

颈部骨外尤文氏肉瘤 1 例报道并文献复习

林小龙,吕海苓,王静,孙艺,张建辉

(成都市第三人民医院耳鼻咽喉头颈外科,四川 成都 610081)

摘要: **目的** 探讨骨外尤文氏肉瘤(EES)的疾病特征,了解其临床表现、诊断及治疗方案。**方法** 对 1 例颈部 EES 患者的临床资料进行回顾性分析,复习相关文献并进行讨论。**结果** 该例 EES 患者临床表现及影像学特征缺乏特异性,确诊依赖于术后病检,其中免疫组化结果为 PAS(+)、CD99(+)、Vimentin(+),基因检测 *EWSR1* 基因易位,治疗采用手术为主的综合治疗,随访 8 个月后复发。**结论** 颈部 EES 极其罕见,EES 侵袭性强、恶性程度高,强调早期诊断和采用综合性治疗方案,但预后较差。

关键词: 颈部;骨外尤文氏肉瘤;临床特征;诊断;治疗

中图分类号:R739. 91

Extraskelatal Ewing’s sarcoma: a case report and literature review

LIN Xiaolong, LYU Hailing, WANG Jing, SUN Yi, ZHANG Jianhui

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Third People’s Hospital of Chengdu, Chengdu 610081, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical features, diagnosis and treatment of extraskelatal Ewing’s sarcoma (EES). **Methods** The clinical data of a patient with EES were analyzed, and the relevant literatures were reviewed and discussed. **Results** The clinical manifestations and imaging characteristics of the patient with EES lacked specificity. The diagnosis of EES in this case was dependent on postoperative examination, in which the immunohistochemical results were PAS(+), CD99(+) and Vimentin(+), and the translocation of *EWSR1* gene was detected by gene test. Optimal treatment consisted of surgery in combination with chemotherapy. Relapse occurred after 8 months of the follow-up. **Conclusions** EES in the neck is extremely rare, which has the parameter of strong invasion and highly malignant. Early diagnosis and comprehensive treatment should be emphasized, but the prognosis were worse.

Keywords: Neck; Extraskelatal Ewing’s Sarcoma; Clinical features; Diagnosis; Treatment

尤文氏肉瘤是一种高度恶性小圆细胞性肿瘤,约占所有原始恶性骨肿瘤的 10%,主要来源于骨,也有少数发生在软组织中,原发于骨组织外的尤文氏肉瘤又称为骨外尤文氏肉瘤(extraskelatal Ewing’s sarcoma, EES)。EES 罕见,除 2010 年中山大学肿瘤防治中心报道 18 例为国内最大病例数以外^[1],国内的其他文献多为个案,且主要报道发生于下肢、胸壁及椎体旁软组织。我科于 2019 年 9 月曾收治 1 例颈部 EES 患者,更是罕见,现予以报道,同时回顾复习相关文献,探讨 EES 的临床特点、病理特征、治疗方案和预后。

1 临床资料

患者,女,30 岁,因“发现左侧颈部包块伴咽喉部肿痛 4 个月余”入院,包块进行性长大,局部无红肿及发热,无破溃及流脓,全身无低热表现。既往史无特殊。入院检查见左侧颈部下颌角后方有一类圆形包块,直径约 5 cm,质硬、活动差,与周围结构分界不清,表面皮肤正常。耳鼻咽喉专科检查:双侧鼻腔未见新生物,鼻咽部结构清晰对称,黏膜光滑,未见确切新生物。口咽部无肿胀及膨隆,双侧扁桃体

基金项目:2020 年四川省医学科研课题项目(S20006)。
第一作者简介:林小龙,男,副主任医师。
通信作者:张建辉,Email:zhangjianhuiok@163.com

无充血及脓点,无新生物。会厌及披裂光滑,声带光滑,运动闭合良好。双侧梨状窝黏膜光滑,未见新生物。鼻咽部及颈部增强 MRI 显示(图 1):左侧咽旁后间隙异常信号团块影,病灶边界清楚,形态局部欠规则,左侧颈内外动脉受推挤向前外方移位。增强扫描病灶明显均匀强化,颈部双侧 I、II 区淋巴结增多。颈部彩超:左侧颈部低回声团块,内回声不均质,内见较丰富血流信号。术前针吸活检:镜下见大量幼稚细胞,不排除恶性肿瘤可能。胸部 CT、腹部彩超结果正常。完善术前检查后行左侧颈部包块切除术,术中见左侧颈深部 8 cm×5 cm 大小质硬包块,边界不清,周围少许淋巴结肿大 1 cm,颈内静脉、迷走神经、舌下神经、副神经完全被肿瘤包裹粘连,左侧颈内外动脉被肿瘤向外推压,并部分包裹,明显变细。术中剥离颈内外动脉,保留迷走神经主干,连同颈内静脉一并完整切除肿块,周围切缘冷冻报告均为阴性。术后病检结果(图 2):查见小圆细胞恶性肿瘤浸润。免疫组化呈 CD99(+)、CK(-)、EMA(-)、TLE-1(-)、desmin(-)、myoD1(-)、myogenin(-)、S-100(-)、CgA(-)、Syn(-)、BCOR(-)、HMB45(-)、CD34(-)、TdT(-)、INI1(+/-)、Ki67(+,~40%)。FISH 检查(图 3):检出 *EWSR1* 基因易位;未检出 *BCOR*、*CIC* 及 *SS18* 基因易位。组织病理形态和免疫组化结果诊断尤文氏肉瘤。患者术后第 1 天出现明显声嘶伴饮水呛咳,轻微呼吸不畅及咽喉部疼痛,检查可见伸舌稍偏左,无明显震颤,考虑为舌下神经损伤及迷走神经部分剥离所致。口服甲钴胺 0.5 mg 3 次/d,静脉滴注甲强龙 40 mg 1 次/d,治疗 1 周后呼吸不畅逐渐缓解,声嘶及呛咳较前无明显变化,术后 1 周伤口愈合良好并拆线。建议术后 1 个月内及时到肿瘤

放疗科进一步放化疗,但患者因自身原因,术后 2 个月才开始化疗。第 1 次化疗使用“阿霉素+盖诺(酒石酸长春瑞滨)+环磷酰胺”,第 2 次化疗使用“依托泊苷+异环磷酰胺”,期间患者拒绝放疗。术后 5 个月(2020 年 2 月)其声嘶症状明显好转,呛咳基本消失,但因新冠肺炎疫情患者自行终止化疗。术后 8 个月行 PET/CT 显示:左侧颌下及左侧颈部多发软组织结节影伴 FDG 代谢异常增高,延迟显像后上述病变 FDG 代谢进一步增高,考虑为肿瘤局部复发可能性大,后患者放弃治疗,术后 9 个月失访。

2 讨论

EES 最早于 1969 年由 Tefft 等描述,1975 年由 Angervall 命名,占尤文氏肉瘤总数的 6%~47%^[2-3],其中头颈部尤文氏肉瘤约占整个 EES 的 2%~7%^[4-5]。EES 发病率极低,平均年龄为 20 岁,男性稍多于女性。1995—2017 年,国内文献共报道 EES 病例 36 例,分别为下肢 12 例,椎旁 6 例,胸部 3 例,上肢、盆腔、腹膜后、口咽部、头部、肾脏内及鼻部各 2 例,颌下 1 例,未见颈部 EES 病例报道。

2.1 临床特点

EES 缺乏典型的临床表现,主要表现为深部软组织内肿块,早期症状多不明显,部分患者可出现局部轻微疼痛。肿瘤发展迅速,很快表现为局部肿胀及剧烈疼痛,继之出现局部肌肉活动受限并压迫周围组织。侵犯周围的脊髓及神经时可出现相应的进行性感觉及运动障碍。多数患者早期就可以发生血行转移,最常见的部位是肺脏、骨或骨髓,也可见于局部淋巴结转移^[6-7]。本例患者主要表现为左侧颈部包块及咽喉部肿痛,无红肿热痛等炎性表现。

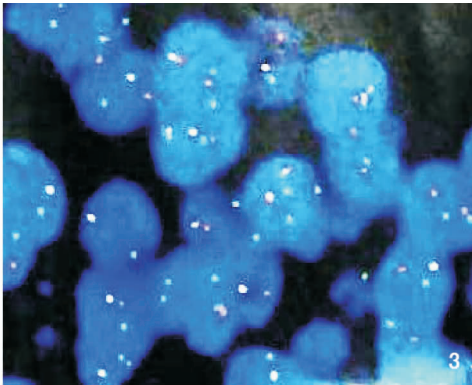
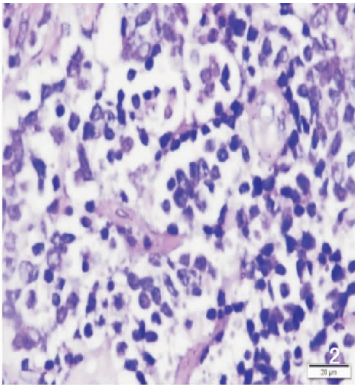
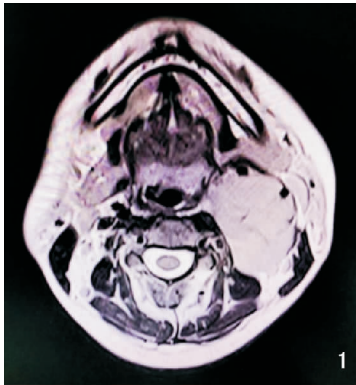


图 1 术前颈部增强 MRI:左侧颈部不规则团块影,边界较清楚,左侧颈内外动脉被推压并与包块有部分黏连 图 2 病理检查图:肿瘤呈弥漫性生长,细胞中等大,伴小细胞成分,细胞核深染,染色质丰富细腻,可见小核仁,核分裂易见 (HE×400) 图 3 基因 FISH 检测:67% 的细胞检出分离红(5'区)、绿(3'区)信号。检出 *EWSR1* 基因易位

EES影像学表现无明显特异性。CT平扫显示低密度软组织肿块,增强扫描显示肿块不均匀强化。MRI平扫显示T1WI呈低信号或等信号;T2WI呈稍高信号,增强后肿块呈均匀或不均匀强化^[8]。PET/CT检查对于了解有无全身转移及评估治疗效果方面,有较大的意义^[9]。

EES的诊断必须依赖于病理学,主要表现为呈弥漫或分叶状排列的原始小圆细胞,需要同原始神经外胚层瘤、成神经母细胞瘤、腺泡状横纹肌肉瘤、恶性淋巴瘤、小细胞瘤以及其他镜下表现为小圆细胞肿瘤相鉴别。EES免疫组化结果可显示PAS(+)、CD99(+)、Vimentin(+)。由于95%的尤文氏肉瘤因为t(11;22)(q24;q12)染色体易位,形成特征性的*EWS-FLI-1*融合基因,故目前可以通过RT-PCR和组织印片原位杂交荧光染色(FISH)检测出*EWS-FLI-1*基因,并将其作为诊断尤文氏肉瘤的特异性指标。EES鉴别诊断应包括尤文氏肉瘤、尤文样肉瘤(如BCOR易位肉瘤、CIC易位肉瘤)、横纹肌肉瘤、促纤维增生性小圆细胞肿瘤(DSRCT)等。

2.2 EES的治疗

EES的单纯手术或单纯化疗的局部治疗失败率相当(25%),目前根据EES发病部位、肿瘤分期及大小、有无转移、患者的全身状况等,主张采用手术、放疗、化疗相结合的个体化综合性治疗方案。

2.2.1 手术治疗 对于体积较小、范围较局限的肿瘤,可直接通过手术切除。而对于肿瘤体积大、范围广或有转移患者,手术可最大限度切除原发灶。肿瘤的复发与切缘阳性率呈正相关^[10],故主张局部广泛性切除,以保证足够的安全距离。回顾性分析的数据表明,在局限性病变患者中,手术(伴或不伴术后放疗)比单纯性放疗能更好得到局部控制率。

2.2.2 放射治疗 对于无法耐受手术、病变部位特殊、肿瘤体积大范围广估计无法完整切除者、术后切缘阳性者以及对化疗不敏感或抵抗者,可以使用放射治疗。Donaldson等^[11]认为放疗范围应包括肿瘤区域外2~3cm,放疗剂量为58.8~60Gy。而对于肿瘤完整切除或对化疗敏感者,不需要放疗。

放射治疗分为术前放疗、术后放疗及根治性放疗3种。术前放疗可考虑用于边缘可切除的肿瘤,与巩固性化疗同时进行。术后放疗应在术后60d内开始,且与巩固性化疗同时进行。而根治性放疗的开始时间不迟于VAC/IE方案(长春新碱、阿霉素和环磷酰胺与异环磷酰胺和依托泊苷的交替使用)化疗后第12周或VIDE方案(长春新碱、异环磷酰

胺、阿霉素和依托泊苷)化疗后第18周。

2.2.3 化疗 大多数EES患者在2年内发生转移,故通常主张化疗持续时间应为2年,包括术前新辅助化疗与术后化疗。术前新辅助化疗有利于微小病灶的清除和原发肿瘤体积的缩小。而对于范围较大的肿瘤,可先给予12~24周的新辅助化疗后再予以手术切除。术后化疗则可以改善大部分患者的无复发生存期和总生存期^[12]。目前推荐使用的标准化疗药物包括:长春新碱、多柔比星、环磷酰胺,以及交替使用的异环磷酰胺和依托泊苷。对于局部初始病变/新辅助/辅助化疗,首选治疗方案为VAC/IE,也可以选用VAI(长春新碱、阿霉素和异环磷酰胺)、VIDE。对于初诊时转移性疾病的初始治疗,首选方案为Vadriac(长春新碱、阿霉素和环磷酰胺)或采用VAC/IE、VAI、VIDE方案。由于阿霉素具有心脏毒性,必要时可使用放线菌素D(更生霉素)对其进行替换。通常初次化疗总疗程为6~12个月。

2.2.4 靶向治疗 近年来通过对*EWS-FLI-1*融合基因及其相关进行研究,靶向药物逐渐应用于EES的治疗,例如LSD-1抑制剂能够从表观遗传层面“关闭”该基因功能^[13]。

2.2.5 高剂量化疗联合干细胞移植(HDT/SCT)

有单中心研究发现HDT/SCT方案能够提高非转移性及转移复发性EES的预后,但2018NCCN肿瘤学临床实践指南中认为HDT/SCT在对初次转移性病患者的应用效果进行评估研究时出现了矛盾的结果。

EES具有高度侵袭性,易复发、易转移,患者平均生存周期为2年,对于直径大于5cm的肿瘤,75%的患者生存期小于1年^[4]。目前大多数学者认为对于EES早期进行诊断并采取积极的个性化综合治疗,患者5年生存率可达到60%以上。

参考文献:

- [1] 谢春芳,刘孟忠,习勉. 18例骨外Ewing肉瘤的临床分析并文献复习[J]. 癌症,2010,29(4):462-467.
- [2] Tural D, Molinas Mandel N, Dervisoglu S, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(5):420-426.
- [3] 杨奉玲,赵宇,黄石,等. 头颈部骨外尤文氏肉瘤4例并文献复习[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(18):1000-1002,1005.
- [4] 王宏伟,陆江阳,王晓虹,等. 骨外软组织Ewing肉瘤的临床病理学分析[J]. 中国癌症杂志,2007,17(1):54-57.
- [5] Yeshvanth SK, Ninan K, Bhandary SK, et al. Rare case of ex-

traskeskeletal Ewings sarcoma of the sinonasal tract[J]. J Cancer Res Ther, 2012, 8(1):142 – 144.

[6] 张海芳, 张海萍, 黄红浪. 骨外尤文氏肉瘤的临床病理分析(附 2 例报告)[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(5):430 – 432.

[7] Dogra PN, Goel A, Kumar R, et al. Extraosseous Ewing’s sarcoma of the kidney[J]. Urol Int, 2002, 69(2):150 – 152.

[8] 韩秀鑫, 张超, 陶芳, 等. 尤文氏肉瘤的治疗研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(7):1191 – 1195.

[9] Javery O, Krajewski K, O’Regan K, et al. A to Z of extraskeskeletal Ewing sarcoma family of tumors in adults: imaging features of primary disease, metastatic patterns, and treatment responses [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(6):W1015 – 1022.

[10] Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing’s sarcoma: a report from the cooperative E-wing’s sarcoma study[J]. Cancer, 1996, 78(4):892 – 900.

[11] Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume [J]. Pediatr Blood Cancer, 2004, 42(5):471 – 476.

[12] Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors[J]. Cancer, 2005, 104(2):367 – 373.

[13] Theisen ER, Pishas KI, Saund RS, et al. Therapeutic opportunities in Ewing sarcoma: EWS-FLI inhibition via LSD1 targeting [J]. Oncotarget, 2016, 7(14):17616 – 17630.

(收稿日期: 2020 – 09 – 26)

本文引用格式:林小龙, 吕海苓, 王静, 等. 颈部骨外尤文氏肉瘤 1 例报道并文献复习[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(4):473 – 476. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202103175

Cite this article as: LIN Xiaolong, LYU Hailing, WANG Jing, et al. Extraskeskeletal Ewing’s sarcoma: a case report and literature review [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(4):473 – 476. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202103175