

喉原发性骨外尤文肉瘤 1 例报道并文献复习



刘 佳, 吴求吉, 钟亚华

武汉大学中南医院肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】回顾性分析 1 例喉原发性骨外尤文肉瘤患者的临床资料, 并回顾相关文献。1 名 11 岁男童因急性呼吸窘迫就诊, 急诊行气管切开术 + 喉肿物活检术, 免疫组化及分子病理确诊为喉尤文肉瘤。结合病史考虑患者局部肿瘤复发, 采用放化疗为主的综合治疗, 随访 6 个月无复发及转移。喉骨外尤文肉瘤极为罕见, 临床表现缺乏特异性, 早期诊断困难, 多采用综合治疗方案。本病容易复发及转移, 预后不佳。

【关键词】 骨外尤文肉瘤; 喉

A case of extraskeletal Ewing's sarcoma of the larynx and literature review

Jia LIU, Qiu-Ji WU, Ya-Hua ZHONG

Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Ya-Hua ZHONG, Email: doctorzyh73@163.com

【Abstract】 The clinical data of a patient with primary extraskeletal Ewing's sarcoma of the larynx were retrospectively analyzed, and relevant literature was reviewed. An 11-year-old boy presented with acute respiratory distress, underwent emergency tracheotomy and laryngeal mass biopsy, and the diagnosis of laryngeal Ewing sarcoma was confirmed by immunohistochemistry and molecular pathology. Recurrence of tumors was considered, and the treatment was a combination of radiotherapy and chemotherapy, with no recurrence or metastasis at 6-month follow-up. The extraskeletal Ewing's sarcoma, which is rare arising from the larynx, lacks specificity in clinical presentation and early diagnosis is difficult. Individualized comprehensive treatment should be emphasized. The disease is prone to recurrence and metastasis, resulting in poor prognosis.

【Keywords】 Extraskeletal Ewing sarcoma; Larynx

骨外尤文肉瘤 (extraskeletal Ewing's sarcoma, EES) 是一种起源于软组织的低分化小圆细胞肿瘤, 属于尤文肉瘤家族肿瘤 (Ewing sarcoma family of tumors, ESFT), ESFT 还包括骨内尤文肉瘤、原发性神经外胚层肿瘤 (primitive neuroectodermal tumor, PNET) 以及胸肺部恶性小圆细胞瘤 (Askin)^[1]。EES 发生率低, 约占所

有尤文肉瘤的 6%~47%^[2]。原发于头颈部的 EES 临床罕见, 约占所有 EES 的 8.5%~12%^[3-4]。其中喉部的原发性 EES 尤为罕见, 目前为止仅有少数个案报道。本文报道了 1 例原发于喉 EES 的病例, 并结合相关文献探讨 EES 的临床特征、诊断、治疗方案及预后。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202302064

基金项目: 国家自然科学基金应急管理项目 (81641116)

通信作者: 钟亚华, 博士, 主任医师, Email: doctorzyh73@163.com

1 病例资料

患者，男，11岁，因“发现声嘶2月余”，于2018年10月27日就诊。2018年10月外院电子鼻咽喉镜检查示左侧声带肿物，后于全麻下行喉病损激光烧灼术，病理结果提示血管瘤样增生。2019年11月再次行喉镜检查示喉前庭左侧光滑肿物隆起，肿物遮盖左侧声带。后行“水平喉肿物切除术+喉功能重建术+内镜下咽喉肿物检查术”，病理示间叶源性恶性肿瘤，考虑为尤文肉瘤，术后未行放化疗。2021年11月29日患者因突发急性呼吸窘迫于我院急诊行“支撑喉镜下气管切开术+喉肿物活检术”，术中可见菜花状新生物近乎完全堵塞声门，触之易出血，新生物累及左侧声带、室带、会厌喉面。术后病理示（喉肿物活检）恶性间叶源性肿瘤伴坏死，结合原病史及免疫表型考虑尤文肉瘤可能性大（图1-A）。肿瘤组织内可见坏死灶，坏死面积约占10%，呈中度治疗后反应，未见明显脉管及神经侵犯。免疫组化检测肿瘤细胞呈CD56(+)、CgA(-)、Ki-67(Li:40%)、SYN(-)、NSE(-)、CK(灶+)、EMA(-)、CK5/6(-)、P40(-)、P63(-)、S100(-)、Melan-A(-)、HMB45(-)、CD99(膜+)、LCA(-)、EBER(原位杂交)(-)、Desmin(-)。荧光原位杂交(FISH)检查示，检出EWSR1基因断裂重排阳性（图1-B）。免疫组化及分子检测明确诊断为喉

骨外尤文肉瘤。

患者一般状况好转后，完善喉/下咽及颈部平扫+增强MRI示，喉部偏左侧见不规则软组织肿块影，呈不均匀稍长T1/T2信号，较大截面大小约24mm(前后)*17mm(左右)*35mm(上下)，肿块上累及梨状窝层面，下至甲状腺上部层面，向前累及皮下组织，右侧真声带受累，左侧累及真假声带及周围软组织，边界不清楚，喉腔明显变窄（图2-A）。气管呈切开术后改变，两侧梨状窝不对称。双侧颈部多发淋巴结，部分肿大。其余全身检查未见明显转移征象。结合病史、辅助检查及病理考虑为喉部肿瘤局部复发，经多学科联合会诊后转入放疗科，于2021年12月—2022年2月交替行4周期CAV（环磷酰胺1380mg，d1，阿霉素34.5mg，d1-2，长春新碱1.7mg，d1，q21d）/IE（异环磷酰胺2g，d1-5+依托泊苷116mg，d1-5，q21d）方案化疗，2周期复查疗效评估部分缓解（图2-B），4周期化疗后肿瘤明显退缩（图2-C），于2022年3月9日开始行放疗PTV-GTVp，nR，nL/CTVnL/CTVp，nR/CTV54=68Gy/60Gy/58Gy/54Gy/30F，行5次顺铂同步化疗，放疗后复查肿瘤控制良好（图2-D），于2022年5月继续行2周期CAV方案巩固化疗。最后一次治疗随访至今已6个月，患者复查PET-CT未见明显肿瘤复发及转移征象。

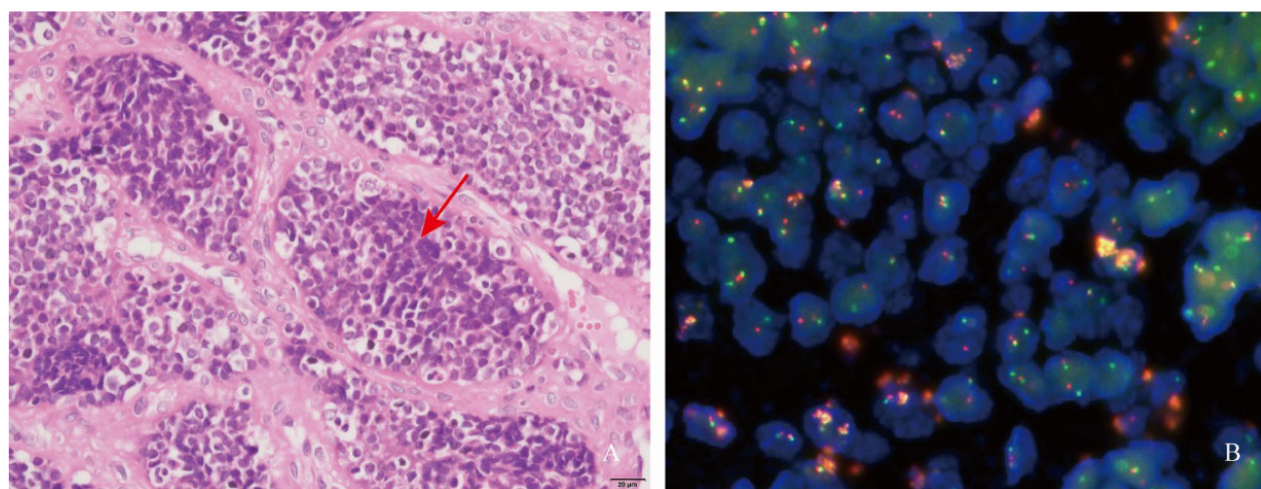


图1 喉骨外尤文肉瘤病理及基因检测结果

Figure 1. Pathology and genetic testing results of extraskelatal Ewing's sarcoma of the larynx

注：A.病理检查：均一的小圆细胞呈分叶状分布，细胞核深染，核仁小，肿瘤细胞质少（HE×400）；B.FISH检测：检出EWSR1基因断裂重排，视野内EWSR1断裂信号（红绿信号点分开）的细胞比例约为67%

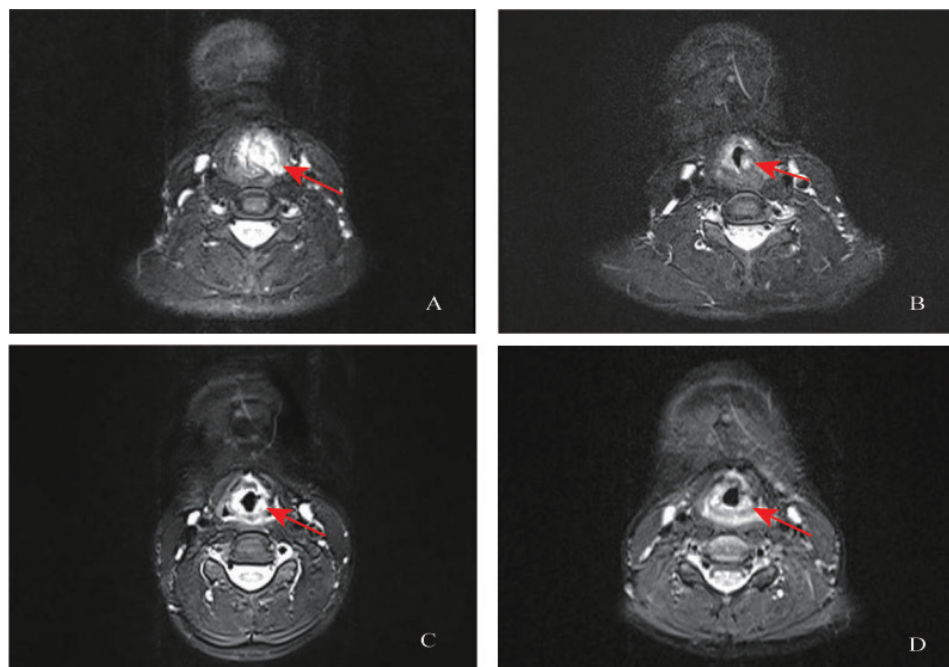


图2 喉/下咽及颈部MRI治疗前后喉部病灶的变化比较

Figure 2. Comparison of changes in laryngeal lesions before and after treatment on laryngeal/hypopharyngeal and neck MRI

注：A.化疗前喉部偏左侧软组织肿块影较大截面大小约24 mm*17 mm*35 mm；B.2周期化疗后喉部软组织肿块影较大截面大小约18 mm*15 mm*23 mm，较前明显缩小；C.4周期化疗后喉部软组织肿块影较大截面大小约7 mm*8 mm*10 mm，肿瘤明显退缩；D.放疗后喉部未见明显肿块影，喉腔狭窄程度明显减轻，喉部及声带左侧软组织肿胀较前好转

2 讨论

EES由Tefft等于1969年首次提出，约占全身软组织肉瘤的1%，是一种极为罕见的高度侵袭性恶性肿瘤^[5]。EES发病人群呈双峰分布，与尤文肉瘤相比，EES更常见于35岁以下和69岁以上的患者^[1]。EES的临床表现在很大程度上取决于起源部位，最常见的首发症状是快速增大的肿块产生疼痛及局部压迫症状，与其他软组织肉瘤难以区分，临床易误诊漏诊。骨骼外受累部位包括：下肢、椎旁区域、眼眶、皮肤和胸壁，也可发生于胃肠道、肾脏、子宫等，极少见于头颈部^[6]。EES早期即可发生远处转移，最常见的转移部位为肺部、骨^[7]。本例患者11岁，符合EES的好发年龄，原发部位罕见，位于喉部，主要症状为肿瘤压迫引起声嘶及呼吸窘迫，初诊时未见远处转移病灶。

EES的影像学表现缺乏特异性，根据其位置与累及的组织而有所不同。肿瘤体积大、中心坏死、不越过中线，是其典型表现^[8]。MR成像是首选的影像学检查方法，MRI平扫显示T1WI呈等或稍低信号影，在T2WI显示高信号影，

囊变、出血、坏死多见，只有10%的病例存在钙化，可出现假包膜，增强扫描后密度不均且强化程度不一^[9]。PET/CT可用于疗效评估和监测复发转移性疾病，Gerth等发现PET/CT对于远处转移病灶的检测具有高敏感性（87%）和特异性（97%），准确率高达94%^[10]。

由于EES的临床表现及影像学表现缺乏特异性，明确诊断需要结合病理、免疫组化及FISH分子检测。镜下，EES肿瘤细胞主要由具有原始细胞核和透明细胞质的小而圆细胞组成，呈分叶状或片状分布，核仁小，染色质细粒，胞质内富含糖原颗粒，PAS(+)，少数病例可见Homer-Wright假菊花团结构^[11]。免疫组化CD99强阳性有助于诊断EES，准确率高达95%^[12]，S-100、NSE、NF结果可显示阳性，但上皮标记物（如CEA、EMA等）、肌源性标记物（如ACT、MG等）、淋巴瘤标记物（如LCA等）均为阴性。基于上述结果，可与其他小圆细胞恶性肿瘤如横纹肌肉瘤、恶性淋巴瘤、未分化神经母细胞瘤、滑膜肉瘤等鉴别。此外，超过95%的EES患者可观察到特征性易位t(11; 22)(q24; q12)或变异型t(21; 22)(q22; q12)，形成EWS/FLI1或EWS/ERG

融合基因,可作为使用 FISH 诊断 EES 的特异性指标^[11],与高度侵袭性的尤因样肿瘤(EWSR1 阴性肉瘤)相鉴别,这些肿瘤可以呈现独特的基因融合,包括 CIC-DUX4、BCOR-CCNB3 或 CIC-FOXO4 等^[13]。

目前,局限性 EES 的治疗多采取手术联合化疗的综合治疗原则,复发或转移病例可尽量手术切除局部病灶,并施以补救性化疗。手术仍然是治疗 EES 的首选方法,保证切缘阴性和足够的安全边缘,对本病的预后极为重要,广泛切除术后的患者 5 年总生存率为 60.2% (5 年无病生存率为 58.2%),而切缘不足的患者 5 年总生存率为 40.1% (5 年无病生存率为 46.7%)^[14]。

然而,由于头颈部区域解剖结构复杂且靠近关键结构,实现清晰的手术切缘具有较大挑战性。对于无法耐受手术、不能完整切除以及术后切缘阳性的患者,辅助放疗尤为重要。INT-0091 研究显示单纯接受手术或放疗患者的局部控制失败率是相近的(25%),但同时接受手术联合放疗患者的局部控制失败率更低(10.5%)^[15]。Choi 等研究发现,肿瘤大小 < 8 cm 时,可采用放疗联合化疗的方法进行局部控制;肿瘤尺寸 ≥ 8 cm,手术联合放疗的预后优于单纯放疗^[16]。

化疗是治疗 EES 的重要手段,对于范围较大的肿瘤,给予 4~8 个周期的新辅助化疗有助于缩小瘤体并增加手术切除率。辅助化疗可以消除早期显微镜转移,降低复发风险,推荐常规行术后化疗^[17]。目前的治疗方案包括长春新碱、环磷酰胺、阿霉素和放线菌素 D 的组合。VAC/IE (长春新碱、阿霉素、环磷酰胺和异环磷酰胺、依托泊苷交替)是局部 EES 的首选治疗方案。且进一步的研究表明,对于转移性 EES,加用异环磷酰胺/依托泊苷联合治疗无法改善预后^[18]。

靶向治疗及免疫治疗近年来在 EES 治疗中展现了一定的前景,目前靶向治疗的研究重点主要集中在靶向沉默 EWS/FLI1 融合基因、阻断胰岛素样生长因子受体-1 (IGF-1R)、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 激酶、抑制肿瘤血管生成等方面,免疫治疗相关靶标包括 CD99、GD2、HLA-G 及 TRAIL^[19],但目前大多数尚处于临床试验阶段。

在过去 30 年中,全身和局部治疗方案的改进使局部 EES 患者的总生存率从不到 10% 提高

到 65%~70%,复发及转移性疾病患者的 5 年总生存率提高到 25%~30%^[2]。影响预后的因素包括年龄、血清乳酸脱氢酶的水平、肿瘤部位及体积、手术切缘的完整性、是否复发及远处转移^[20]。本例患者于外院初诊时无远处转移,仅行单纯手术治疗,手术切缘不详,术后未行辅助放化疗,这些可能是早期疾病复发的主要原因。患者一般状况差,无法耐受手术,应用 VAC/IE 方案化疗并联合放疗,随访至今 6 个月,患者疾病控制良好,未见明显肿瘤复发征象,也没有出现严重的治疗相关不良反应。

喉骨外尤文肉瘤是一种罕见的疾病,临床误诊率高。EES 具有高度侵袭性,容易复发及转移,预后较差。早期诊断至关重要,其挑战在于与其他小圆细胞肿瘤区分,广泛的免疫染色和 FISH 分子检查有助于明确诊断。EES 的治疗以手术切除为主,对于不能行根治性切除术的患者可采取放化疗为主的个体化综合治疗方案。

参考文献

- 1 Gurria JP, Dasgupta R. Rhabdomyosarcoma and extraosseous Ewing sarcoma[J]. *Children (Basel)*, 2018, 5(12): 165. DOI: [10.3390/children5120165](https://doi.org/10.3390/children5120165).
- 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. DOI: [10.1093/jjco/hys027](https://doi.org/10.1093/jjco/hys027).
- 3 El Weshi A, Allam A, Ajarim D, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma family of tumours in adults: analysis of 57 patients from a single institution[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(5): 374-381. DOI: [10.1016/j.clon.2010.02.010](https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.02.010).
- 4 Huh J, Kim KW, Park SJ, et al. Imaging features of primary tumors and metastatic patterns of the extraskelatal Ewing sarcoma family of tumors in adults: a 17-year experience at a single institution[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(4): 783-790. DOI: [10.3348/kjr.2015.16.4.783](https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.783).
- 5 Maroun CA, Khalifeh I, Tfayli A, et al. Primary Ewing sarcoma of the larynx with distant metastasis: a case report and review of the literature[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(4): e574-e577. DOI: [10.3747/co.26.5001](https://doi.org/10.3747/co.26.5001).
- 6 Geens L, Robays JV, Geert V, et al. An unusual location of extraosseous Ewing's sarcoma[J]. *Case Rep Oncol*, 2013,

- 6(2): 293–302. DOI: [10.1159/000351836](https://doi.org/10.1159/000351836).
- 7 Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(13): 3027–3032. DOI: [10.1002/encr.25840](https://doi.org/10.1002/encr.25840).
- 8 Wright A, Desai M, Bolan CW, et al. Extraskeletal Ewing sarcoma from head to toe: multimodality imaging review[J]. *Radiographics*, 2022, 42(4): 1145–1160. DOI: [10.1148/rg.210226](https://doi.org/10.1148/rg.210226).
- 9 Javery O, Krajewski K, O'Regan K, et al. A to Z of extraskeletal 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–W1022. DOI: [10.2214/AJR.11.6667](https://doi.org/10.2214/AJR.11.6667).
- 10 Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, et al. Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(12): 1932–1939. DOI: [10.2967/jnumed.107.045286](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045286).
- 11 Kang MS, Yoon HK, Choi JB, et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma of the hard palate[J]. *J Korean Med Sci*, 2005, 20(4): 687–690. DOI: [10.3346/jkms.2005.20.4.687](https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.4.687).
- 12 Rocchi A, Manara MC, Sciandra M, et al. CD99 inhibits neural differentiation of human Ewing sarcoma cells and thereby contributes to oncogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3): 668–680. DOI: [10.1172/JCI36667](https://doi.org/10.1172/JCI36667).
- 13 Yamada Y, Kuda M, Kohashi K, et al. Histological and immunohistochemical characteristics of undifferentiated small round cell sarcomas associated with CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 fusion genes[J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(4): 373–380. DOI: [10.1007/s00428-017-2072-8](https://doi.org/10.1007/s00428-017-2072-8).
- 14 Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's sarcoma[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (392): 394–399. DOI: [10.1097/00003086-200111000-00051](https://doi.org/10.1097/00003086-200111000-00051).
- 15 Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091—a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3838–3843. DOI: [10.1200/JCO.2006.05.9188](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9188).
- 16 Choi Y, Lim DH, Lee SH, et al. Role of radiotherapy in the multimodal treatment of Ewing sarcoma family tumors[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 904–912. DOI: [10.4143/crt.2014.158](https://doi.org/10.4143/crt.2014.158).
- 17 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. DOI: [10.1002/encr.21160](https://doi.org/10.1002/encr.21160).
- 18 Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14): 2873–2876. DOI: [10.1200/JCO.2004.01.041](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.041).
- 19 Fayzullina D, Tsubulnikov S, Stempen M, et al. Novel targeted therapeutic strategies for Ewing sarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(8): 1988. DOI: [10.3390/cancers14081988](https://doi.org/10.3390/cancers14081988).
- 20 Mathew J, Arjunan R, Dasappa A, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in extraskeletal Ewing sarcoma: a cohort study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022. DOI: [10.1245/s10434-022-12992-1](https://doi.org/10.1245/s10434-022-12992-1).

收稿日期: 2023 年 02 月 21 日 修回日期: 2023 年 02 月 27 日

本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 刘佳, 吴求吉, 钟亚华. 喉原发性骨外尤文肉瘤 1 例报道并文献复习[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(2): 150–154. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302064](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302064)

Liu J, Wu QJ, Zhong YH. A case of extraskeletal Ewing's sarcoma of the larynx and literature review[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(2): 150–154. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302064](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302064)