

# 头颈部骨外尤文氏肉瘤4例并文献复习\*

杨奉玲<sup>1</sup> 赵宇<sup>1</sup> 黄石<sup>1</sup> 孙饶奚<sup>1</sup> 雷蕾<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨头颈部骨外尤文肉瘤的临床特征、诊疗方法及预后。方法:分析4例头颈部骨外尤文肉瘤的临床资料,并结合相关文献讨论。结果:4例患者中,发生于鼻腔、鼻窦2例,口咽部1例,皮肤软组织1例,所有患者均通过组织病理及免疫组织化学确诊。2例患者接受以手术为主的综合治疗,分别随访7年及7个月无复发和转移;1例单纯手术者随访至6个月时因肺转移死亡;余1例单纯化疗者在治疗过程中因远处转移死亡。结论:头颈部骨外尤文肉瘤极少见,临床表现无特异性,早期诊断困难,多采用综合治疗方案。本病易复发,转移率高,预后不佳。

**[关键词]** 头颈部肿瘤;骨外尤文氏肉瘤;诊断;治疗

**[中图分类号]** R739.91 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)18-1000-04

## Four cases of extraskeletal Ewing's sarcoma in the head and neck and literature review

YANG Fengling ZHAO Yu HUANG Shi SUN Raoxi LEI Lei

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: ZHAO Yu, E-mail: yutzhao@gmail.com

**Abstract Objective:** To evaluate the clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of the extraskeletal Ewing's sarcoma in the head and neck. **Method:** The clinical data of four cases of extraskeletal Ewing's sarcoma was analysed and relevant literatures were reviewed. **Result:** Two cases originated from the nasal cavity and paranasal sinuses, the other two cases originated from the oral pharynx and skin respectively. The tumors were all diagnosed via histopathology and immunohistochemistry. Two cases were treated by combined modality therapy and did not recur or metastasize after follow-up for 7 months and 7 years respectively. Another one was treated by surgery and died after 6 months of follow-up. The remaining one was treated by chemotherapy and died with metastasis during the period of therapy. **Conclusion:** The extraskeletal Ewing's sarcoma, which is rare arising from the head and neck, has non-specific clinical manifestation and difficulty in early diagnosis. The disease can be effectively treated by combined therapy, but the high recurrent and metastatic rates usually result in poor prognosis.

**Key words** head and neck neoplasm; extraskeletal Ewing's sarcoma; diagnosis; therapy

骨外尤文氏肉瘤(extraskeletal Ewing's sarcoma, EES)是一种起源于软组织的高度恶性肿瘤,和骨尤文氏肉瘤有相似的组织学和分子遗传学特点。EES发病率很低,发生于头颈部者更鲜有报道。本文报道2005—2012年我院确诊的4例头颈部EES的临床资料,并结合相关文献对其临床特点、诊疗方案及预后进行讨论。

### 1 病例资料

例1,女,18岁,因“反复鼻出血1个月余,突眼4d”于2005年4月入院。查体:右眼外突,鼻腔因油纱条填塞止血未能窥及。鼻部CT示:右侧鼻腔软组织块影,不均匀强化,侵及右侧筛窦、蝶窦、眶后间隙及前颅窝,并破坏邻近骨质。胸片及各项实验室检查未见明显异常。局部组织活检示EES(图

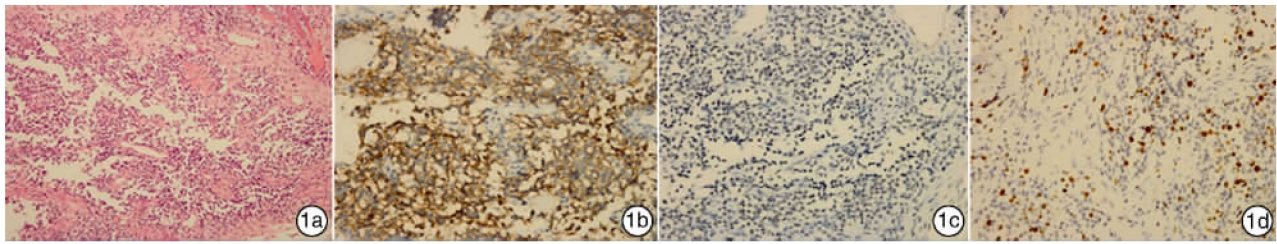
1);免疫组织化学示:CD99及Fli-1(+),Ki-67部分(+)(图1),Syn、Desmin、Myo、LCA、GFAP均(-)。患者行长春新碱加放疗菌素D加环磷酰胺(VAC)方案化疗,但2个疗程后因肺、骨多发转移死亡。

例2,男,42岁,因“发现头顶包块5个月余,迅速增大1个月”于2005年7月入院。查体:双侧顶结节中份一大小约5.0cm×4.5cm实性包块,质软,活动性差。头部X线检查示:头顶软组织块影,未破坏临近骨质。胸片及各项实验室检查未见明显异常。行局部包块切除术,术中见一包膜完整、形状不规则肿块,与周围粘连不紧密。术后病检示EES,切缘无肿瘤累及;免疫组织化学示:CD99(+),S-100及CD45RO部分(+),CD20(-)。患者术后于外院行放射治疗(具体剂量不详),随访至今已7年,无复发及转移。

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170898)

<sup>1</sup> 四川大学华西医院耳鼻咽喉-头颈外科(成都,610041)

通信作者:赵宇, E-mail: yutzhao@gmail.com



1a:均一的小圆肿瘤细胞呈巢状排列,被纤维血管组织分割,肿瘤细胞质少,核圆形或卵圆形 苏木精-伊红染色 × 200; 1b:免疫组织化学检查示 CD99 弥漫膜阳性 ×400;1c:免疫组织化学检查示 Fli-1 阳性表达 ×400;1d:免疫组织化学检查示 Ki-67 部分阳性 ×400。

图 1 例 1 检查所见

例 3,男,19 岁,因“头、眼部疼痛 20 余天,右眼失明 15 d”于 2010 年 11 月入院。查体:右眼全盲,鼻腔未见明显异常。鼻部 CT 示:双筛窦、右蝶窦内软组织块影充填,破坏右侧眼眶内壁,压迫内直肌、视神经,肿块侵入颅前窝(图 2a、2b)。胸片及各项实验室检查未见明显异常。于鼻内镜下行鼻窦开放+鼻颅沟通占位切除术,术中见右筛窦及蝶窦约 4.0 cm×2.5 cm 质脆新生物,侵入颅内及右侧眶后间隙,并压迫右侧视神经。术后病检示 EES;免疫组化示:CD99(+),Ki-67 部分(+),Syn、NSE、Desmin、Myo 均(-)。术后建议患者放化疗,但患者及家属放弃治疗出院,随访至 6 个月时因肺转移死亡。

例 4 男,1 岁 2 个月,因“发现口咽部包块 2 个月余”于 2012 年 2 月入院。查体:口咽右后壁粉红色广基、不规则实性肿块、表面粗糙。颈部增强 CT 示:口咽右后壁一大小约 1.5 cm×2.0 cm 的软组织密度影,突向腔内,密度不均匀(图 3)。MRI 示:咽后壁一等 T1、稍长 T2 信号软组织团块,边界清晰。胸片及各项实验室检查未见异常。行局部肿瘤切除术,术中见一大小约 1.5 cm×2.0 cm 的广基实性肿块,形状不规则。术后病理检查示 EES;

免疫组织化学示:CD99(+),EMA、PCK 及 NSE 部分(+),Des、Myogenin、wt-1、S-100、LCA 均(-)。因考虑患者年龄小,放疗损伤大,故术后采用足叶乙苷加卡铂(CP)方案化疗 3 疗程。随访至今已有 7 个月,无复发和转移。

2 讨论

EES 最早由 Tefft 等<sup>[1]</sup>于 1969 年描述,并于 1975 年由 Angervall 命名,属于尤文氏肉瘤家族肿瘤(Ewing's sarcoma family of tumors, ESFT)的一员,占有 ESFT 的 6%~47%<sup>[2]</sup>。

EES 为一种罕见的恶性肿瘤,多发于下肢和脊柱旁,头颈部罕见,占整个 EES 的 2%~7%<sup>[3]</sup>。男性发病率较女性稍高,多发于 10~20 岁,比骨尤文肉瘤发病年龄大。EES 起病急,病程短,临床表现缺乏特异性。EES 早期即可发生血行转移,最常转移至肺和骨,淋巴结转移少见<sup>[4]</sup>。本组 2 例鼻部 EES 因生长空间狭小,对邻近组织的挤压和破坏严重,以眼部症状最突出,虽均侵及颅内,但因发现较早,尚未出现颅高压及神经系统症状;口咽部及头部表浅 EES 的临床表现和文献报道符合。4 例病例初诊时均无淋巴结和肺转移。

EES 影像表现常无特异性。在 CT 上 EES 多

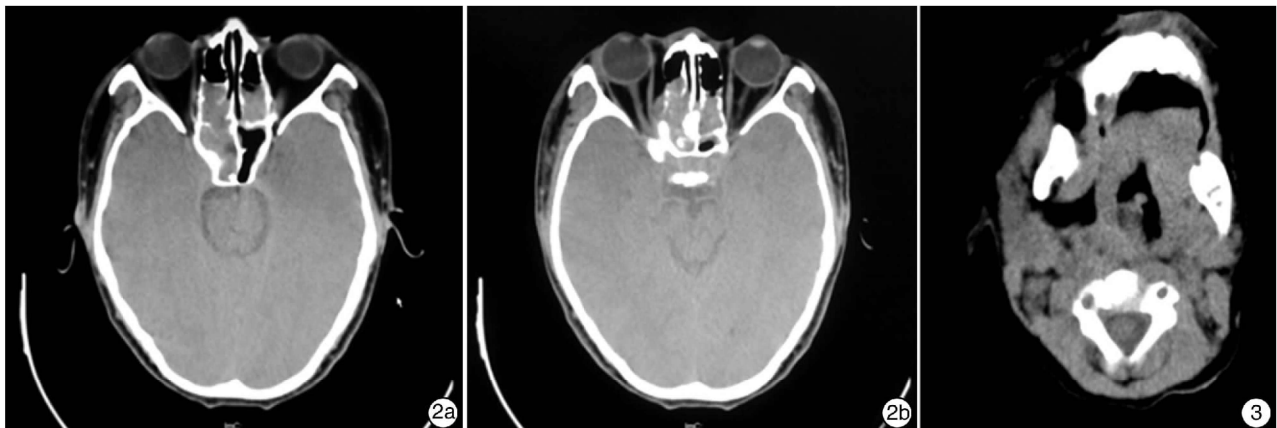


图 2a、图 2b 例 3 患者鼻部 CT 肿瘤侵及双侧筛窦及右侧蝶窦,并破坏右侧眼眶内壁,侵犯内直肌; 图 3 例 4 患者颈部 CT 右咽后壁一突向咽腔的软组织密度肿块,密度不均匀,颈部无淋巴结肿大。

呈低密度软组织影,其内密度不均匀,钙化少见且不典型<sup>[5]</sup>。在 MRI 上,EES 表现为低到中等信号的 T1 加权象,高信号的 T2 加权像,且常因坏死、出血、囊变而呈不均匀强化。某些患者能观察到邻近骨膜增生、骨皮质增厚或不规则侵蚀,但这些改变和骨肉瘤的典型影像表现如虫蚀样溶骨破坏、葱皮状骨膜反应有明显不同。PET/CT 在查找全身转移灶、检测转移灶的代谢活性及评估肿瘤疗效方面有重要作用<sup>[5]</sup>。本组 1 例表浅 EES 行 X 线检查,余 3 例的 CT 或 MRI 表现与文献符合,2 例鼻部 EES 对眶后及颅内均有侵袭,邻近骨质破坏也较严重。

EES 在光镜下常表现为均一排列的原始小圆细胞,被血管纤维组织分割成巢状或片状。肿瘤细胞质少,嗜酸性,胞核卵圆形,核分裂相少见,核染色质呈细粉状。一些肿瘤细胞内含糖原,PAS 染色呈阳性。免疫组化显示在 98% 的 EES 能检测到细胞膜糖蛋白 CD99 强阳性,但 CD99 并非 EES 的特异性标志物,其他一些小圆细胞肿瘤也有表达<sup>[6]</sup>。一些病例中 Fli-1、CAV-1、HNK-1 呈阳性<sup>[7]</sup>,将 CD99 与这几种标记物联合检测能减少误诊<sup>[3]</sup>。大部分病例可检测到波形蛋白阳性表达。本组 4 例病例光镜下表现符合上述特点,CD99 均呈阳性,1 例患者 Fli-1 阳性。

由于 EES 发病率低、临床症状及影像表现无特异性、组织学表现不典型、缺乏特异的免疫组化标记物,因此早期诊断十分困难。采用免疫组织化学检测神经系统(NSE、Synaptophysin)、肌组织(Myo、MyoD1、Desmin)、淋巴系统(LCA、TdT、CD30)的标记物常有助于鉴别诊断。此外,约 95% 的 EES 患者能观察到 t(11;22)(q24;q12)或 t(21;22)(q22;q12)易位,形成 EWS/FLI1 或 EWS/ERG 融合基因<sup>[6]</sup>。其中,由 t(11;22)(q24;q12)易位形成的 EWS/FLI1 融合基因为 ESFT 所特有,可作为 EES 的特异性诊断指标<sup>[8]</sup>,协助诊断。

目前,局限性 EES 的治疗多采取局部手术切除联合术后放化疗的综合治疗方案,术前常接受 4~8 个周期的新辅助化疗,以增加局部手术的切除率;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<sup>[9]</sup>。手术通常采取局部广泛切除,保证切缘阴性和足够的安全边缘,这对本病的预后极为重要。但对于鼻窦、颅底等深部 EES,局部完整切除肿瘤困难,术后辅助治疗则占据重要地位。EES 对放疗敏感,特别是年轻、局限病例,疗效较佳,其推荐剂量为 55.8~60.0 Gy<sup>[10]</sup>。EES 多采用强化化疗,常用化疗药物有长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、放线菌素-D、依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂等,其中多柔比星在提高 EES 的疗效和改善预后方面起到了重要作用<sup>[11]</sup>。VAC、IE(异环磷酰胺加

依托泊苷)为常用化疗方案,Tural 等<sup>[2]</sup>发现这两种方案交替使用能获得更好的疗效。临床上多根据患者的具体情况制定个性化的综合治疗方案。本组 2 例综合治疗者仍在随访中,单纯手术和单纯化疗者均死亡,更多的治疗方案疗效分析有待进一步大规模的临床研究。

近年来,分子靶向治疗成为 EES 治疗的一个新方向,如胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)抗体对部分 EES 有一定疗效<sup>[9]</sup>。EWS/FLI1 作为 EES 基因重排后产生的特征性融合基因,成为基因治疗靶点的关注热点<sup>[12]</sup>,但目前还限于临床前期的一些研究。

20 世纪 60 年代,EES 的 5 年生存率低于 10%,但随着诊断技术提高、治疗方法的完善,该病的 5 年生存率在 90 年代初已提高到 56% 左右<sup>[2]</sup>。EES 易复发,远处转移率高,为 15%~46%<sup>[5]</sup>,这部分患者预后仍较差,5 年生存率仅 20% 左右<sup>[13]</sup>。众多因素影响预后,如患者年龄、肿瘤大小、生长部位、手术切除是否完全、化疗敏感性、肿瘤是否复发和转移等<sup>[2,14-15]</sup>。研究发现血清 LDH 的高低和本病预后密切相关<sup>[2]</sup>,而 P53、INK4a 等分子和该病预后的关系还有待进一步研究<sup>[16]</sup>。头颈部 EES 预后较全身其他部位好,但发生在鼻窦、颅底的 EES 因暴露困难,手术完全切除难度高,预后较头颈部易暴露部位的 EES 差<sup>[17]</sup>。本组病例中皮肤软组织 EES 较鼻腔鼻窦 EES 生存期长,我们认为和肿瘤生长部位、是否局部浸润、手术切除是否完全等影响预后的因素有关。

#### 参考文献

- [1] TEFFT M, VAWTER G F, MITUS A. Paravertebral: "Round cell" tumors in children[J]. Radiology, 1969,92:1501-1509.
- [2] TURAL D, MOLINAS MANDEL N, DERVISIO-GLU S, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome[J]. Jpn J Clin Oncol, 2012,42:420-426.
- [3] YESHVANTH S K, NINAN K, BHANDARY S K, et al. Rare case of extraskelatal Ewings sarcoma of the sinonasal tract[J]. J Cancer Res Ther, 2012,8: 142-144.
- [4] APPLEBAUM M A, GOLDSBY R, NEUHAUS J, et al. Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement [J]. Pediatr Blood Cancer, 2012,59:617-620.
- [5] JAVERY O, KRAJEWSKI K, O'REGAN K, et al. A to Z of Extraskelatal Ewing sarcoma family of tumors in adults: imaging features of primary disease, metastatic patterns, and treatment responses [J]. Am J Roentgenol, 2011,197:1015-1022.

(下转第 1005 页)

2 周进食不当;⑥凝血因子缺乏引起的出血。我们认为其中主要原因为术中止血不彻底和术后 2 周进食不当,必须强调术中应彻底止血,术后应对患儿家长加强宣教。

对于哭闹、不配合治疗的患儿,宜选择在全身麻醉下进行止血。对于比较平静、能配合的患儿可在局部麻醉下进行止血。术后出血的处理有 3 种方法。压迫止血是扁桃体术后出血的首选方法,适用于扁桃体窝创面的弥漫性少量渗血。射频止血适用于出血点比较明确、出血较少者。而双极电凝凝固法,适于出血点比较明确、出血量多者。对少数腺样体术后出血不止者,可采用鼻咽部填塞止血。

综上所述,虽然低温等离子射频消融治疗儿童 OSAHS 手术中出血少,术野清晰,手术时间短,创伤小,值得推广<sup>[10]</sup>,但是手术后原发性和继发性出血仍有一定的比例,需要在术中更有耐心、更仔细地止血。

#### 参考文献

- [1] SANDRA F H U, SHIRLEY S H, NAGATA P, et al. Assessment of cognitive learning function in children with obstructive sleep breathing disorders [J]. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2007, 73: 315-320.
- [2] BELLOSO A, CHIDAMBARAM A, MORAR P, et al. Coblation tonsillectomy versus dissection tonsillectomy: postoperative hemorrhage [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113: 2010-2013.
- [3] 曹晓林,张洋,吴正虎.扁桃体术后原发性出血与手术医师年资的关系[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2009, 9(1): 49-51.
- [4] TEMPLE R H, TIMMS M S. Paediatric coblation tonsillectomy [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2001, 61: 195-198.
- [5] 王实,夏书目,吴艺虹.低温等离子射频消融技术治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征[J]. *国外医学,呼吸系统分册*, 2005, 25(1): 35-36.
- [6] 张世能,李玉杰,连军胜.低温等离子消融治疗小儿鼾症 150 例[J]. *中国医学创新*, 2011, 11(1): 33-35.
- [7] 刘宏建,董明敏.内窥镜下不同手术方式治疗腺样体肥大的对比[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2002, 9(1): 38-39.
- [8] 万明,林世龙,赵晓.两种方法腺样体切除术的疗效及术中、术后出血情况分析[J]. *遵义医学院学报*, 2011, 34(4): 396-398.
- [9] 王政涛.扁桃体摘除术后出血原因分析与治疗探讨[J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(1): 44-46.
- [10] 王洁,刘大波,黄振云.低温等离子消融术治疗儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床疗效[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(6): 709-712.
- (收稿日期:2012-12-25)
- 
- (上接第 1002 页)
- [6] KANG M S, YOON H K, CHOI J B, et al. Extraskeletal Ewing's sarcoma of the hard palate [J]. *J Korean Med Sci*, 2005, 20: 687-690.
- [7] LLOMBART-BOSCH A, MACHADO I, NAVARRO S, et al. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support [J]. *Virchows Arch*, 2009, 455: 397-411.
- [8] CETINER H, KIR G, GELMANN E P, et al. Primary vulvar ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor—a report of 2 cases and review of the literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19: 1131-1136.
- [9] LUDWIG J A. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20: 412-418.
- [10] DONALDSON S S. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42: 471-476.
- [11] CASTEX M P, RUBIE H, STEVENS M C, et al. Extrasosseous localized ewings tumors: improved outcome with anthracyclines—the French society of pediatric oncology and international society of pediatric oncology [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1176-1182.
- [12] 兰观华,邵增务.尤文氏肉瘤分子靶向治疗研究进展 [J]. *国际骨科学杂志*, 2008, 29(4): 244-246.
- [13] RANEY R B, ASMAR L, NEWTON WA J R, et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991 [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 574-582.
- [14] CARLOS R G, TIEBIN L, MATTHEW J K, et al. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors [J]. *Cancer*, 2007, 110: 375-384.
- [15] 吕丹,刘世喜,余蓉,等.口咽部尤文氏肉瘤的诊断和治疗(附 1 例报告及文献复习) [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(6): 290-292.
- [16] HONOKI K, STOJANOVSKI E, MCEVOY M, et al. Prognostic significance of p16 INK4a alteration for Ewing sarcoma: a meta-analysis [J]. *Cancer*, 2007, 110: 1351-1360.
- [17] ALLAM A, EL-HUSSEINY G, KHAFAGA Y, et al. Ewing's sarcoma of the head and neck: a retrospective analysis of 24 cases [J]. *Sarcoma*, 1999, 3: 11-15.
- (收稿日期:2012-12-27)