sac tumor differentiation: report of a case and comparison with INI1 expression in gonadal germ cell tumors [J]. *Int J Surg Pathol*, 2018, 26(3): 245 – 249.
- [19] Ayyanar P, Mishra P, Preetam C, et al. SMARCB1/INI1 deficient sino-nasal carcinoma: Extending the histomorphological features [J]. *Head Neck Pathol*, 2021, 15(2): 555 – 565.
- [20] 李锦荣, 夏立军, 李梦婷. 鼻腔鼻窦少见恶性肿瘤的组织病理学和综合性治疗研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(4): 456 – 461.
- [21] Morand GB, Anderegg N, Vital D, et al. Outcome by treatment modality in sinonasal undifferentiated carcinoma (SNUC): A case-series, systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Oncol*, 2017, 75: 28 – 34.
- [22] Reiersen DA, Pahilan ME, Devaiah AK. Meta-analysis of treatment outcomes for sinonasal undifferentiated carcinoma. *Otolaryngol [J]. Head Neck Surg*, 2012, 147(1): 7 – 14.
- [23] Kuo P, Manes RP, Schwam ZG, et al. Survival outcomes for combined modality therapy for sinonasal undifferentiated carcinoma [J]. *Otolaryngol. Head Neck Surg*, 2017, 156(1): 132 – 136.
- [24] Bhasker S, Mallick S, Benson R, et al. A multimodality approach to sinonasal undifferentiated carcinoma: A single institute experience [J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(1): 19 – 25.
- [25] Amit M, Abdelmeguid AS, Watcherpon T, et al. Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(6): 504 – 512.
- [26] Kalimuthu SN, Chetty R. Gene of the month: SMARCB1 [J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(6): 484 – 489.
- [27] Li CY, Han Y, Xu K, et al. Case Report: SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinoma of the nasal cavity with pure yolk sac tumor differentiation and elevated serum AFP levels [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2227 – 2233.
- [28] Vaziri Fard E, Zhang S, Cai Z, et al. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinicopathological spectrums and diagnosis reappraisal [J]. *Human Pathology*, 2019, 89: 62 – 70.
- [29] Trieu V, Aulet RM, Ciolino A, et al. SMARCB1-deficient sinonasal carcinoma: a case report and discussion of the clinical implications [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(7): 676 – 680.
- [30] Russo AL, Adams JA, Weyman EA, et al. Long-term outcomes after proton beam therapy for sinonasal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 368 – 376.
- [31] Dagan R, Bryant C, Li Z, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 377 – 385.
- [32] Pasalic D, Ludmir EB, Allen PK, et al. Patient-reported out-

- comes, physician-reported toxicities, and treatment outcomes in a modern cohort of patients with sinonasal cancer treated using proton beam therapy[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 148: 258 – 266.
- [33] Yu NY, Gamez ME, Hartsell WF, et al. A multi-Institutional experience of proton beam therapy for sinonasal tumors[J]. *Adv Radiat Oncol*, 2019, 4(4): 689 – 698.
- [34] Hu W, Hu J, Huang Q, et al. Particle beam radiation therapy for sinonasal malignancies: Single institutional experience at the Shanghai Proton and Heavy Ion Center[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1): 7914 – 7924.
- [35] Zhang W, Hu W, Hu J, et al. Carbon ion radiation therapy for sinonasal malignancies: Promising results from 2 282 cases from the real world[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(12): 4465 – 4479.
- [36] Shanti RM, Farahi A, Curry JM, et al. SMARCB1 (Integrase Interactor 1)-deficient sinonasal carcinoma of the maxillary sinus: A newly described sinonasal neoplasm[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(10): 1870.
- [37] Hazir B, Şimşek B, Erdemir A, et al. Sinonasal SMARCB1 (INI1) deficient carcinoma with yolk sac tumor differentiation: A case report and treatment options[J]. *Head Neck Pathol*, 2022, 16(2): 596 – 601.
- [38] Kakkar A, Antony VM, Pramanik R, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal carcinoma: a series of 13 cases with assessment of histologic patterns[J]. *Hum Pathol*, 2019, 83: 59 – 67.
- [39] 陈娜, 吕威, 查洋, 等. 鼻腔鼻窦非肠型腺癌 6 例临床分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(3): 285 – 288.
- [40] Shaverdashvili K, Azimi-Nekoo E, Cohen P, et al. INI-1 (SMARCB1)-deficient undifferentiated sinonasal carcinoma: novel paradigm of molecular testing in the diagnosis and management of sinonasal malignancies[J]. *The Oncologist*, 2020, 25(9): 738 – 744.
- [41] Shaverdashvili K, Azimi-Nekoo E, Cohen P, et al. INI-1 (SMARCB1)-deficient undifferentiated sinonasal carcinoma: Novel paradigm of molecular testing in the diagnosis and management of sinonasal malignancies[J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): 738 – 744.
- [42] Mora-Blanco EL, Mishina Y, Tillman EJ, et al. Activation of beta-catenin/TCF targets following loss of the tumor suppressor SNF5 [J]. *Oncogene*, 2014, 33(7): 933 – 938.
- [43] Pasini D, Di Croce L. Emerging roles for Polycomb proteins in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 36: 50 – 58.
- [44] Burmeister T. EZH2: A pleiotropic protein[J]. *Blood*, 2016, 128(7): 888 – 889.
- [45] Yamaguchi H, Hung MC. Regulation and role of EZH2 in cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2014, 46(3): 209 – 222.
- [46] Nikonova AS, Astsaturov I, Serebriiskii IG, et al. Aurora A kinase (AURKA) in normal and pathological cell division[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(4): 661 – 687.
- [47] Lee S, Cimica V, Ramachandra N, et al. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(9): 3225 – 3235.
- [48] Karantanos T, Rooper L, Kang Y, et al. Clinical benefit to an Aurora A kinase inhibitor in a patient with metastatic integrase interactor 1-deficient carcinoma[J]. *Oncologist*, 2019, 24(2): 146 – 150.
- [49] Shanti RM, Farahi A, Curry JM, et al. SMARCB1 (integrase interactor 1)-deficient sinonasal carcinoma of the maxillary sinus: A newly described sinonasal neoplasm[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(10): 1870.
- [50] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1915 – 1928.

(收稿日期:2022-11-29)

本文引用格式:张蕊仙,皇甫辉,高泽慧. SMARCB1 (INI-1) 缺失性鼻腔鼻窦癌的诊疗进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29(3): 115 – 120. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322510

Cite this article as: ZHANG Ruixian, HUANGFu Hui, GAO Zehui. Progress in the diagnosis and treatment of patients with SMARCB1 (INI-1)-deficient sinonasal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(3): 115 – 120. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322510