

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220415.0941.004.html\(2022-04-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20220415.0941.004.html(2022-04-16))

CIC 基因突变纵隔尤文样肉瘤伴多发骨转移

1 例报道并文献复习*

代贺阳^{1,2},张丽霞²,徐晓飞^{2,3},陈凌云^{2,3},薛姣姣^{2,3},李庆霞^{2,4△}

(1. 华北理工大学研究生院,河北唐山 063210;2. 河北省人民医院肿瘤四科,石家庄 050051;
3. 河北医科大学研究生院,石家庄 050051;4. 河北医科大学,石家庄 050051)

[摘要] **目的** 通过对 1 例 Capicua 转录抑制因子(CIC)基因突变纵隔尤文样肉瘤伴多发骨转移病例进行分析,总结该疾病的临床特点和相关诊疗方案,以提高对该疾病的认识。**方法** 对 1 例诊断为 CIC 基因突变纵隔尤文样肉瘤伴多发骨转移患者的临床资料及相关文献进行回顾性分析。**结果** 患者后期出现低蛋白血症、电解质紊乱,突发心搏骤停,抢救无效死亡。**结论** 早期、个体化治疗该类患者是非常必要的。
[关键词] 尤文样肉瘤;纵隔;Capicua 转录抑制因子基因;突变;骨转移;程序性死亡配体-1;病例报道
[中图法分类号] R734.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2976-03

CIC gene mutation mediastinal Ewing-like sarcoma with multiple bone metastases: a case report and literature review*

DAI Heyang^{1,2},ZHANG Lixia²,XU Xiaofei^{2,3},CHEN Lingyun^{2,3},
XUE Jiaojiao^{2,3},LI Qingxia^{2,4△}

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Fourth Department of Oncology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 4. Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[Abstract] **Objective** A case of Capicua transcriptional repressor (CIC) gene mutation mediastinal Ewing-like sarcoma with multiple bone metastases was analyzed, and the clinical characteristics and related diagnosis and treatment scheme of the disease were summarized, to improve the understanding of this disease. **Methods** The clinical data and related literatures of the patient diagnosed with CIC gene mutation mediastinal Ewing-like sarcoma with multiple bone metastases were retrospectively analyzed. **Results** The patient later developed hypoproteinemia, electrolyte disorder, sudden cardiac arrest, rescue failed and died. **Conclusion** It is necessary to treat these patients individually and early.
[Key words] Ewing-like sarcoma; mediastinum; Capicua transcriptional repressor gene; mutation; bone metastasis; programmed death ligand-1; case report

尤文样肉瘤在形态和分子上代表了一组不同类型的病变,在形态上与经典尤文肉瘤(Ewing's sarcoma, ES)相似,免疫表型与 ES 有部分重叠,但缺乏 ES 典型的分子特征,即 EWSR1-ETS 融合^[1]。笔者总结了 1 例晚期 Capicua 转录抑制因子(Capicua transcriptional repressor, CIC)基因突变纵隔尤文样肉瘤伴多发骨转移患者资料,现报道如下。

1 临床资料

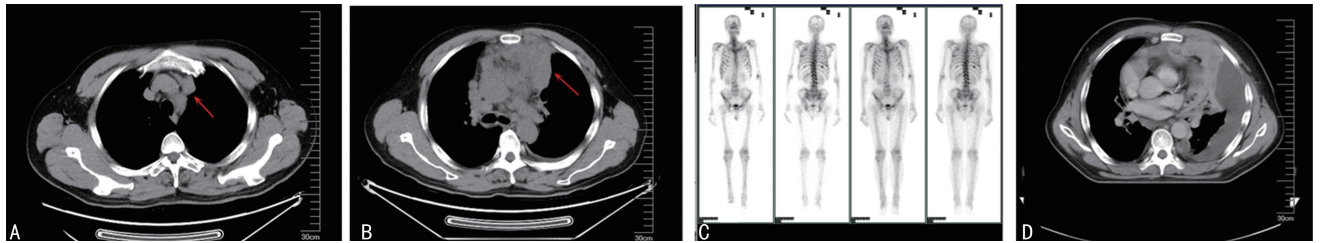
患者,男,58 岁,因“发现左侧胸壁肿物伴喘憋 1

周”于 2020 年 11 月 25 日入院。入院前 1 周患者偶然发现左侧胸壁一核桃大小包块,无压痛,无皮温改变,伴喘憋,活动后加重,影响睡眠,左侧卧位可缓解。既往甲状腺癌手术史 4 次,术后病理:甲状腺乳头状癌。查体:左侧胸壁可见约 6 cm×5 cm 肿物,质硬,光滑,边界欠清,活动度差。辅助检查:胸部 CT(2020 年 11 月 23 日)示:前中上纵隔软组织团块影(图 1B),较前增大(2020 年 3 月 16 日,图 1A),考虑恶性占位。双肺多发转移。纵隔内多发肿大淋巴结,考虑转移。胸

* 基金项目:河北省引进留学人员资助项目(CY201704)。 作者简介:代贺阳(1992—),在读硕士研究生,主要从事肿瘤热疗联合治疗研究。 △ 通信作者, E-mail:liqingxia@hebm. edu. cn。

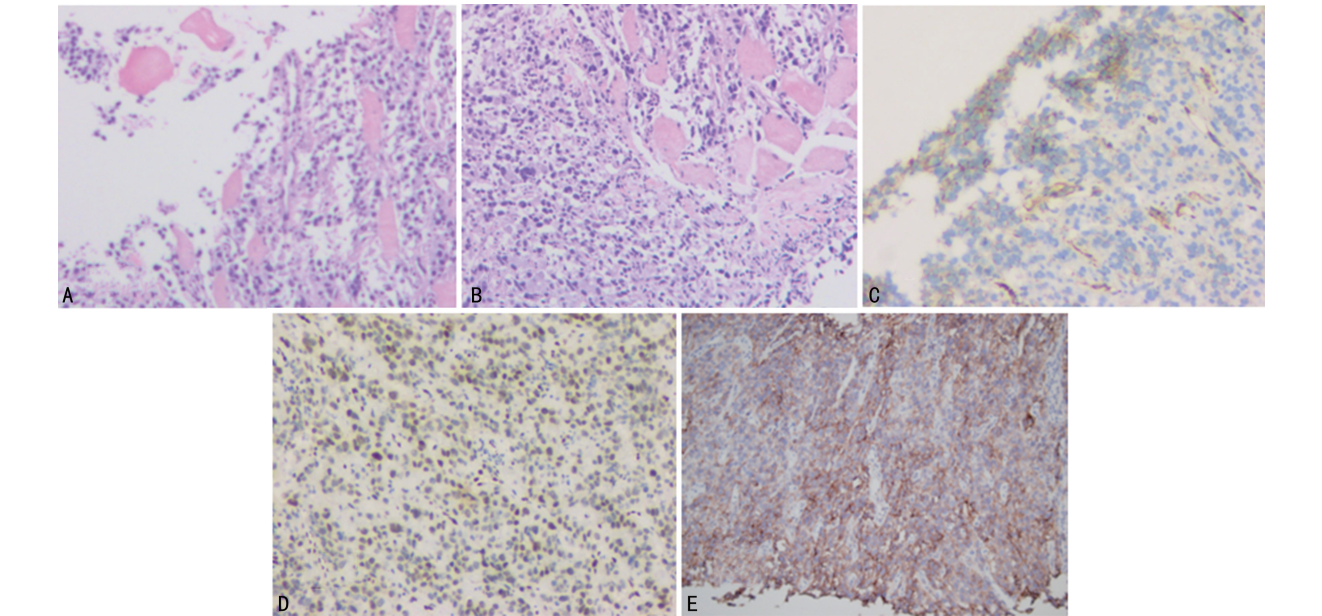
骨、双侧肋骨、胸腰椎椎体及附件多发类圆形稍高密度影。骨扫描(2020年11月23日,图1C):多发骨转移。胸部定位CT(2020年11月30日,图1D)示:双肺多发转移,前中上纵隔软组织团块影,较前增大。患者病情进展迅速,行1次放疗后因不能平卧停止。穿刺组织(胸壁肿物)病理(图2A、B)示:恶性肿瘤。免疫组织化学染色(图2C、D):CK Pan(+), Vimentin(+), TTF-1(-), Tg(-), Oct3/4, CD30(-), CK7(散在少量细胞+), Ki-67(活跃区40%+), LCA(-), CD117(-), S100(个别+), HMB45(-), CgA(-), Syn(-), CD56(+), CR(-), CD34(血管+), Desmin(-), Actin(-), CD99(灶状+), FLI-1(+), WT-1(+), CCNB3(-), CEA(-)。小圆细胞恶性肿瘤,结合免疫组织化学染色考虑尤文样肉瘤。多次送胸腔积液病理,查见异型细胞,未见癌细胞。为控制胸腔积液,于2020年12月9日和14日行左侧胸腔注

入重组人血管内皮抑制素注射液90 mg联合顺铂40 mg治疗。结合指南推荐及患者情况,于12月10日和17日行长春新碱1 mg(第1、8天)联合多柔比星脂质体40 mg的全身化疗。胸壁肿物基因检测结果(臻和科技):BRAFp. v600E突变,CIC p. E57K突变。免疫治疗预测评估相关监测结果汇总:程序性死亡配体-1(PD-L1)蛋白表达检测(图2E):石蜡切片TPS95% CPS:95. 微卫星稳定型。肿瘤突变负荷检测结果(TMB):石蜡切片6.85个突变/Mb。人类白细胞抗原(HLA)-I类分子基因型结果:HLA-I(A、B、C)杂合。2020年12月27日复查胸部CT提示病情进展且胸腔积液难以控制。结合基因检测报告于2021年1月2日给予卡瑞利珠单抗200 mg免疫治疗。患者后期出现低蛋白血症、电解质紊乱。2021年1月10日患者突发心搏骤停,抢救无效死亡。



A:前中上纵隔软组织团块影(2020年3月16日);B:前中上纵隔软组织团块影增大(2020年11月23日);C:骨扫描显示多发骨转移(2020年11月23日);D:双肺多发转移,前中上纵隔软组织团块影,较前增大(2020年11月30日)。

图1 患者影像学检查



A、B:胸壁肿物活检(HE,100×);C:CD99(灶状+)免疫组织化学染色(100×);D:FLI-1(+)免疫组织化学染色(100×);E:PD-L1石蜡切片(200×)。

图2 胸壁肿物病理检查

2 讨论

ES是第1个被发现具有特征性染色体异位的肉瘤。分子学检测大部分存在EWSR1与ETS家族基因的融合,少部分存在FUS与ETS家族基因的融

合^[2]。尤文样肉瘤包括 4 种主要病理分型: CIC 重排肉瘤 (CIC-rearranged round cell sarcomas, CRS)、BCOR 重排肉瘤、EWSR1 与非 ETS 家族基因重排的肉瘤和未分化小圆细胞肉瘤。BCOR 重排肉瘤比 CRS 预后好^[3]。CRS 以反复出现的 CIC 基因重排为特征^[2]。CRS 比经典 ES 更具侵袭性, 系统治疗的效果更差^[1]。BRÇÎÇ 等^[4]证实 CRS 通常出现在骨外部位, 随着转移 (主要是肺和脑) 的发生, 预后不良。BCOR 重排肉瘤的患病率为所有未分化/未分类肉瘤的 4%~14%^[5]。BCOR-CCNB3 融合阳性肉瘤是尤文氏肉瘤家族 (Ewing's sarcoma family of tumors, ESFT) 中最常见的成员^[3]。BCOR-CCNB3 肉瘤更常累及骨盆、下肢和椎旁区, 内脏位置极其罕见^[6]。

ES 诊断是基于免疫组织化学和分子遗传分析。免疫组织化学染色有助于把 ES/原始神经外胚层肿瘤 (primitive neuroectodermal tumor, PNET) 从其他类型的小圆肿瘤细胞中鉴别出来^[7]。ESFT 具有特殊的染色体易位, EWS 基因和编码 ETS 转录因子家族成员的基因融合。ES 的染色体分析显示 t(11;22)(q24;q12) 易位在 85% 的病例中产生 EWS-FLI1 融合蛋白, 在 15% 的病例中通过 t(21;22)(q22;q12) 易位形成 EWS-ERG 融合蛋白^[8]。GUPTA 等^[9]认为 CD99 和 FLI-1 标记物对 ES 的诊断具有较高灵敏度, 但缺乏特异性。CRS 和 ES 在免疫组织化学上均为 CD99 阳性。CRS 通常显示 CD99 为弥漫性染色, 而不是强染色。此外, CRS 通常表达 ETV4 和 WT-1、ERG 和 FLI, 而 ES 表达 NKX2-2.6^[10]。该患者免疫组织化学染色提示小圆细胞肉瘤, 符合尤文样肉瘤且存在 CIC 基因突变。

ES 主要发生于青少年和儿童, 在所有软组织肉瘤患者中占比 <1%, 主要累及 (约 80% 病例) 长骨干骺端^[11], 骨转移可反映原发肿瘤的进展状态, 出现骨转移、恶性胸腔积液常提示疾病已进入晚期。JIANG 等^[12]研究指出骨外 ES 相对于骨 ES 具有更强的侵袭能力, 发生转移的骨外 ES 患者的 5 年生存率和整体生存率分别为 24.70% 和 26.18%, 而转移性骨 ES 患者的 5 年生存率和整体生存率分别为 31.40% 和 32.47%。最近的研究表明, 结合手术切除、大剂量化疗药物应用和高剂量放射治疗, 骨外 ES 长期存活率已经增加至 30%~40%^[13-14]。局部手术联合化疗 (长春新碱、阿霉素、环磷酰胺、异环磷酰胺、依托泊苷) 被认为是治疗任何部位 ES 的最佳方案。该患者治疗效果不佳的原因可能为: (1) 患者就诊时已是肿瘤晚期, 失去手术及放疗机会, 且肿瘤恶性程度高, 病情进展迅速, 没有足够的时间接受治疗, 治疗疗程不够; (2) 经典的 ES 化疗、胸腔注药及根据基因检测报告给予免疫治疗, 这种治疗方案不适合该患者; (3) 电解质紊

乱引起心搏骤停。

综上所述, 本病例为 CIC 基因突变的纵隔尤文样肉瘤且 PD-L1 高表达。目前还没有基于分子的靶向治疗或癌症免疫治疗用于治疗 CIC 基因突变肉瘤的报道, 细胞毒性药物的化疗仍然普遍使用^[15], 最佳治疗方案尚不明确。该病在成人患者中罕见, 但应该被考虑为纵隔占位的鉴别诊断。了解这种罕见的骨外 ES/PNET 实体瘤、特征性的影像学表现和免疫组织化学特征, 可以帮助临床医生对这种高度恶性的肿瘤进行正确的诊断和更好的治疗。目前, 尤文样肉瘤治疗参照 ESFT 临床循证诊疗指南, 并未对其进行更详细的分类说明, 治疗效果不理想。因此, 在今后临床工作中, 需要为患者制订更为个体化的治疗方案, 以达到延长患者的生存期的目的。

参考文献

- [1] SBARAGLIA M, RIGHI A, GAMBAROTTI M, et al. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors[J]. Virchows Arch, 2020, 476(1): 109-119.
- [2] 魏雪静, 程鸣, 李锋. 尤文肉瘤及尤文样肉瘤临床病理学研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(15): 803-808.
- [3] SIRISENA U D N, RAJAKULASINGAM R, SAIFUDDIN A. Imaging of bone and soft tissue BCOR-rearranged sarcoma[J]. Skeletal Radiol, 2021, 50(7): 1291-1301.
- [4] BRÇÎÇ I, BRODOWICZ T, CERRONI L, et al. Undifferentiated round cell sarcomas with CIC-DUX4 gene fusion: expanding the clinical spectrum[J]. Pathology, 2020, 52(2): 236-242.
- [5] RENIZ S, ANDERSON N D, LIGHT N, et al. Ewing-like sarcoma: an emerging family of round cell sarcomas[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 7999-8007.
- [6] KAO Y C, OWOSHO A A, SUNG Y S, et al. BCOR-CCNB3 fusion positive sarcomas: a clinicopathologic and molecular analysis of 36 cases with comparison to morphologic spectrum and clinical behavior of other round cell sarcomas[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42: 604-615.
- [7] GAJDZIS P, PIERRON G, KLJANIENKO J. Cytology of undifferentiated round-cell sarcomas of bone and soft tissue: ewing sarcoma or not Ewing sarcoma, that is the question[J]. Acta Cytol, 2021, 25: 1-12. (下转第 2983 页)

- 伍用瑞芬太尼对扁桃体腺样体手术患儿血流动力学和应激反应的影响[J]. 重庆医学, 2022, 51(1): 70-75.
- [6] 张丽娟, 李晨曦, 陈思宇, 等. 婴幼儿唇腭裂修补全麻术后运用右旋美托咪定预防患儿苏醒期躁动的效果研究[J]. 口腔医学, 2022, 42(2): 140-143, 148.
- [7] 陈志勇, 朱美华, 郑俊飞, 等. 七氟醚与地氟醚麻醉对成人骨科患者苏醒期躁动影响的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(3): 256-259.
- [8] 操金华, 陈绪清, 郑志刚, 等. 腺样体大小对儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征影响的研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4418-4420.
- [9] KATHRYN K Z, DANIEL M S, STEPHEN P, et al. Evaluation of atipamezole as a treatment for dexmedetomidine-induced cardiovascular depression in anesthetized cats[J]. Am J Vet Res, 2019, 80(5): 455-460.
- [10] 袁振武, 杨昌明, 王龙. Dex 用于小儿麻醉对血流动力学及对苏醒期躁动和术后疼痛的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(7): 94-97, 106.
- [11] DEONNE A D, HEIDI L B, KAMRAN Y, et al. Dexmedetomidine use in a tertiary care NICU: a descriptive study[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(5): 464-470.
- [12] 岑瑞祥, 赵凯, 万浪, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征导致脑干损伤的颈性前庭诱发肌源性电位评估[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(12): 683-686.
- [13] 陈业荣, 黄杰, 罗志翠, 等. 小儿鼾症手术前后血浆生物标志物的变化及临床意义[J]. 中国医药科学, 2018, 8(6): 245-247.
- [14] 张红涛, 何中壹, 刘玲玲, 等. 右美托咪定对创伤性颅脑损伤小鼠肠道屏障功能的影响及 Nrf2/HO-1 信号通路在其中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(1): 111-115.
- [15] 吕景淑, 贾莉莉, 孙英, 等. SIRT3/FOXO3 α 信号通路在右美托咪定减轻小鼠肝缺血再灌注致肾损伤中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(7): 821-824.
- [16] 张琳, 张加强, 孟凡民, 等. Dex 对脓毒症大鼠肺损伤时 HMGB1/TLRs 信号通路的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(2): 238-241.

(收稿日期: 2021-11-20 修回日期: 2022-04-20)

(上接第 2978 页)

- [8] HESLA A C, PAPAKONSTANTINO A, TSA GKOZIS P. Current status of management and outcome for patients with Ewing sarcoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1202.
- [9] GUPTA D, CHATTERJEE T, TEWARI R, et al. Primary Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the lung[J]. Autops Case Rep, 2020, 10(3): e2020199.
- [10] SEDIGHIM S, BURKE J, SCHNEIDER D, et al. CIC-rearranged round cell (Ewing-like) sarcoma of the uterus: review of the literature[J]. Gynecol Oncol Rep, 2020, 33(8): 100592.
- [11] HAN L M, VANDENBUSSCHE C J, ABI LD TRUP M, et al. A review of effusion cytomorphology of small round cell tumors[J]. Acta Cytol, 2021, 2: 1-11.
- [12] JIANG S, WANG G, CHEN J, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskletal vs skeletal Ewing sarcoma: an SEER database analysis of 3 178 cases[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6227-6236.
- [13] CASALI PG, BIELACK S, ABECASSIS N, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv79-95.
- [14] GRONCHI A, MIAH A B, DEI TOS A P, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2021, 32(11): 1348-1365.
- [15] KIMBARA S, IMAMURA Y, KIYOTA N, et al. Secondary CIC-rearranged sarcoma responsive to chemotherapy regimens for Ewing sarcoma: a case report[J]. Mol Clin Oncol, 2021, 14(4): 68.

(收稿日期: 2021-11-25 修回日期: 2022-03-28)