

原发性腹膜后骨外尤文肉瘤1例

来志浩*, 刘 奎, 谭 斌, 曹景玉#

青岛大学附属医院西海岸院区肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月16日

摘 要

报道1例28岁女性患者, 因腹痛2月余, 背部疼痛1周余就诊于青岛大学附属医院。经腹腔镜下腹膜后肿物切除, 术后病理证实为骨外尤文肉瘤, 接受“磷酰胺 + 长春新碱 + 达卡巴嗪”方案治疗, 随访1年, 未发生复发及转移。

关键词

原发性腹膜后肿瘤, 骨外尤文肉瘤, 手术, 免疫组化

Primary Retroperitoneal Extraskkeletal Ewing's Sarcoma: A Case Report

Zhihao Lai*, Kui Liu, Bin Tan, Jingyu Cao#

Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, West Coast Campus, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 16th, 2025

Abstract

It is reported that a 24-year-old female patient was treated at the Affiliated Hospital of Qingdao University because of abdominal pain for more than 2 months and backache for more than 1 week. Performed by laparoscopic retroperitoneal mass resection, the patient whose postoperative pathology was confirmed Extraosseous Ewing Sarcoma (EES). After surgery, she was received the regimen including “Cyclophosphamide + Vincristine + Dacarbazine”. Follow-up 1 year and no recurrence or metastasis was occurred.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 来志浩, 刘奎, 谭斌, 曹景玉. 原发性腹膜后骨外尤文肉瘤 1 例[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1762-1768.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541119

Keywords

Primary Retroperitoneal Tumors, Extraskelatal Ewing Sarcoma, Surgery, Immunohistochemistry

Copyright © 2025 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

骨外尤文肉瘤(Extraskelatal Ewing's Sarcoma, EES)是一种具有高度恶性和侵袭性的肿瘤,属于小圆细胞肿瘤家族,其发病率较低,临床表现、影像学特征及实验室检查均缺乏特异性,易与其他疾病混淆,导致误诊率较高。EES的发病年龄呈现双峰特征,常见于5岁以下和35岁以上的患者群体,且无明显的种族和性别差异。由于EES的临床特征和预后与骨内尤文肉瘤存在显著差异,因此对EES的深入研究具有重要意义。EES的治疗通常采用手术、放疗和化疗等综合治疗方法,但目前尚无统一的标准治疗方案,其治疗效果受多种因素影响,如患者年龄、肿瘤大小、生长部位、手术切除是否完全、化疗敏感性以及肿瘤是否复发和转移等。随着医学技术的不断进步,针对EES的靶向治疗和免疫治疗等新疗法也在不断探索和研发中,有望为EES的治疗提供新的思路和方法。

2. 临床资料

患者女,24岁,以“上腹痛2月余,背部疼痛1周余”为主诉就诊。入院前2月余出现上腹痛,无恶心、呕吐、呕血、腹胀、皮肤瘙痒等不适,1周前出现背部疼痛,查体:腹部平坦,无胃肠型及蠕动波,腹肌软,无压痛及反跳痛,未触及异常包块,无移动性浊音,肠鸣音4次/分。上腹部增强CT检查提示:腹膜后团块,副神经节细胞瘤?上腹部增强磁共振提示:腹膜后(门静脉、下腔静脉、腹主动脉之间)见卵圆形团块状占位,考虑肿瘤,不排除神经源性肿瘤可能,范围约33 mm × 61 mm × 47 mm(图1)。初步诊断为:腹膜后肿瘤。胸部CT平扫未见明显异常。完善相关检查后于全麻下行腹腔镜下腹膜后肿物切除术。手术中游离结肠肝曲,沿十二指肠降部侧壁切开后腹膜,游离十二指肠及胰头部,术中见肿物位于下腔静脉后方,左肾静脉上方,肝门血管下方。沿肿瘤包膜边分离边夹扎,术中显露肠系膜上动脉和腹腔动脉,肿瘤其前方与下腔静脉粘连,钝性分离粘连后,完整切除肿物,手术时长约6小时,术中出血量约100毫升,留置腹腔引流管1根。台下查看病理标本:肿瘤呈实性,质韧,大小约6 cm × 4 cm × 3 cm,表面包膜完整,呈灰黄色,标本送检(图2)。术后病理结果示:小圆细胞恶性肿瘤,结合免疫组化,符合骨外尤文肉瘤(图3),免疫组化:Vimentin(+),Ckpan(点+),LCA(-),TTF-1(-),CD99(+),Fli-1(+),CD56(+),Syn(弱+),WT-1(-),Desmin(-),Ki-67(+,40%)。患者术后恢复顺利,于术后第7天拔出引流管、术后第9天出院。术后门诊予以“环磷酰胺+长春新碱+达卡巴嗪”方案治疗,随访1年,PET/CT结果显示腹腔及腹膜后未见明确增大淋巴结及异常代谢增高淋巴结影,全身其他部位未发现复发及转移情况。

3. 讨论

尤文肉瘤好发于儿童及青年人群,发病年龄主要集中在5~20岁之间,属于组织类型相似的高级别小圆细胞肿瘤家族又被称为尤文肉瘤家族,主要包括骨外尤文肉瘤(Extraskelatal Ewing's Sarcoma, EES)、原始神经外胚层肿瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)和Askin瘤[1]。尤文肉瘤具有相似的组织学特

征和特异的染色体易位 $t(11, 22)(q24, q12)$ [2]。因此基于这样的分子分型, 2020 年 WHO 重新将尤文肉瘤单独分类, 与其他三种亚型的小圆细胞肉瘤相区别。尤文肉瘤的发病率较低, 好发部位为肋骨、股骨干、胫骨等部位[3], 主要临床表现为发热, 局部红肿, 实验室检查提示白细胞计数升高, 血沉升高, 在 X 线检查上可以看到典型的大面积骨质破坏, 呈葱皮样改变。EES 是一种罕见的间叶组织肿瘤, 恶性程度高, 占有尤文肉瘤患者的 9.8%。最早由 Tefft 等于 1969 年首次报道[4]。通过 SEER 数据库分析 2197 例骨尤文肉瘤(Skeletal Ewing Sarcoma, SES)和 981 例骨外尤文肉瘤患者的流行病学以及临床病理学[5], 发现在临床病理特征、预后及预后因素方面, EES 有别于 SES, 其中骨外来源是预后不良的重要因素, 因此对于 EES 的研究是很重要的。EES 的发病呈现双峰特征, 高发年龄在 <5 岁和 >35 岁, 且没有种族和性别差异。EES 是否起源于神经外胚层, 目前还存在争议[6]。

EES 恶性程度非常高, 具有高度侵袭性和转移性, 65% 的患者中有血行转移, 转移部位主要包括肺、肝、骨等器官, 其中以肺和骨转移最为常见, 也会转移至局部淋巴结[7]。一例有关 EES 伴肺和骨转移的报告[8], 该病例强调了 EES 的罕见性和侵袭性, 以及在青少年患者中应将其纳入软组织肿块的鉴别诊断中。因此一旦确诊, 建议做详细的全身检查以排除其他部位的转移, 其中 PET/CT 检测和定位病变方面明显比单独使用 PET 更准确[9], 能够更准确地检测和定位病灶, 从而改善患者的治疗和预后。

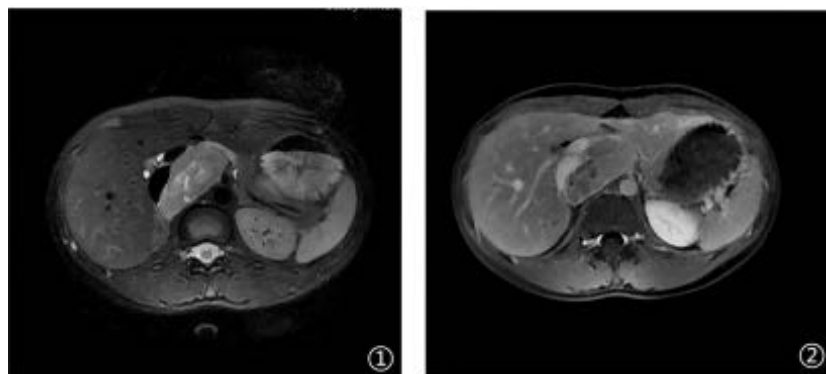


Figure 1. Upper abdomen MRI plain and enhanced scans

图 1. 上腹部 MR 平扫 + 增强检查



Figure 2. Intraoperative specimen section photograph

图 2. 术中标本剖视照片

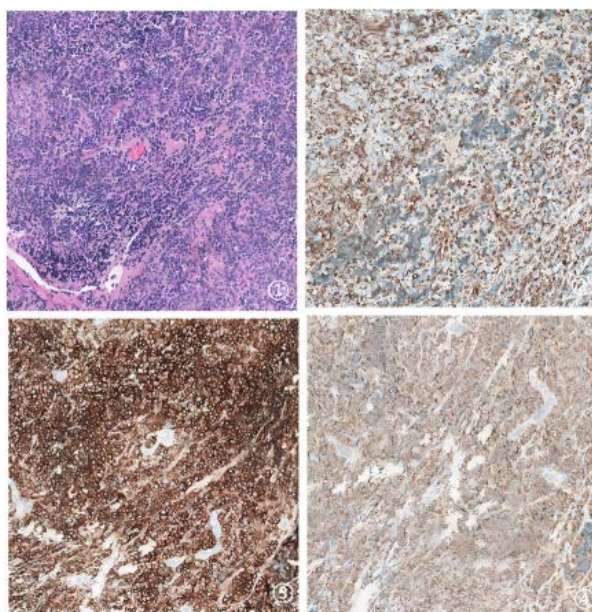


Figure 3. HE and immunohistochemical staining. ① HE staining; ② Vimentin staining; ③ CD56 staining; ④ CD99 staining
图 3. HE 及免疫组化染色。① HE 染色；② Vimentin 染色；③ CD56 染色；④ CD99 染色

EES 的病理特点为：(1) 由蓝色的卵圆状或小圆状的均一细胞构成，呈分叶状分布；(2) 细胞内无网状纤维，存在大量糖原，胞质空泡样或透明，PAS (+)；(3) 少量骨 EES 光镜可显示肿瘤细胞形成的不规则团块状结构，周围有纤维组织包绕，内部含有血管和坏死区域，形成特有的“菊状团”(Homer Wright) 结构[10]，但并不存在于所有的 EES 中；(4) 免疫组化 S-100 因子、NSE、NF、CD99、Vimentin 结果可显示阳性，但相关淋巴瘤系列标志(包括 LCA 等)、上皮标志(包括 CEA、EMA 等)、肌源性标志(包括 ACT、MG 等)都显示阴性。此外，通过原位杂交荧光染色(FISH)，可检测出肿瘤组织中 t(11; 22)(q24; q12)的染色体重排[11]，能够特异性地诊断 EES。

由于 EES 的临床表现、实验室检查及影像学检查均缺乏特异性，易造成误诊。临床上应注意与以下疾病相鉴别：① 肾母细胞瘤：影像学检查中，呈现为肾脏内的实性肿块，边界清晰，有时可见钙化，周边见少许肾实质回声呈“握拳征”；② 恶性淋巴瘤：表现为生长迅速的多发的圆形低回声肿块，边界清晰，多数内部可见微结节结构，有时呈融合状，可显示淋巴门样血流及淋巴结周边血流；当鉴别困难时需行穿刺活检；③ 神经母细胞瘤：多表现为边界不清、形态不规则的巨大占位，但钙化及液化较多见，免疫组化检查可显示神经元特异性烯醇化酶(NSE)、突触素、神经元特异性核蛋白(Ne)等标记物的阳性表达；④ 横纹肌肉瘤：表现为肌肉层内边界清楚、内部回声均质的不规则或分叶状肿块，部分肿瘤侵犯邻近骨皮质，肿瘤内血供丰富。

EES 的治疗预后受诸多因素影响，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[12]。目前，通过开发和构建一个基于 SEER 数据库用于预测 EES 患者预后的临床预测模型[13]，该预测模型确定了肿瘤分期、年龄、肿瘤大小、化疗和手术可能是 EES 的独立预后因素，其中肿瘤分期是影响预后的最重要因素，在未来有望指导临床医生评估患者病情并选择个性化治疗。目前，EES 的治疗通常包括手术、放疗和化疗等综合治疗方法。手术切除是治疗 EES 的主要方法之一[14]。由于 EES 的高复发率和转移率，联合手术、化疗和放疗的综合治疗，已成为 EES 的优选治疗方案。目前认为化疗效果较好的方案包括环磷酰胺 + 长春新碱+达卡巴嗪(CVD)、长春新碱 + 放线菌素 + 环磷酰胺(VAC)和异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷(ICE)方案等[15]。也有学者提出应用三氧化二砷

联合紫杉醇化疗,取得了一定的效果[16]。此外,EES对放疗极为敏感,小剂量(30~40 Gy)照射能使肿瘤迅速缩小,局部疼痛减轻或消失。但单纯放疗远期疗效很差。一项回顾性研究结果显示[17],对于局限性骨外EES患者,采用软组织肉瘤治疗方案(包括手术、放疗和化疗),10年无事件生存率(Event-free survival, EFS)和总生存率(Overall survival, OS)分别为77.5和85.5%。IVADo-IVE (Ifosfamide Vincristine Actinomycin-D Doxorubicin (Adriamycin)-Ifosfamide Vincristine Etoposide, 异环磷酰胺、长春新碱、放线菌素D、多柔比星(阿霉素)、异环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷)方案治疗的患者,10年EFS达到了95.5%。这些结果表明,EES可能需要根据其独特的临床特征来调整治疗强度,而不是完全按照SES的标准方案进行治疗。所以针对我科这名患者,术后门诊给予“环磷酰胺+长春新碱+达卡巴嗪”方案治疗,CVD方案中的三种药物作用机制不同,可以相互协同,提高化疗的效果。环磷酰胺是一种烷化剂,能够与DNA发生交叉联结,抑制DNA的合成;长春新碱是一种微管蛋白抑制剂,能够阻止细胞有丝分裂;达卡巴嗪是一种抗代谢药物,能够干扰DNA和RNA的合成[18]-[20]。患者接受了手术切除,但手术切除并不能完全保证清除所有的肿瘤细胞,尤其是可能存在的微小转移灶。因此,术后化疗是必要的辅助治疗手段。近年来,针对EES的靶向治疗药物也在不断研发。这些靶向药物可以针对癌细胞的特定分子进行靶向治疗,提高治疗效果[21][22]。在两项临床研究中[23][24],瑞戈非尼在治疗晚期骨肉瘤患者中显示出一定的疗效和可管理的安全性。此外,多种信号通路如IGF-1R、VEGFR、FGFR、PDGFR、RTKs等在ES发生发展中起关键作用,目前的靶向方案策略具体为针对EWS-ETS融合蛋白、受体酪氨酸激酶(RTKs)抑制剂、信号通路抑制剂、以及其他针对CD99、HSP90、CDKs等分子开发的靶向药物也在研究中[25]-[28]。尽管靶向治疗和免疫治疗取得进展,但仍面临诸多挑战,如药物耐受性、靶点异质性、治疗相关副作用等,未来研究需进一步明确骨外尤文肉瘤的分子机制,开发特异的生物标志物和靶向药物,探索新的治疗策略如靶向肿瘤微环境和针对休眠肿瘤细胞的治疗。

综上所述,EES的治疗目前尚无统一的治疗方案,更多的治疗方案疗效分析有待进一步大规模的临床研究。未来的研究方向应集中在以下几个方面:一、研发针对EES特异性染色体易位和融合基因的精准分子靶向药物,以提升治疗的精准度和疗效;二、深入探究免疫治疗在EES治疗中的应用前景,特别是评估PD-1/PD-L1抑制剂及CAR-T细胞疗法的临床价值;三、构建整合临床、病理及分子标志物的综合预后模型,为个性化治疗方案的制定提供科学依据;四、强化多学科协作,整合手术、放疗、化疗及靶向治疗等手段,全方位优化EES患者的治疗效果,提升其生存率与生活质量。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Bernstein, M., Kovar, H., Paulussen, M., Randall, R.L., Schuck, A., Teot, L.A., et al. (2006) Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *The Oncologist*, **11**, 503-519. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-5-503>
- [2] Balamuth, N.J. and Womer, R.B. (2010) Ewing's Sarcoma. *The Lancet Oncology*, **11**, 184-192. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70286-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70286-4)
- [3] Delattre, O., Zucman, J., Melot, T., Garau, X.S., Zucker, J., Lenoir, G.M., et al. (1994) The Ewing Family of Tumors—A Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts. *New England Journal of Medicine*, **331**, 294-299. <https://doi.org/10.1056/nejm199408043310503>
- [4] Tefft, M., Vawter, G.F. and Mitus, A. (1969) Paravertebral “Round Cell” Tumors in Children. *Radiology*, **92**, 1501-1509. <https://doi.org/10.1148/92.7.1501>
- [5] Jiang, S., Wang, G., Chen, J. and Dong, Y. (2018) Comparison of Clinical Features and Outcomes in Patients with Extraskelatal vs Skeletal Ewing Sarcoma: An SEER Database Analysis of 3,178 Cases. *Cancer Management and Research*, **10**, 6227-6236. <https://doi.org/10.2147/cmar.s178979>

- [6] Jo, V.Y. and Doyle, L.A. (2016) Refinements in Sarcoma Classification in the Current 2013 World Health Organization *Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **25**, 621-643. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.05.001>
- [7] Ferrari, S. and Palmerini, E. (2007) Adjuvant and Neoadjuvant Combination Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma. *Current Opinion in Oncology*, **19**, 341-346. <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e328122d73f>
- [8] Zegeye, A.M., Alemayehu, B.T., Worku, D.T., Abera, K.A., Abera, S.A. and Alemu, B.A. (2023) Extraskelatal Ewing's Sarcoma of the Thigh with Lung and Bone Metastasis: Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **112**, Article 108919. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108919>
- [9] Gerth, H.U., Juergens, K.U., Dirksen, U., Gerss, J., Schober, O. and Franzius, C. (2007) Significant Benefit of Multimodal Imaging: PET/CT Compared with PET Alone in Staging and Follow-Up of Patients with Ewing Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, **48**, 1932-1939. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045286>
- [10] Kang, M.S., Yoon, H.K., Choi, J.B. and Eum, J.W. (2005) Extraskelatal Ewing's Sarcoma of the Hard Palate. *Journal of Korean Medical Science*, **20**, 687-690. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.4.687>
- [11] Downing, J.R., Head, D.R., Parham, D.M., *et al.* (1993) Detection of the (11;22)(q24;q12) Translocation of Ewing's Sarcoma and Peripheral Neuroectodermal Tumor by Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction. *The American journal of pathology*, **143**, 1294-1300
- [12] 吕丹, 刘世喜, 余蓉, 黄石, 杨慧. 口咽部尤文氏肉瘤的诊断与治疗(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.
- [13] Xiao, F. and Wang, W. (2025) Development and Verification of Prognostic Nomogram for Extraskelatal Ewing's Sarcoma Based on the SEER Database. *Heliyon*, **11**, e40854. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40854>
- [14] Ahmad, R., Mayol, B.R., Davis, M. and Rougraff, B.T. (1999) Extraskelatal Ewing's Sarcoma. *Cancer*, **85**, 725-731. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990201\)85:3<725::aid-cnrc23>3.3.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<725::aid-cnrc23>3.3.co;2-u)
- [15] Mukhopadhyay, P., Gairola, M., Sharma, M., Thulkar, S., Julka, P. and Rath, G. (2001) Primary Spinal Epidural Extrasosseous Ewing's Sarcoma: Report of Five Cases and Literature Review. *Australasian Radiology*, **45**, 372-379. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2001.00942.x>
- [16] 郭卫, 汤小东, 唐顺, 杨毅. 三氧化二砷联合化疗治疗III期成骨肉瘤、尤文肉瘤的初步报告[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(12): 805-808.
- [17] Livellara, V., Bergamaschi, L., Puma, N., Chiaravalli, S., Podda, M., Casanova, M., *et al.* (2021) Extrasosseous Ewing Sarcoma in Children and Adolescents: A Retrospective Series from a Referral Pediatric Oncology Center. *Pediatric Blood & Cancer*, **69**, e29512. <https://doi.org/10.1002/pbc.29512>
- [18] Škubník, J., Pavlíčková, V.S., Ruml, T. and Rimpelová, S. (2021) Vincristine in Combination Therapy of Cancer: Emerging Trends in Clinics. *Biology*, **10**, Article 849. <https://doi.org/10.3390/biology10090849>
- [19] Emadi, A., Jones, R.J. and Brodsky, R.A. (2009) Cyclophosphamide and Cancer: Golden Anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **6**, 638-647. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.146>
- [20] Averbuch, S.D., Steakley, C.S., Young, R.C., Gelmann, E.P., Goldstein, D.S., Stull, R., *et al.* (1988) Malignant Pheochromocytoma: Effective Treatment with a Combination of Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine. *Annals of Internal Medicine*, **109**, 267-273. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-4-267>
- [21] 宋天亮, 马臻, 刘小龙, 陈昊. 手术联合分子靶向治疗盆腔骨外尤文肉瘤 1 例[J]. 湖北医药学院学报, 2020, 39(3): 284-286+200.
- [22] Ludwig, J.A. (2008) Ewing Sarcoma: Historical Perspectives, Current State-of-the-Art, and Opportunities for Targeted Therapy in the Future. *Current Opinion in Oncology*, **20**, 412-418. <https://doi.org/10.1097/cco.0b013e328303ba1d>
- [23] Duffaud, F., Blay, J., Le Cesne, A., Chevreau, C., Boudou-Rouquette, P., Kalbacher, E., *et al.* (2023) Regorafenib in Patients with Advanced Ewing Sarcoma: Results of a Non-Comparative, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Phase II Study. *British Journal of Cancer*, **129**, 1940-1948. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02413-9>
- [24] Attia, S., Bolejack, V., Ganjoo, K.N., George, S., Agulnik, M., Rushing, D., *et al.* (2022) A Phase ii Trial of Regorafenib in Patients with Advanced Ewing Sarcoma and Related Tumors of Soft Tissue and Bone: SARC024 Trial Results. *Cancer Medicine*, **12**, 1532-1539. <https://doi.org/10.1002/cam4.5044>
- [25] Jia, K., Cao, L., Yu, Y., Jing, D., Wu, W., Van Tine, B.A., *et al.* (2025) Signaling Pathways and Targeted Therapies in Ewing Sarcoma. *Pharmacology & Therapeutics*, **266**, Article 108765. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108765>
- [26] Casey, D.L., Lin, T. and Cheung, N.V. (2019) Exploiting Signaling Pathways and Immune Targets Beyond the Standard of Care for Ewing Sarcoma. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 537. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00537>
- [27] Pishas, K.I. and Lessnick, S.L. (2016) Recent Advances in Targeted Therapy for Ewing Sarcoma. *F1000Research*, **5**, Article 2077. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8631.1>

- [28] Zou, X., Tang, X., Qu, Z., Sun, Z., Ji, C., Li, Y., *et al.* (2022) Targeting the PDGF/PDGFR Signaling Pathway for Cancer Therapy: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **202**, 539-557.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.113>