

# 复发性阔韧带骨外尤文氏肉瘤1例报道并文献复习

赵孔媛<sup>1</sup>, 焦今文<sup>2</sup>, 宋冰冰<sup>2</sup>, 郭恩慧<sup>1</sup>, 王黎明<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年9月28日; 录用日期: 2022年10月24日; 发布日期: 2022年10月31日

## 摘要

目的: 探讨复发性骨外尤文氏肉瘤(EES)的疾病特征, 了解其临床表现、诊断及治疗方案。方法: 对1例阔韧带复发的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, 确诊依赖于病理, 其中免疫组化结果为CD99 (+), 基因检测EWSR1基因易位, 复发性EES治疗采用综合治疗, 现术后放化疗中, 一般状况好。结论: 阔韧带EES极其罕见, 具有易复发、易转移的特点, 宜采取多模式联合的治疗策略, 但复发和转移性尤文肉瘤的治疗仍是巨大挑战。

## 关键词

阔韧带, 骨外尤文氏肉瘤, 临床特征, 诊断, 治疗

# Extraskkeletal Ewing's Sarcoma: A Case Report and Literature Review

Kongyuan Zhao<sup>1</sup>, Jinwen Jiao<sup>2</sup>, Bingbing Song<sup>2</sup>, Enhui Guo<sup>1</sup>, Liming Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 24<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To investigate the disease characteristics of recurrent extraskkeletal Ewing's sarcoma (EES), and to understand its clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Methods:** The clinical

\*通讯作者 Email: wlmqingyi@163.com

文章引用: 赵孔媛, 焦今文, 宋冰冰, 郭恩慧, 王黎明. 复发性阔韧带骨外尤文氏肉瘤 1 例报道并文献复习[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9743-9749. DOI: 10.12677/acm.2022.12111405

cal data of one EES patient with parametrial recurrence were retrospectively analyzed, and relevant literatures were reviewed and discussed. Results: The clinical manifestations and imaging features of this EES patient lacked specificity, and the diagnosis depended on pathology. The immunohistochemical results were CD99 (+), and the gene detection of EWSR1 gene translocation was performed. The recurrent EES was treated with comprehensive treatment. During chemotherapy, the general condition is good. Conclusion: Parametrial EES is extremely rare, and has the characteristics of easy recurrence and metastasis. A multimodal combined treatment strategy should be adopted, but the treatment of recurrent and metastatic Ewing sarcoma is still a huge challenge.

## Keywords

Broad Ligament, Extraskelatal Ewing's Sarcoma, Clinical Features, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨外尤文氏肉瘤(Extraskelatal ewing sarcoma, EES)是一种高度恶性的小圆细胞性肿瘤(Small round cell tumors, SRCTs),属于PNET/EWS家族肿瘤[1]。EES可发生于多个器官,主要是椎旁和胸部软组织,目前已有腹膜后、食管、胰腺、回肠、肾、膀胱、肾上腺、肺、乳腺、脊髓、眼眶和颅内组织等部位的骨外原发恶性肿瘤的报道,发生于女性生殖道者罕见,按报道例数的多少依次为:卵巢、子宫、宫颈、阴道、阔韧带[2][3],复发者极为罕见。特将青岛大学附属医院于2022年5月收治的1例阔韧带复发性EES患者予以报道并相关复习如下。本研究经过患者知情并签署知情同意书。

## 2. 临床资料

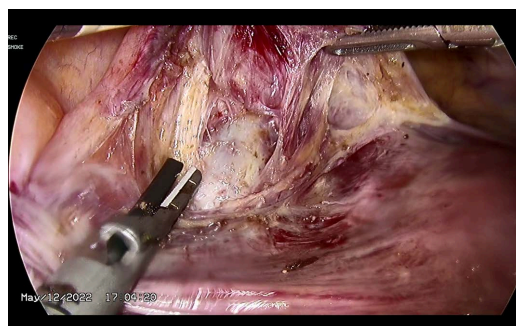
患者,胡某,女,20岁,因“查体发现盆腔包块12天”入院。患者8月前因“盆腔包块”于外院行“双侧输尿管支架管置入术+腹腔镜下盆腔肿物切除术+肠粘连松解术”,术后病理远程会诊提示:(左子宫颈旁、左宫颈旁肿物粘液)小圆细胞恶性肿瘤,需除外原始神经外胚层肿瘤。患者2021-09-27于山东大学齐鲁医院行“表阿霉素100mg+顺铂100mg”静脉化疗1次,于当地医院行“表柔比星+顺铂”静脉化疗3次(具体不详)。12天前因“下腹痛”于外院就诊,泌尿系B超示:左侧输尿管下段结石,子宫左后实性团块。外院予对症治疗,患者腹痛缓解,再次复查泌尿系B超示:左下腹实性团块(考虑来源于输尿管),左肾积水。入院检查见腹部平坦,表面皮肤正常。妇科专科检查:直肠腹部诊:外阴发育正常,宫体前位,大小正常,质中,活动可,无压痛,右侧附件区未打及明显异常,子宫左侧方打及直径约3cm实性肿物,边界欠清,活动差,无压痛。经腹B超提示(图1):盆腔内见3.1×3.0cm,低回声结节,形态尚规则,边界尚清,内回声不均匀,紧贴宫颈左侧,CDFI:内见条状血流信号。PET-CT结果示:1)盆腔恶性肿瘤术后:子宫宫体左旁软组织密度肿块,与输尿管下段、宫体分界不清,代谢增高,初次扫描SUVmax约4.1,延迟扫描约5.0,考虑恶性肿瘤,请结合临床及病理;2)左侧附件形态饱满,内见囊性低密度团块,软组织密度代谢增高,SUVmax约6.3;右侧附件区软组织密度结节,代谢增高,SUVmax约8.1;3)①左侧输尿管积水;左侧输尿管下段梗阻;梗阻部位位于盆腔内肿块处;②盆腔少量积液;4)腹腔肠系膜轻度增厚,密度轻度增高,代谢轻度增高。女性肿瘤标志物及细胞因子检测均

未见异常。结合患者病史及 PET-CT 报告，两次发病间隔时间短、输尿管侵犯可能且病理类型特殊，请肿瘤科、泌尿外科、病理科进行 MDT，建议患者我科手术前行输尿管支架置入以保护左侧被肿瘤侵犯的输尿管不致于梗阻及为术中有可能损伤修复提供指示。完善术前检查后行腹腔镜下盆腔肿物切除 + 左侧输卵管系膜囊肿剥除 + 输尿管损伤修补术 + 经输尿管镜输尿管支架置入术，术中见(图 2)：子宫大小正常，形态规则，左侧阔韧带见一实性肿物，直径约 3 cm，边界不清，与子宫分界不清，浸润侵犯左侧输尿管，左侧输卵管系膜见一带蒂囊肿，直径约 0.8 cm，双侧卵巢及右侧输卵管外观未见明显异常，盆腔未见游离液体，肝脏、脾脏、肠管、大网膜、腹膜、膈肌表面光滑。术后冰冻：切缘阴性；术后病理结果(图 3)：(盆腔肿物)小蓝圆细胞恶性肿瘤，电切组织内肿瘤细胞变性严重，免疫组化及 FISH 结果均不理想，不能排除骨外 Ewing 肉瘤/原始神经外胚层肿瘤。(左侧输卵管系膜囊肿)副中肾管囊肿。免疫结果：CKpan (-)，TTF-1 (-)，CD99 (+)，CgA (-)，Syn (-)，S100 (-)，WT-1 (-)，CD20 (-)，CD3 (-)，HMB45 (-)，MelanA (-)，ER (-)， $\beta$ -Catenin (-)，Calretinin (-)，Ki-67 (+, 5%~10%)。FISH 检测因本标本为电切组织，组织挤压变形重，尝试两次 FISH 检测，信号强度弱，判读困难。患者第 1 次手术时曾于上级医院病理切片会诊行 FISH 检测：EWSR-1 基因易位阳性。根据组织病理及免疫组化结果诊断为骨外尤文氏肉瘤复发。患者术后恢复好。为制定患者复发后的化疗方案是否可以加入靶向治疗，行肿瘤 196 检测：MSI 检测为 MSS，余基因突变检测结果均为阴性。我科制定的化疗方案为 VAC 方案(长春新碱、放线菌素 D 和环磷酰胺)于术后第 21 天进行，化疗过程顺利，并建议患者于肿瘤放疗科同步放疗，目前患者于我科继续治疗中。



**Figure 1.** Preoperative transabdominal ultrasound  
**图 1.** 术前经腹超声

盆腔内见 3.1 × 3.0 cm，低回声结节，形态尚规则，边界尚清，内回声不均匀，紧贴宫颈左侧。



**Figure 2.** Intraoperative gross view of the tumor  
**图 2.** 术中肿瘤大体图

打开阔韧带前叶见一灰黄色实性肿物，与周围组织分界不清。

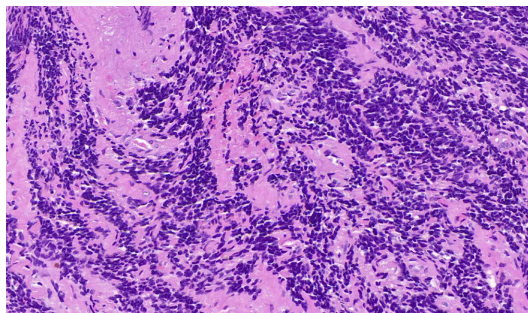


Figure 3. Pathologic figure

图 3. 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)。

### 3. 讨论

我们报告了一例 20 岁女性罕见的复发性阔韧带骨外尤文氏肉瘤的病例，术前充分 MDT 讨论，制定了合理的手术方案及手术入路，术后辅助化疗和放疗进行局部控制，并试图通过基因检测寻求靶向治疗的帮助。

#### 3.1. 临床特点

骨外尤文氏肉瘤(EES)是尤文氏肉瘤家族肿瘤(Ewing sarcoma family of tumors, ESFT)中的一种罕见亚型，家族中还包括骨尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma of the bone, ESB)和原始神经外胚层肿瘤(Primitive neuroectodermal tumor, pNET)。绝大多数 ESFT 病例为儿童，在成人中，EES 比 ESB 更常见。EES 临床表现多不典型，主要表现为快速增长的肿块，可发生于任何软组织中，早期其临床症状不明显，部分患者可出现局部疼痛。多数患者早期就可以发生血行转移，尤因肉瘤最常见的转移部位是肺、骨和骨髓，转移部位局限于肺的患者，其预后优于转移至骨或骨髓的患者。本例患者因盆腔阔韧带软组织肿块侵犯输尿管而出现泌尿系统症状就诊，余均无不适。

超过 70%的复发，发生在最初确诊的 2 年内，被定义为“早期复发”。根据美国儿童肿瘤协作组(Children's oncology group, COG)方案治疗的早期局限性疾病患者的中位复发时间为 1.4 年，确诊时已转移的患者的中位复发时间为 1.0 年。对于“晚期复发”的患者，大多数发生在确诊后 2~3 年；甚至在确诊后 5 年或更长时间内复发，这种“极晚期复发”病例偶有报道[4]。至少 2/3 的首次复发部位为远处复发，通常是肺和/或骨骼。这种复发模式在确诊时即发生转移的患者中尤其常见[5]。而约 1/5 的患者发生孤立性局部复发，疾病进展要缓于系统性复发，并且在初次确诊为独立病灶的患者中更为典型[6]。在一项国外的大型回顾性研究中，约一半的复发患者是通过定期影像学复查发现的，而另一半患者是在出现新的疼痛或肿胀时而发现疾病复发[7]，本文报道的病例则属于前者。

#### 3.2. 诊断

EES 影像学表现通常是非特异性的，根据位置和所涉及的组织有一些变化。尽管通常有非特异性发现，但影像学在 ESFT 的评估和管理中起着重要作用。EES 通常在多普勒超声中表现为低回声肿块，伴有瘤内血流信号。MRI 通常是原发性肿瘤评估和局部分期的首选成像方式。胸部 CT 和 PET/CT 对检测



肺和其他远处或淋巴结转移最敏感[5] [8], 胸部 CT 扫描在发现肺转移方面优于常规 X 线; Gerth 等人研究表明, PET/CT 对检测远处转移敏感度为 87%, 特异度为 97%, 准确率为 94% [9]。

尤因氏肉瘤的诊断主要依靠对活检标本或手术切除的肿瘤组织进行组织学和分子分析。大体标本呈分叶状灰黄色质软的一类肿瘤, 其直径很少超过 10 厘米[10], 电镜下常表现为弥漫分布的一致的小蓝圆细胞, 弥漫性生长, 细胞质稀少、透亮, 弱嗜酸性染色, 核大、深染, 染色质细颗粒状, 核仁较小, 核分裂像可见[11]。从免疫组化角度, 可有 PAS (+)、CD99 (+)、Vimentin (+), 无 CD99 表达基本可排除尤因肉瘤[10]。确诊 EES 依赖于通过逆转录 PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)及荧光原位杂交(Fluorescence *in situ* hybridization, FISH)能特异性测定其基因易位类型[12], EES 和 ESFT 最常见的两种染色体易位是 t(11; 22) (q24; q12)和 t(21; 22) (q22; q12), 90%易位类型为前者, 其 EWS 基因与 ETS 转录因子家族成员融合, 形成特征性的 EWS-FLI-1 融合基因, 并将此融合基因作为诊断尤文氏肉瘤的特异性指标。Sorensen 还报道了少见的易位类型, 均涉及 22 号染色体上的 EWSR1 基因[13]。

### 3.3. 治疗

原发性尤因氏肉瘤的治疗主要依靠局部减瘤疗法(根据可行性实施手术、放疗或两者)与化学治疗的联合应用。EWS-FLI-1 融合基因及其相关转录组学、蛋白质组学的研究促进了对尤文氏肉瘤新的抗癌靶点及抗癌药物的探索, 靶向药物治疗也逐渐用于治疗尤文氏肉瘤[14]。虽然 EES 的发病机制尚不清楚, 但根据美国国立综合癌症网(NCCN)和欧洲肿瘤学会推荐, Ewing 家族的所有成员都可以使用相同的方案进行治疗[15]。目前原发性 EES 患者的 5 年生存率已提高到 70% [16]。尽管如此, 转移性或复发性患者的 5 年生存率仍然低于 20%, 对复发性 EES 的治疗方案, 要综合多因素制定[17]。

#### 3.3.1. 手术及放疗

原发肿瘤局部治疗的目标是保证确诊时评估的所有病灶均得到治疗。虽然 EES 对放疗敏感, 在手术可行的情况下, 与单一放疗相比, 手术被视为局部治疗的最佳方式。手术范围必须包括在新辅助化疗之前评估的病灶范围, 而不仅局限于新辅助化疗后残留的病灶。有研究表明, 与 ES 患者相比, 广泛的手术切除提高了 EES 患者的生存率。切缘阴性与局限性疾病的控制呈正相关[18]。本例复发患者在充分术前 MDT 讨论评估, 手术入路首先打开阔韧带前叶, 暴露、分离部分肿物, 转至打开阔韧带后叶完整切除肿瘤, 病理评估切缘阴性。手术放疗可以应用于以下情况: 无法耐受手术、病变部位特殊、肿瘤体积大范围术前评估无法完整切除、术后切缘阳性以及对化疗不敏感或抵抗[19]。

#### 3.3.2. 化疗

ESFT 治疗中使用化疗将 5 年生存率由化疗出现前的 10%提升到了 70% [20], 目前的化疗方案包括旨在缩小原发肿瘤并靶向微转移灶的新辅助化疗及旨在消除残留细胞的术后巩固化疗, 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, 由于阿霉素具有心脏毒性, 必要时可使用放线菌素 D 进行代替, 考虑本例患者复发时间间隔较短, 患者频繁手术及术后补充化疗, 评估身体状况不能耐受阿霉素副作用, 制定了 VAC 方案。COG 验证了通过缩短给药间隔时间来进行剂量强化有效, 而毒副作用少。虽然化疗提高了总体生存率, 降低了手术后复发的可能性[12], 但不进行手术和/或放射治疗的单独化疗不足以作为一种治疗选择。转移性或复发性 EES 的治疗方法可以与原发初治相同, 但预后较差[21], 目前无统一的治疗方案。

#### 3.3.3. 靶向治疗

约 85%的 ES 表达 EWS-FLI 蛋白, 该蛋白作为转录因子发挥作用并驱动肿瘤发生, 破坏 EWS-FLI 功能成为了靶向治疗 ES 的有力策略。国内外正积极研究组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 11 (LSD1)抑制

剂在急性髓性白血病中的作用,而在ES患者样本中观察到高LSD1表达,其早期临床试验的结果将有助于为LSD1抑制剂在肉瘤中应用提供支持[22]。

#### 4. 总结

总之,EES作为一种罕见的高度恶性肿瘤,具有易复发、易转移的特点,宜采取多模式联合的治疗策略,但复发和转移性尤因肉瘤的治疗仍是巨大挑战,根据其复发部位、肿瘤分期及肿瘤大小,探索基于机制的更为完善的治疗方法。

#### 参考文献

- [1] Grünewald, T.G.P., Cidre-Aranaz, F., Surdez, D., *et al.* (2018) Ewing Sarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0003-x>
- [2] 张雪梅, 郑莹, 姚先莹, 等. 阴道壁原始神经外胚层肿瘤 1 例及文献复习[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(4): 317-319.
- [3] Chiang, S., Snuderl, M., Kojiro-Sanada, S., 等. 19 例女性生殖道原始神经外胚层肿瘤形态学、免疫表型和分子学研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(11): 1281.
- [4] Wasilewski-Masker, K., Liu, Q., Yasui, Y., *et al.* (2009) Late Recurrence in Pediatric Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*, **101**, 1709-1720. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp417>
- [5] Wright, A., Desai, M., Bolan, C.W., *et al.* (2022) Extraskeletal Ewing Sarcoma from Head to Toe: Multimodality Imaging Review. *Radiographics*, **42**, 1145-1160. <https://doi.org/10.1148/rg.210226>
- [6] Stahl, M., Ranft, A., Paulussen, M., *et al.* (2011) Risk of Recurrence and Survival after Relapse in Patients with Ewing Sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*, **57**, 549-553. <https://doi.org/10.1002/pbc.23040>
- [7] Heinemann, M., Ranft, A., Langer, T., *et al.* (2018) Recurrence of Ewing Sarcoma: Is Detection by Imaging Follow-Up Protocol Associated with Survival Advantage? *Pediatric Blood & Cancer*, **65**, e27011. <https://doi.org/10.1002/pbc.27011>
- [8] Aryal, A., Kumar, V.S., Shamim, S.A., *et al.* (2021) What Is the Comparative Ability of 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MDP Skeletal Scintigraphy, and Whole-Body MRI as a Staging Investigation to Detect Skeletal Metastases in Patients with Osteosarcoma and Ewing Sarcoma? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **479**, 1768-1779. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001681>
- [9] Abboud, A., Masrouha, K., Saliba, M., *et al.* (2021) Extraskeletal Ewing Sarcoma: Diagnosis, Management and Prognosis. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 354. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12615>
- [10] Riggi, N., Suvà, M.L. and Stamenkovic, I. (2021) Ewing's Sarcoma. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 154-164. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2028910>
- [11] 颜语, 沈丹华. 尤文及尤文样肉瘤分子遗传学研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(2): 203-206.
- [12] ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Bone Sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **25**, iii113-iii123. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu256>
- [13] Sorensen, P.H., Lessnick, S.L., Lopez-Terrada, D., *et al.* (1994) A Second Ewing's Sarcoma Translocation, t(21;22), Fuses the EWS Gene to Another ETS-Family Transcription Factor, ERG. *Nature Genetics*, **6**, 146-151. <https://doi.org/10.1038/ng0294-146>
- [14] Xu, J., Xie, L., Sun, X., *et al.* (2019) Management of Recurrent or Refractory Ewing Sarcoma: A Systematic Review of Phase II Clinical Trials in the Last 15 Years. *Oncology Letters*, **18**, 348-358. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4575>
- [15] Casali, P.G., Bielack, S., Abecassis, N., *et al.* (2018) Bone Sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **29**, iv79-iv95.
- [16] Applebaum, M.A., Worch, J., Matthay, K.K., *et al.* (2011) Clinical Features and Outcomes in Patients with Extraskeletal Ewing Sarcoma. *Cancer*, **117**, 3027-3032. <https://doi.org/10.1002/cncr.25840>
- [17] 韩秀鑫, 张超, 陶芳, 等. 尤文肉瘤的治疗研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(7): 1191-1195.
- [18] Strauss, S.J., Frezza, A.M., Abecassis, N., *et al.* (2021) Bone Sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN Paed-Can Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **32**, 1520-1536. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
- [19] 林小龙, 吕海琴, 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.

- [20] El Weshi, A., Allam, A., Ajarim, D., *et al.* (2010) Extraskeletal Ewing's Sarcoma Family of Tumours in Adults: Analysis of 57 Patients from a Single Institution. *Clinical Oncology*, **22**, 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.02.010>
- [21] Galyfos, G., Karantzikos, G.A., Kavouras, N., *et al.* (2016) Extraosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, Prognosis and Optimal Management. *Indian Journal of Surgery*, **78**, 49-53. <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1399-0>
- [22] Theisen, E.R., Pishas, K.I., Saund, R.S., *et al.* (2016) Therapeutic Opportunities in Ewing Sarcoma: EWS-FLI Inhibition via LSD1 Targeting. *Oncotarget*, **7**, 17616-17630. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7124>