

尤文肉瘤继发骨髓增生异常综合征继而急髓变1例

张琬, 周盼盼*

山东大学齐鲁医院儿科, 山东 济南

收稿日期: 2025年5月13日; 录用日期: 2025年6月6日; 发布日期: 2025年6月17日

摘要

目的: 探讨尤文肉瘤继发骨髓增生异常综合征继而急髓变的发病原因及诊治特点。方法: 报道1例尤文肉瘤继发骨髓增生异常综合征继而急髓变, 分析其临床特点及诊疗经过, 复习国内外相关文献。结果: 一名4岁10月男孩确诊左股骨尤文肉瘤, 结束化疗和放疗3年5月后又确诊骨髓增生异常综合征, 经过化疗和异基因造血干细胞移植后好转, 移植后1年3月后又确诊急性髓系白血病, 经过化疗和索拉非尼靶向治疗缓解后又早期复发, 拟行第二次造血干细胞移植。结论: 本患儿继发第二恶性肿瘤可能与化疗、放疗均有关, 最终患儿可能预后不佳。

关键词

尤文肉瘤, 骨髓增生异常综合征, 急性髓系白血病, 第二恶性肿瘤

A Case of Ewing Sarcoma Secondary to Myelodysplastic Syndrome Followed by Acute Myeloid Transformation

Wan Zhang, Panpan Zhou*

Department of Pediatrics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: May 13th, 2025; accepted: Jun. 6th, 2025; published: Jun. 17th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the pathogenesis, diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma with secondary myelodysplastic syndrome and then acute myeloid transformation. **Methods:** A case of Ewing

*通讯作者。

sarcoma secondary to myelodysplastic syndrome with acute myeloid transformation was reported, and its clinical features and diagnostic and therapeutic procedures were analyzed, and the relevant domestic and international literature was reviewed. Results: A 4-year-old boy was diagnosed with Ewing sarcoma of the left femur at the age of 10 months, and was diagnosed with myelodysplastic syndrome 3 years and 5 months after the end of chemotherapy and radiotherapy, and improved after chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, and then diagnosed with acute myeloid leukemia 1 year and 3 months after transplantation, and then relapsed at an early stage after remission from chemotherapy and sorafenib targeted therapy, and was proposed to undergo a second hematopoietic stem cell transplantation. Conclusion: The secondary second malignancy in this child may be related to chemotherapy and radiotherapy, and the final prognosis of the child may be poor.

Keywords

Ewing Sarcoma, Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, Second Malignancy

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

4岁10月男孩,因“左下肢疼痛1月余”于2018年7月8日就诊,疼痛程度逐渐加重,于外院行胸腹盆CT示肺内少许条索影,左股骨病变,考虑恶性骨肿瘤可能。超声示:左侧股骨干中上段骨肉瘤或尤文肉瘤。体征:左下肢触及一质硬10 cm × 4 cm × 4 cm肿块,有压痛,皮温稍高,左下肢肌力稍减退,余查体无异常。辅助检查:行左股骨穿刺活检术,免疫组化:CD99(+),Fli-1(+),Vimentin(+),S-100(-),Syn(+),NSE(-),CK(-),MyoD1(-),LCA(-),EMA(-),CD34血管(+),SATB2(-),Ki-67阳性率30%;FISH检查示EWSR-1阳性,见图1;穿刺病理回示:(左股骨)小细胞恶性肿瘤,结合免疫组化符合尤文肉瘤,见图2。排除禁忌,予以VDC/IE方案化疗。1个疗程化疗后左下肢近端肿块较前减小,大小约5 cm × 3 cm × 2 cm。4次化疗后行23次放射治疗。第7次化疗后左下肢未触及肿块。患儿2020年3月结疗,共化疗16次。

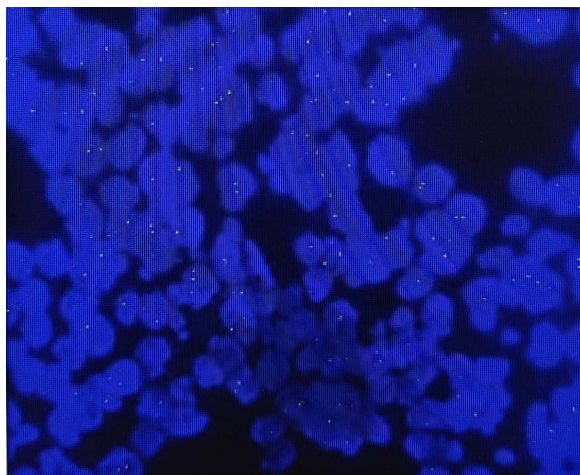


Figure 1. FISH examination of left femoral biopsy in July 2018: EWSR-1 was positive

图 1. 2018 年 7 月左股骨活检 FISH 检查: EWSR-1 阳性

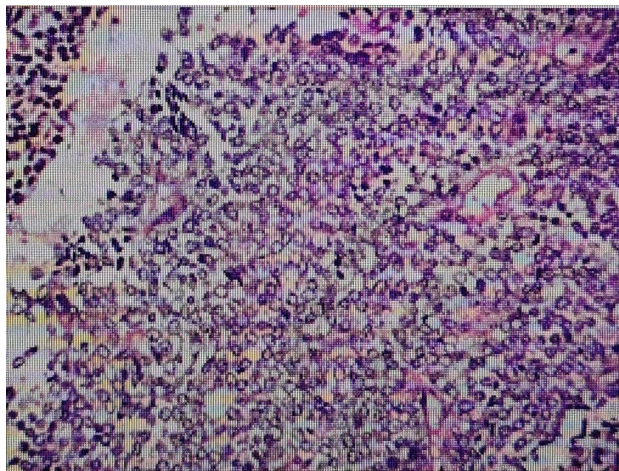


Figure 2. Left femur Pathology Gross description in July 2018: a pile of grayish-reddish-dark-red crushed tissue, total volume $4 \times 2.5 \times 1$ cm, taken in its entirety. Pathological diagnosis: (left femur) small cell malignant tumor, combined with immuno-histochemistry consistent with Ewing sarcoma

图 2. 2018 年 7 月左股骨病理大体描述: 灰红暗红碎组织一堆, 总体积 $4 \times 2.5 \times 1$ cm, 取全。病理诊断: (左股骨) 小细胞恶性肿瘤, 结合免疫组化符合尤文肉瘤

患儿 9 岁 11 月时, 因“发现全血细胞减少 1 月余”于 2023 年 8 月 7 日于我院就诊。外院查血常规示白细胞 $1.23 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $0.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 83 g/L, 血小板 $99 \times 10^9/L$ 。辅助检查: 骨髓活检: 骨髓增生活跃, 原始幼稚细胞略增多, 巨核细胞可见病态造血。2023.8.8 骨髓细胞学: 原始细胞 12%, 少数幼红可见轻度核畸形, 巨核细胞 7 个, 形态学考虑儿童骨髓增生异常综合征(MDS)。骨髓免疫分型见 9.1% 异常髓系原始细胞, 有核红细胞比例明显增高, 粒细胞分化异常。全外显子基因检测: 18 号染色体短臂 18p11.32p11.23 疑似存在 7.41 Mb 拷贝数缺失。患儿确诊为 MDS, 排除禁忌, 给予 D-HAG 方案化疗(地西他滨 20 mg/m^2 d1-5 + 高三尖杉酯碱 3 mg/m^2 d1~5 + 阿糖胞苷 10 mg/m^2 q12h d1~8 + 瑞白 $5 \mu\text{g/kg}$ d1~8)。2023.10 月行造血干细胞移植(HSCT), 中性粒细胞及血小板均植活, 后复查血常规无异常。

患儿 11 岁 4 月时, 因“双下肢疼痛 3 月余”于 2025 年 1 月 23 日入院。下肢 MRI: 双侧股骨下端、胫骨、腓骨、骺骨及双足诸骨骨质多发异常信号, 较上次病变明显增多增大。为排除尤文肉瘤复发完善左胫骨穿刺, 病理未见残存肿瘤细胞。后血常规示白细胞 $24.53 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $5.05 \times 10^9/L$, 单核细胞计数 $13.2 \times 10^9/L$, 血红蛋白 148 g/L, 血小板 $67 \times 10^9/L$ 。骨髓细胞学: 原幼单核细胞 72%, 考虑急性髓系白血病(AML) M5, 免疫分型示符合异常髓系原始细胞表型(非 M3), 不排除 AML-M4/M5 细胞表型。骨髓全外显子测序示 WT1、FLT3 突变与 AML 明确相关, SF3B1 突变与 AML 可能相关, 如图 3; 融合基因示 FLT3-ITD 突变等位基因比值 0.79; 染色体核型 46,XY,t(9;11)(p22;q23),r(18)[8]/47,sl,+6[1]/48,sdl,+10[1]。临床诊断为 MDS 转化为 AML, 入院后白细胞数迅速上升, 给予阿糖胞苷 + 维奈克拉减积治疗, 白细胞数正常后给予 VAC 方案化疗(维奈克拉 120 mg/m^2 d1, 240 mg/m^2 d2~28; 阿扎胞苷 75 mg/m^2 , d1~7; 克拉屈滨 5 mg/m^2 , d8~12), 口服索拉非尼, 治疗缓解后又早期复发, 拟行第二次造血干细胞移植。

2. 讨论

尤文肉瘤是一种侵袭性骨和软组织肿瘤, 男性比女性发病率更高(男性病例与女性病例的比例为 1.6: 1.0), 主要发生于儿童和年轻成人, 尤文肉瘤约占儿童肿瘤的 2%, 是儿童中第二常见的骨肿瘤, 最常累及骨盆和近端长骨, 该病例即发生在左股骨[1]。传统的治疗方法包括新辅助和辅助化疗, 联合手术治疗和(或)放疗, 明显提高了局限性尤文肉瘤患者的长期生存率, 局限性尤文肉瘤患者 3 年 EFS 为 75%~80%, 3 年 OS 为 85%, 5 年总生存率超过 70% [2] [3]。

血液肿瘤相关基因的变异检测结果						
检测内容	变异评级 ^[1]	变异信息		临床意义		
融合基因		未检出相关融合基因				
基因变异	1 级	WT1 NM_024426.6	Exon7 c.1156_1159dup p.A387Vfs*4	该突变与AML明确相关。		
		FLT3 NM_004119.3	Exon14 FLT3-ITD -	该突变与AML明确相关。		
		FLT3 NM_004119.3	Exon14 FLT3-ITD -	该突变与AML明确相关。		
	2 级	SF3B1 NM_012433.4	Exon18 c.2584G>A p.E862K	该突变与AML可能相关。		
	3 级	见“附录二 受检者变异检测结果汇总”				
拷贝数变异	Tier1	未检出相关拷贝数变异				
	Tier2	未检出相关拷贝数变异				
	Tier3	见“附录二 受检者变异检测结果汇总”				
染色体数目异常 ^[2]		染色体数目共 47 条		暂无		
血液肿瘤易感相关基因的变异检测结果						
基因	变异信息	基因型			OMIM 表型 ^[3]	ACMG 分类 ^[4]
		受检者	父亲	母亲		
其他变异		见“附录二 受检者变异检测结果汇总”				
血液肿瘤靶向用药提示汇总						
基因变异		靶向药		药物响应	证据等级 ^[5]	
FLT3 NM_004119.3:exon14:FLT3-ITD		吉瑞替尼		可能敏感	A级	
FLT3 NM_004119.3:exon14:FLT3-ITD		米哚妥林		可能敏感	A级	
FLT3 NM_004119.3:exon14:FLT3-ITD		索拉非尼		可能敏感	A级	
FLT3 NM_004119.3:exon14:FLT3-ITD		奎扎替尼		可能敏感	A级	
血液肿瘤化疗药物用药提示						

Figure 3. (Bone Marrow) Whole exome sequencing of hematologic tumors
图 3. (骨髓)血液肿瘤全外显子测序

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组以骨髓造血干细胞不能成熟为正常功能血细胞为特征的肿瘤。MDS 以外周血细胞数量减少、转化为急性髓系白血病风险增加、生存率降低为特征，5 年生存率约为 37% [4]。治疗相关骨髓增生异常和急性髓系白血病(t-MDS/AML)在一般人群中的年发病率为 0.62/10 万[5]，不同实体瘤治疗后的继发风险存在显著异质性。研究表明，骨关节恶性肿瘤患者 t-MDS/AML 的 10 年累积发生率可达 1.67% [6]。非综合征型嗜铬细胞瘤和副神经节瘤患者也比第一次发生恶性肿瘤的普通人群有更高的其他恶性肿瘤发病率[7]。

放化疗后继发 MDS 和急性白血病(AL)的发病率呈上升趋势, 治疗相关的白血病(骨髓增生异常和急性髓系白血病 t-MDS/AML)是传统放化疗治疗多种原发性恶性肿瘤的并发症, 大多数第二恶性肿瘤发生在霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、卵巢癌和乳腺癌患者中, 软组织肉瘤联合放化疗后继发 MDS 和急性髓系白血病也已有报道[8]。既往因其他恶性肿瘤接受过化疗或放疗是 MDS 发病的危险因素, 尤其当化疗方案中包括烷化剂、拓扑异构酶 II 抑制剂时, 而该患儿诊断尤文肉瘤治疗时的环磷酰胺、异环磷酰胺均属于烷化剂, 依托泊苷属于拓扑异构酶 II 抑制剂, 故而该患儿在治疗尤文肉瘤期间的环磷酰胺、异环磷酰胺、依托泊苷和放射治疗均成为之后 MDS 发病的危险因素。发生 t-MDS/AML 的中位时间为 3~5 年, 10 年后发生 t-MDS/AML 的风险明显降低, 该患儿在尤文肉瘤治疗结束后 3 年 5 月发生 MDS, 此病程也属于 t-MDS/AML 的常见中位时间。与常规治疗相比, HSCT 后 t-MDS/AML 的危险度更高, 潜伏期更短, 该患儿诊断 MDS 后进行了造血干细胞移植, 可能增加了 AML 发生的危险度。采用常规疗法治疗 t-MDS/AML 的预后均较差, 中位生存期为 6 个月, 由于对常规化疗反应不佳, 建议行异基因造血干细胞移植[9]。t-MDS/AML 的治疗已从单一化疗进入靶向-免疫联合治疗时代, 未来需结合动态基因组监测、表观调控干预及移植后免疫重建管理进一步改善预后。

肿瘤易感性分为遗传性易感性和获得性易感性两大类, 胚系突变可遗传, 体系突变则发生在后天, 一般不能遗传, 但可以影响肿瘤的发生和进展。一项国际多中心研究发现 55 例存在致病性和疑似致病性基因变异的儿童肿瘤患者中有 30 例(54.5%)出现第二肿瘤, 其中 22 例与肿瘤易感性有关[10]。本案例患儿在发现 MDS 后完善全外显子基因检测 18 号染色体长臂 18q22.1q23 缺失相关的临床表型未有体现, 无相关基因突变, 说明尤文肉瘤和 MDS 的发生与遗传易感性无关, 在 MDS 转化成 AML 时, 基因检测示 WT1 基因、FLT3 基因突变, 放化疗、HSCT 中的清髓性预处理及免疫抑制可能是其主要致突变因素, 这些因素通过直接 DNA 损伤、选择性克隆扩增或抑制修复机制等途径驱动基因异常。WT1 基因 c.1156_1159dup (p.A387Vfs*4)变异, 为移码突变, 预测通过截短蛋白或无义介导的 mRNA 衰变影响正常蛋白质功能, WT1 基因已有报道为原癌基因和抑癌基因, 影响泌尿生殖系统发育, 参与急性髓性和淋巴细胞白血病的发生, 大多数研究发现其与 AML 预后不良相关[11] [12], 少数报道对 AML 预后无影响[13]。FLT3 为原癌基因, 激活突变后可能导致肿瘤发生, FLT3 常见突变有 FLT3-TKD (酪氨酸激酶结构域突变)和 FLT3-ITD (内部串联重复), 该患儿发生了 FLT3-ITD 突变, 索拉非尼、米哚妥林、吉瑞替尼、奎扎替尼已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于 FLT3 基因突变的 AML 患者, 给予本例患儿口服索拉非尼靶向 FLT3 治疗, 有随机对照研究发现索拉非尼维持治疗可改善 FLT3-ITD 型急性髓系白血病患者造血干细胞移植后的结局[14]。SF3B1 基因也为原癌基因, 在中国 AML 患者中比较罕见[15], 该患儿 SF3B1 基因 c.2584G>A (p.E862K)变异, 为错义突变, NCCN 指南提出 AML 患者发生 SF3B1 突变后预后差, 危险度升级成高危, 但在其他预后良好的 AML 亚型中不作为预后差的标志[16]。WT1 基因为原癌基因和抑癌基因, FLT3 为原癌基因, 尚无报道与尤文肉瘤的发病相关, 且 WT1 和 FLT3 基因突变为 AML 时才发生的体系突变, 与尤文肉瘤在发病时间上亦无相关。

该患儿在 AML 阶段治疗后早期复发, 说明可能已经存在耐药克隆, 既往多次高强度治疗导致骨髓微环境损伤, 也影响正常造血干细胞的再生能力。二次移植的挑战包括预处理方案选择限制、供体匹配度、移植物来源以及患者当前的身体状况, 既往治疗可能已经导致器官损伤, 同时影响二次移植的耐受性和成功率。这些因素相互作用, 导致治疗反应差。

本例患儿首先确诊左股骨尤文肉瘤, 结束化疗和放疗 3 年余后又确诊 MDS, 经过化疗和异基因造血干细胞移植后好转, 移植后 1 年 3 月后又确诊 AML, 考虑本患儿继发第二恶性肿瘤可能与化疗、放疗有关。尤文肉瘤可以继发骨肉瘤、急性白血病、小细胞肺癌、黑色素瘤等第二恶性肿瘤, 但目前中英文文献未见尤文肉瘤继发 MDS、尤文肉瘤继发 MDS 转化为 AML 的病例报道, 本病例具有罕见性、复

杂性, 希望通过该病例诊治经验以及文献复习讨论, 提供对该类病例的了解和认识。

致 谢

作者谨对患儿及其法定监护人在本案例资料采集过程中的充分配合致以诚挚感谢, 他们的理解与支持为医学经验总结提供了重要基础。

声 明

该病例报道已获得医院伦理委员会批准和病人的知情同意。

参考文献

- [1] Riggi, N., Suvà, M.L. and Stamenkovic, I. (2021) Ewing's Sarcoma. *New England Journal of Medicine*, **384**, 154-164. <https://doi.org/10.1056/nejmra2028910>
- [2] Lin, Z., Wu, Z. and Luo, W. (2021) A Novel Treatment for Ewing's Sarcoma: Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 707211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.707211>
- [3] Zarghooni, K., Bratke, G., Landgraf, P., Simon, T., Maintz, D. and Eysel, P. (2023) The Diagnosis and Treatment of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents. *Deutsches Ärzteblatt International*, **120**, 405-412. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0079>
- [4] Sekeres, M.A. and Taylor, J. (2022) Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA*, **328**, 872-880. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14578>
- [5] McNerney, M.E., Godley, L.A. and Le Beau, M.M. (2017) Therapy-Related Myeloid Neoplasms: When Genetics and Environment Collide. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 513-527. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.60>
- [6] Morton, L.M., Dore, G.M., Schonfeld, S.J., Linet, M.S., Sigel, B.S., Lam, C.J.K., et al. (2019) Association of Chemotherapy for Solid Tumors with Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. *JAMA Oncology*, **5**, 318-325. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5625>
- [7] Canu, L., Puglisi, S., Berchialla, P., De Filipo, G., Brignardello, F., Schiavi, F., et al. (2021) A Multicenter Epidemiological Study on Second Malignancy in Non-Syndromic Pheochromocytoma/paraganglioma Patients in Italy. *Cancers*, **13**, Article No. 5831. <https://doi.org/10.3390/cancers13225831>
- [8] De Graeff, A., Vendrik, C.P. and Pinedo, H.M. (1989) Myelodysplastic Syndrome and Acute Leukaemia Following Treatment of Soft Tissue Sarcoma. *The Netherlands Journal of Medicine*, **34**, 251-257.
- [9] Bhatia, S. (2013) Therapy-Related Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukemia. *Seminars in Oncology*, **40**, 666-675. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.013>
- [10] Goudie, C., Witkowski, L., Cullinan, N., Reichman, L., Schiller, I., Tachdjian, M., et al. (2021) Performance of the McGill Interactive Pediatric Oncogenetic Guidelines for Identifying Cancer Predisposition Syndromes. *JAMA Oncology*, **7**, 1806-1814. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4536>
- [11] Sargas, C., Ayala, R., Larráyoz, M.J., Chillón, M.C., Carrillo-Cruz, E., Bilbao-Sieyro, C., et al. (2023) Molecular Landscape and Validation of New Genomic Classification in 2668 Adult AML Patients: Real Life Data from the PETHEMA Registry. *Cancers*, **15**, Article No. 438. <https://doi.org/10.3390/cancers15020438>
- [12] Niktoreh, N., Walter, C., Zimmermann, M., von Neuhoff, C., von Neuhoff, N., Rasche, M., et al. (2019) Mutated WT1, FLT3-ITD, and NUP98-NSD1 Fusion in Various Combinations Define a Poor Prognostic Group in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Oncology*, **2019**, Article ID: 1609128. <https://doi.org/10.1155/2019/1609128>
- [13] Koczkodaj, D., Zmorzyński, S., Grygalewicz, B., Pieńkowska-Grela, B., Styk, W., Popek-Marciniak, S., et al. (2022) WT1 Gene Mutations, Rs16754 Variant, and WT1 Overexpression as Prognostic Factors in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 1873. <https://doi.org/10.3390/jcm11071873>
- [14] Loo, S., Roberts, A.W., Anstee, N.S., Kennedy, G.A., He, S., Schwarzer, A.P., et al. (2023) Sorafenib plus Intensive Chemotherapy in Newly Diagnosed *flt3*-ITD AML: A Randomized, Placebo-Controlled Study by the ALLG. *Blood*, **142**, 1960-1971. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020301>
- [15] Yang, J., Qian, J., Yao, D., Qian, S., Qian, W., Lin, J., et al. (2013) SF3B1 Mutation Is a Rare Event in Chinese Patients with Acute and Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Biochemistry*, **46**, 701-703. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.01.023>
- [16] Pollyea, D.A., Altman, J.K., Assi, R., Bixby, D., Fathi, A.T., Foran, J.M., et al. (2023) Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **21**, 503-513. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0025>