

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221478

· 临床报道 ·

儿童筛窦尤文氏肉瘤1例并文献复习

倪涛¹, 李超友¹, 刘军超², 刘延彬¹, 丁永清¹, 李燕萍¹, 薛刚¹

(河北北方学院附属第一医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 病理科, 河北 张家口 075000)

摘要: **目的** 探讨儿童鼻窦尤文肉瘤(ES)的临床特征、诊疗方法及预后。**方法** 回顾性分析1例筛窦ES的临床资料,并结合相关文献进行讨论。**结果** 该患者为原发性筛窦ES,术前诊断缺乏特异性临床表现和影像学特征。最终通过组织病理及免疫组织化学确诊。患者接受手术联合化疗、放疗的综合治疗,随访8个月无复发和转移。**结论** 儿童筛窦ES极罕见,临床表现无特异性,病理特征与鼻腔其他小圆细胞肿瘤相似,建议采用免疫标记物CD99+ NKX2.2的方法诊断。鼻窦ES多采用综合治疗方案,预后较好。

关键词: 筛窦; 尤文氏肉瘤; 临床特征; 诊断; 治疗

中图分类号: R739.62

Ewing sarcoma of the ethmoid sinus in children: a case and literature review

NI Tao¹, LI Chaoyou¹, LIU Junchao², LIU Yanbin¹, DING Yongqing¹, LI Yanping¹, XUE Gang¹

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical features, diagnosis, treatments and prognosis of Ewing sarcoma (ES) of the ethmoid sinus in children. **Methods** The clinical data of one case of ES were analyzed and discussed in combination with relevant literature. **Results** This patient had primary ethmoid ES. The preoperative diagnosis lacks specific clinical manifestations and imaging features. The final diagnosis was confirmed by histopathology and immunohistochemistry. The patient was treated with surgery combined with chemotherapy and radiotherapy, and no recurrence or metastasis after 8 months of follow-up. **Conclusion** Ewing sarcoma of the ethmoid sinus is extremely rare, which lacks typical and specific of clinical manifestations. The pathological features are similar to small round cells of other tumors in nasal cavity. Immunomarker CD99 + NKX2.2 is recommended for diagnosis of ES. The prognosis of ES of the ethmoid sinus is better with comprehensive treatment.

Keywords: Ethmoid sinus; Ewing sarcoma; Clinical features; Diagnosis; Treatment

尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma, ES)是一种弥漫性骨内皮瘤,约占所有原始恶性骨肿瘤的10%,主要来源于骨,少数发生在软组织;分为骨内和骨外尤文氏肉瘤(extraskeletal Ewing's sarcoma, EES)。EES是一种原发于骨组织外软组织的高度恶性小圆细胞性肿瘤,具有罕见、侵袭性强、分化差等特点,主要累及儿童和青少年。EES发病率很低,并且很少影响头颈部,而鼻窦ES及相关的原始神经外胚层肿瘤则更是罕见。本文报道1例鼻窦EES患者,并

结合复习相关文献,探讨EES的临床特点、诊断、治疗、预后以及未来可能的治疗方向。

1 临床资料

患者,女,12岁,以双侧鼻塞右侧为著1年,于2021年3月13日收住院。患者1年前无明显诱因出现双侧鼻腔阻塞,呈间歇性、交替性,未予重视。其后自觉右侧鼻塞逐渐加重,呈持续性,伴清水样

第一作者简介:倪涛,男,在读硕士研究生。

通信作者:李燕萍,Email: liyanping-1982@163.com; 薛刚,Email:wjfxg@163.com

涕、涕中带血、嗅觉减退等症状,无头痛、头晕、面部麻木等表现。入院诊断:鼻腔肿物(右)。既往史无特殊。鼻内镜检查:右侧鼻腔内可见肿物(图 1),表面光滑,质地中等,肿物累及中鼻道、总鼻道,鼻中隔受压轻度左偏,余未见异常。鼻窦 CT 扫描(图 2)示:右侧筛窦内可见结节状高密度影,突入右侧鼻腔,鼻中隔受压左偏。鼻窦 MRI 平扫+增强(图 3)示:右侧鼻腔可见 2.5 cm × 2.2 cm × 3.6 cm 稍长 T1、稍长 T2 信号,其内可见条状长 T2 信号。右侧鼻腔病灶呈中度强化,并可见条状明显强化。右侧筛窦黏膜增厚,鼻中隔受压左偏。完善术前检查后行鼻内镜下鼻窦肿物切除术。术中可见右侧鼻腔暗红色肿物,包膜完整,肿物质地脆、易出血,呈膨胀性生长,与周围组织界限清楚(图 4),保证安全边缘的情况下完整切除肿物。术后行组织病理与免疫组化(图 5)示:CD99(+),Flil(+),Ki67(40%),AE1/3(-),CD20(-),CgA(-),HMB45(-),S-100(-),Syn(-),EMA(-),SOX1(-)。EWSR1 基因荧光原位杂交(FISH)检测:EWSR1 基因断裂(+)。骨髓病理检查未见肿瘤细胞骨髓侵犯,免疫组化结果:CD99(淋巴细胞+),SMA(-),TDT(-),NSE(-),SYN(-),CD3(淋巴细胞+),PAX-5(淋巴细胞+),LCA(造血细胞+),Ki-67(约 40%+)。同时参照免疫组化和病理检查结果,初步诊断为筛窦 EES。患者术后术腔上皮化良好。于 2021 年 4 月至今先后行 8 次化学治疗。1~4 次化疗方案采取 VDC 方案(长春新碱+多柔比星+环磷酰胺)与 IE 方案(异环磷酰胺+依托泊苷)交替使用。并于第 4 个疗程结束后行放射治疗,CTV1 44.8 Gy/28 次、CTV2 56 Gy/28 次。第 5~6 次行 VCR

+CTX 化疗方案;第 7 次行 IE 方案,第 8 次行 VDC 方案。患者目前术后 8 个月,局部及全身情况良好,未发现肿瘤复发及远处转移征象,继续治疗、跟踪随访中。

2 讨论

1921 年詹姆斯·尤文(James Ewing)首次将 ES 描述为弥漫性骨内皮瘤。而 EES 最早由 Tefft 等于 1969 年描述,并于 1975 年由 Angervall 命名,属于 ES 家族肿瘤(Ewing's sarcoma family of tumors, ES-FT)的一员,占有 ESFT 的 6%~47%。

2.1 EES 的临床特点

ES 本身是一种罕见的疾病,仅占有原发性骨肿瘤的 4%~6%。并且仅在 1%~4% 的病例中累及头颈部,鼻窦起源的肿瘤形成了另一个罕见的子集^[1-3],原发于筛窦更为罕见。EES 有浸润性,主要发病在儿童和青少年,易出现局部复发及远处转移,有潜在的血行转移,最常见的转移部位包括肺、骨和骨髓。本例患者年龄 12 岁,为 EES 的高发年龄阶段,符合这一年龄分布特点。EES 缺乏典型的临床表现,早期症状多不明显,部分患者可出现局部轻微疼痛。具体与肿块的大小、发生的部位以及有无远处转移密切相关。本例患儿病变部位为筛窦,仅表现为鼻塞,右侧为重,呈渐进性,伴清水涕、涕中带血、嗅觉减退,无头痛、面部麻木等症状,并无局部疼痛表现,临床极少见,容易被误诊误治。

2.2 EES 的诊断

2.2.1 影像学 发生在鼻腔的 EES 在影像学上无特征性,误诊率较高,需要与其他恶性肿瘤鉴别。因

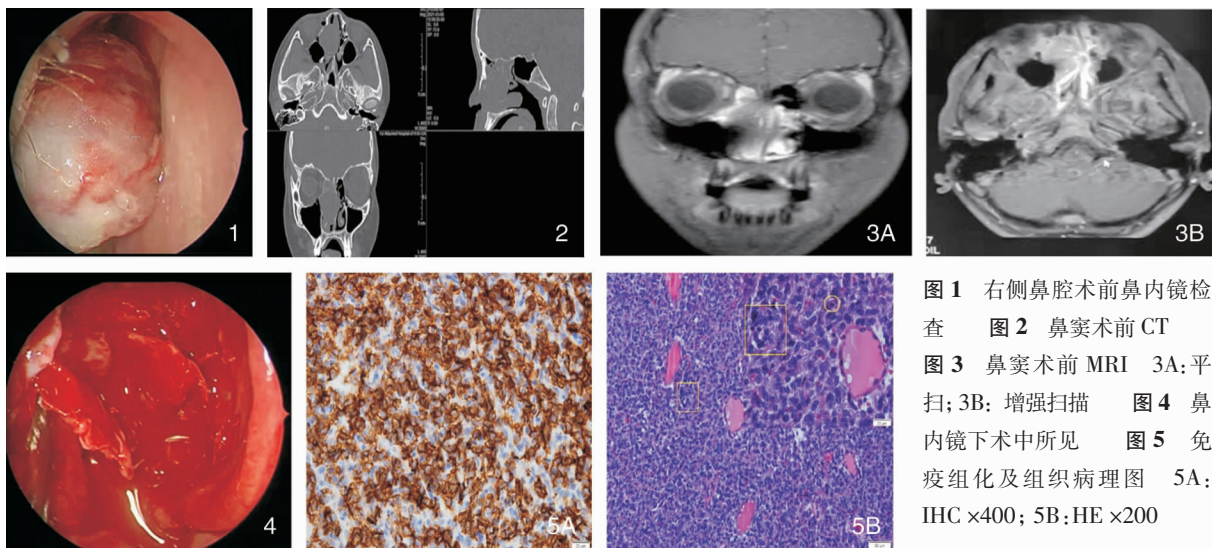


图 1 右侧鼻腔术前鼻内镜检查 图 2 鼻窦术前 CT 图 3 鼻窦术前 MRI 3A:平扫;3B:增强扫描 图 4 鼻内镜下术中所见 图 5 免疫组化及组织病理图 5A: IHC ×400; 5B: HE ×200

此诊断 EES 必须依赖于病理学结果以及免疫组化。影像学检查对判断病灶是否可切除、拟定手术方案、评估肿瘤复发和转移有很大价值。本例患者的鼻窦 CT 提示:右侧筛窦内结节状高密度影,突入右侧鼻腔,鼻中隔受压左偏。病变呈膨胀性生长,与周围组织边界清晰。鼻窦 MRI 平扫示:右侧鼻腔内稍长 T1、稍长 T2 信号,其内可见条状长 T2 信号。增强 MRI 提示:右侧鼻腔病灶呈中度强化,并可见条状明显强化。这些影像学特征仅可以与炎症、真菌感染相鉴别,对于肿瘤性疾病并无特征性。

2.2.2 病理学 EES 镜下肿瘤细胞由一致的小圆形细胞或卵圆形细胞组成,部分肿瘤细胞为梭形;核圆形或不规则,染色质细腻或斑点状,核浆比高,有较多核分裂;凝固性坏死常见^[4]。横纹肌肉瘤、淋巴造血组织的恶性肿瘤、嗅神经母细胞瘤、ES/原始神经外胚层肿瘤及无色素性恶性黑色素瘤等肿瘤细胞病理学镜下表现也为小圆形细胞^[5-6]。本例送检组织全部为肿瘤成分,瘤细胞为小圆细胞,密集排列,呈弥漫性或巢状分布,细胞核浆比高,核圆形至卵圆形,染色质细腻,核仁小,胞浆稀少,可见菊形团结构及丰富的薄壁血管。仅仅依靠镜下的病理学表现无法做出明确诊断,获得正确的诊断应结合辅助检查,包括免疫组化染色、电镜和分子生物学检查。

2.2.3 免疫组化 诊断 ES 的金标准包括通过逆转录 PCR (RT-PCR) 或断裂荧光原位杂交证明 EWSR1 基因融合^[7-8]。本例患者 EWSR1 基因荧光原位杂交检测结果为阳性:肿瘤细胞 EWSR1 基因位点发生断裂易位比例达 54%,异常细胞比例为 24%,细胞信号比例为 22%。然而,鉴于分子检测的成本较高且周转时间延长,免疫组织化学已成为一种有吸引力的替代方法。免疫组化可缩小诊断范围。ES 患者中,CD99、FLI-1 和 vimentin 阳性,偶尔可见 vimentin 阴性,约 25% 的病例可 keratin 阳性。NSE、S-100 蛋白、CD57 (Leu7)、NF、GFAP、Syn 等其他神经标记物阳性结果不定^[9]。本例患者免疫组化显示:CD99 (+)、Flil (+)、Ki67 (40% +)、AE1/3 (-)、CD20 (-)、CgA (-)、HMB45 (-)、S-100 (-)、Syn (-)、EMA (-)、SOX1 (-)。符合 ES/原始神经外胚层肿瘤的诊断。

NKX2.2 是一种新的免疫组化标记物,据报道对 ES 具有敏感性和特异性^[10]。但是该标记物并非完全特异,因为它在其他神经内分泌/神经外胚层肿瘤的子集中呈阳性。因此,它必须与其他标记物一起使用,特别是细胞角蛋白、黑素细胞标记物和

CD99。未来若是遇见 ES 患者,可以考虑加做 NKX2.2 标记物协助诊断。

2.3 治疗及预后

目前,国际上儿童及青少年 ES 的治疗原则相似,治疗方案为手术、放疗、化疗等多学科综合治疗策略。尽管只有少数 ES 患儿在诊断时没有明显的转移,但该病为全身性疾病,单纯局部治疗的复发率高(80%~90%),所以大多数患者在诊断时即使没有明显转移灶,也存在亚临床转移。传统治疗极大地提高了局部疾病患者的长期生存率,5 年生存率超过 70%^[11]。针对侵袭性的肿瘤患者,常规化疗方案是 VDC(长春新碱、多柔比星、环磷酰胺)/IE(异环磷酰胺、依托泊苷)的交替使用,对于转移性 ES 患者,以 VDC 方案为主,且化疗总时长不少于 12 周,然而复发性或者转移性肿瘤患者 5 年生存率仍不到 30%,这表明当前治疗策略的局限性。过短的内科系统药物治疗时间,可能导致停药后肿瘤的快速复燃。常规疗法战胜 ES 仍存在巨大挑战。

有实验表明,在含有阿霉素、长春新碱、达克霉素和环磷酰胺的方案中添加异环磷酰胺和依托泊苷可改善非转移性 ES 的预后^[12]。上述实验对象为非亚裔人群,考虑到人种因素影响,及结合《儿童及青少年尤文肉瘤诊疗规范》(2019 版),本例患者手术彻底切除肿瘤,术后采用化疗+放疗的综合治疗方案,在第 2、4、7 次化疗期采用了 IE 方案。

未来能够大幅度提高生存率的,我们认为靶向治疗是最有希望的。LINGO1、CD99、NOTCH1、CXCR4、c-Kit 和 NYPRY1 等蛋白质被认为是潜在的靶点^[13-15],应该对这些潜在靶点进行进一步的免疫组织化学和细胞系研究,以阐明最理想的候选靶点。嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞治疗是近几十年来发展起来的一种新型过继性免疫治疗方法^[11,16],CAR-T 细胞可以克服肿瘤逃逸和免疫耐受。与检查点抑制剂相比,CAR-T 细胞可以识别较低水平的抗原,分泌杀死肿瘤细胞的细胞因子,并自我增殖以发挥持久的抗肿瘤作用。CAR-T 细胞疗法已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗白血病和淋巴瘤。最近,这种治疗方法已用于实体瘤,包括 ES。因此涉及 CAR-T 细胞的 ES 治疗是一个有希望的途径,然而其实用性和安全性问题需要进一步研究。

鼻窦 ES 是一种极罕见的疾病,并且很少有标准化的治疗方案。发生在鼻窦、颅底的 ES 因暴露困难,手术完全切除难度高,预后较易暴露部位者差^[17-18]。本病例患者先接受手术治疗,然后行化疗

+放疗的综合治疗,随访8个月,目前状况良好,未发现肿瘤复发及远处转移征象。我们认为鼻窦ES的预后与年龄、人种、肿瘤生长部位、大小、局部是否浸润、是否远处转移、手术切除是否完全、化疗药物的剂量、放射治疗的时机及剂量等因素有关。该病例跟踪随访时间尚短,我们将继续跟踪随访。

参考文献:

- [1] Negru ME, Sponghini AP, Rondonotti D, et al. Primary Ewing's sarcoma of the sinonasal tract, eroding the ethmoid and sphenoid sinus with intracranial extension: A rare case report[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(4): 807-810.
- [2] Lin JK, Liang J. Sinonasal Ewing sarcoma: A case report and literature review[J]. *Perm J*, 2018, 22: 17-86.
- [3] Hafezi S, Seethala RR, Stelow EB, et al. Ewing's family of tumors of the sinonasal tract and maxillary bone[J]. *Head Neck Pathol*, 2011, 5(1): 8-16.
- [4] 刘红刚. 鼻腔鼻窦小圆细胞恶性肿瘤的病理诊断及鉴别诊断[J]. *诊断病理学杂志*, 2014, 21(7): 405-409.
- [5] Thorn D, Mamot C, Krasniqi F, et al. Multimodality treatment in ewing's sarcoma family tumors of the maxilla and maxillary sinus: review of the literature[J]. *Sarcoma*, 2016, 2016: 3872768.
- [6] Amri MF, Abdullaha A, Azmi MI, et al. Primary sinonasal Ewing sarcoma: A case report[J]. *Malays J Pathol*, 2021, 43(2): 319-325.
- [7] Bridge RS, Rajaram V, Dehner LP, et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in routinely processed tissue: a comparison of two FISH strategies and RT-PCR in malignant round cell tumors[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(1): 1-8.
- [8] Weiss SW, Goldblum JR. Soft tissue tumors of intermediate malignancy of uncertain type. enzinger & weiss soft tissue tumors[M]. 5th. Philadelphia. PA: Mosby-Elsevier, 2008: 681-702.
- [9] Hafezi S, Seethala RR, Stelow EB, et al. Ewing's family of tumors of the sinonasal tract and maxillary bone[J]. *Head Neck Pathol*, 2011, 5(1): 8-16.
- [10] Mccuiston A, Bishop JA. Usefulness of NKX2.2 Immunohisto-

chemistry for distinguishing Ewing sarcoma from other sinonasal small round blue cell tumors[J]. *Head Neck Pathol*, 2018, 12(1): 89-94.

- [11] Lin Z, Wu Z, Luo W. A novel treatment for ewing's sarcoma: chimeric antigen receptor-T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 707211.
- [12] Grier HE, Kralilo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(8): 694-701.
- [13] Bosma SE, Van Driel PB, Hogendoorn PC, et al. Introducing fluorescence guided surgery into orthopedic oncology: A systematic review of candidate protein targets for Ewing sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(6): 906-914.
- [14] Rijs Z, Jeremiasse B, Shifai N, et al. Introducing fluorescence-guided surgery for pediatric Ewing, osteo-, and rhabdomyosarcomas: A literature review[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1388.
- [15] Morales E, Olson M, Iglesias F, et al. Role of immunotherapy in Ewing sarcoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2). 2020, 8: e000653.
- [16] Sha HH, Wang DD, Yan DL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for tumour immunotherapy[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(1).
- [17] 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.
- [18] 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.

(收稿日期:2021-12-02)

本文引用格式:倪涛,李超友,刘军超,等. 儿童筛窦尤文氏肉瘤1例并文献复习[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(6): 111-114. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221478

Cite this article as: NI Tao, LI Chaoyou, LIU Junchao, et al. Ewing sarcoma of the ethmoid sinus in children: a case and literature review [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(6): 111-114. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.20221478