

Askin 瘤临床诊治及预后分析

Clinical Diagnosis and Treatment of Askin Tumor and Analysis of Prognosis // LUO Bing-qing, KE Ming-yao, XIE Zhen-yu, et al.

罗炳清, 柯明耀, 谢臻瑜, 林连城, 张小玲

(厦门市第二医院, 厦门市呼吸中心, 福建 厦门 361021)

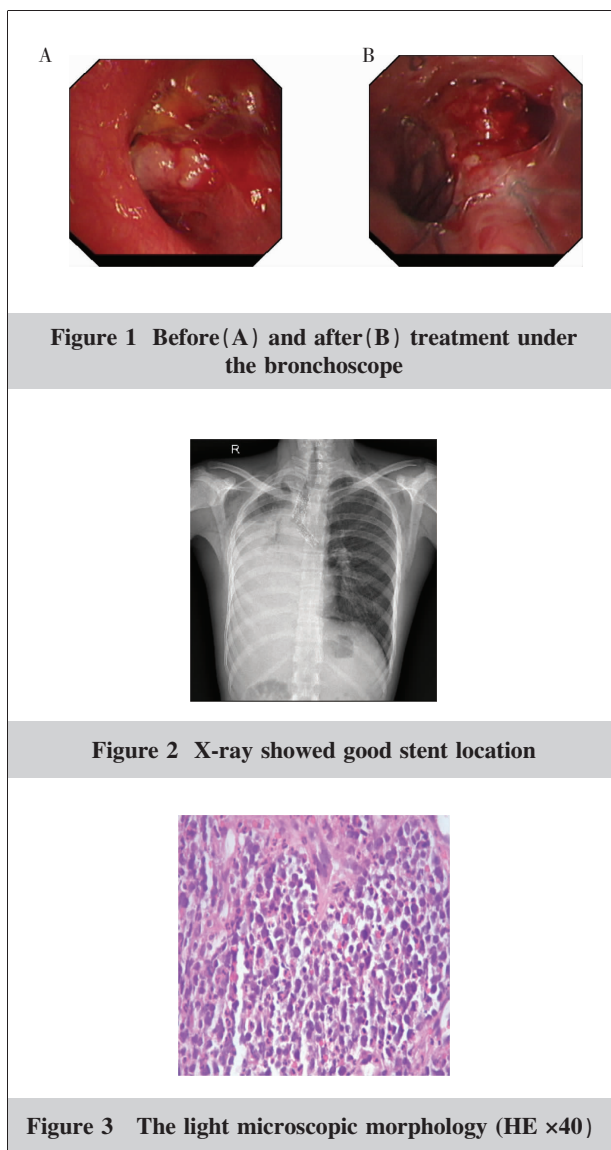
摘要: [目的] 探讨 Askin 瘤的临床特点、病理学特点、治疗与预后, 进而提高 Askin 瘤的诊疗水平。[方法] 复习国内文献中经病理证实的 20 例 Askin 瘤个案报道, 结合我科收治的 2 例 Askin 瘤病例进行总结分析。[结果] 2 例 Askin 瘤, 1 例表现为后纵隔占位、大气道狭窄及纵膈气肿, 1 例表现为肺部及胸膜结节。Askin 瘤好发于儿童和青少年, 临床特征不典型, 多以胸痛或胸壁肿物就诊, 光镜检查显示肿瘤组织中伴有大量神经性的 Homer-Wright 菊形团结构是此型肿瘤的特征性形态, 免疫组化以 CD99、S-100、NSE、Syn 阳性表达为主。治疗多主张以手术为主的综合治疗, 疗效差, 中位生存期 8 个月。[结论] Askin 瘤是一种发生于胸肺部的罕见神经内分泌瘤, 病理及免疫组化可确诊, 生物学行为属高度恶性, 易复发、转移, 预后差。
关键词: Askin 瘤; 临床病理; 免疫组化; 治疗; 预后
中图分类号: R730.264 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2015)02-0160-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.02.B017

Askin 瘤是一种罕见的主要发生于胸壁的起源于原始神经外胚层的小圆细胞恶性肿瘤, 多见于儿童及青少年, 恶性程度高, 预后差。Askin 于 1979 年首先报道, 该病为胸肺部软组织恶性小圆细胞瘤 (malignant small round cell tumor, MSRCT), 此后以 Askin 瘤命名^[1], 目前国内文献多为个案报道。为加深对本病的认识, 本文复习了国内 Askin 瘤相关报道文献, 结合我院近期收治的 2 例 Askin 瘤病例, 对该病的临床特点、病理学特点、治疗及预后进行分析。

1 临床资料

例 1, 男性, 17 岁, 以“咳嗽、痰血 1 月, 气促 2 天”于 2013 年 3 月 31 日急诊入院。查体: 端坐呼吸, 右肺呼吸音低, 左肺呼吸音粗, 双肺可闻及干啰音。胸 CT 示: 后纵隔占位性质待查, 右肺中叶肺不张, 纵膈、双侧颈部及胸壁皮下气肿。支气管镜检查示: 隆突见巨大新生物浸润, 新生物侵及左主口、右主口, 左主口狭窄, 勉强可通过支气管镜, 左肺各段支气管黏膜光滑, 管腔通畅, 腔内大量黄痰, 右主口明显狭窄, 无法通过支气管镜 (Figure 1)。急诊于气管及左主置入连体西格玛覆膜支架, 支架置入后患者气喘明显缓解。胸片示: 支架位置良好 (Figure 2)。隆突新生物活检病理示: 小圆细胞恶性肿瘤, 结合光镜形态学 (Figure 3) 及免疫组化结果: Vim (+)、CD99 (++)、符合尤文肉瘤/外围原始神经外胚层瘤 (Ewing sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor, EWS/pPNET) 的诊

通讯作者: 罗炳清, 主治医师, 学士; 厦门市第二医院肿瘤内科, 福建省厦门市集美区盛光路 566 号 (361021); E-mail: lbqlc@aliyun.com
收稿日期: 2014-07-07; **修回日期:** 2014-08-10



断。建议化疗, 但患者家长放弃治疗而出院。后死于呼吸衰竭, 生存期 6 个月。

例 2, 男性, 15 岁, 以“右胸痛 1 月”于 2013 年 1 月 19 日入院。查体: 右肺呼吸音低, 左肺呼吸音粗。胸片示: 右侧胸腔积液, 右侧胸膜多发结节, 右肺多发结节 (Figure 4)。PET/CT

示:右侧大量胸腔积液,右侧胸膜多发结节,右肺上叶后段见一软组织结节,双肺多发小结节,左侧耻骨前方软组织肿块,以上病灶放射性摄取明显增高。内科胸腔镜检查示:脏壁层胸膜及横膈表面大量新生物 (Figure 5)。右胸膜新生物病理示:小圆细胞恶性肿瘤(Figure 6)。标本送复旦大学附属肿瘤医院会诊示:①免疫组化:CD99+,AE1/AE3 少量+,desmin+;②分子病理:FISH 法检测 t(22q12)(EWSR1)+,即有 EWSR1 基因相关易位;③以上结果支持 EWS/pPNET。曾予 “IFO+

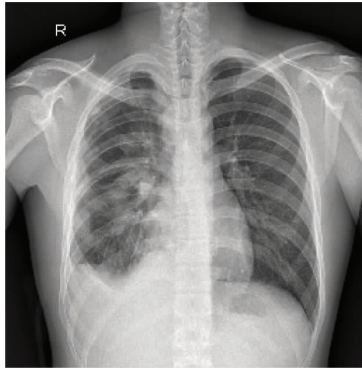


Figure 4 Chest X-ray before treatment

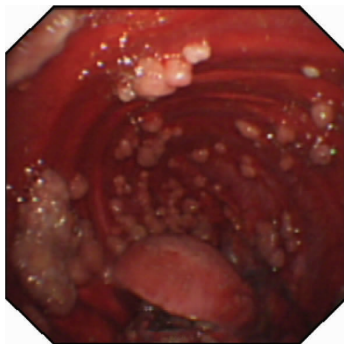


Figure 5 Before treatment under the medical thoracoscope

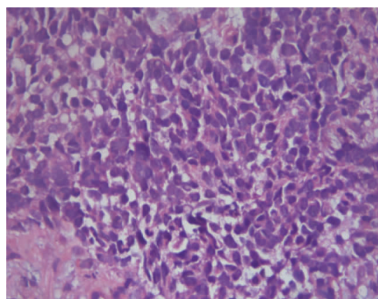


Figure 6 The light microscopic morphology (HE ×40)

VP16+EPI”化疗 6 个周期,3 个周期疗效 PR,6 个周期疗效 PD,改“安罗替尼”口服无效。后死于呼吸衰竭,生存期 13 个月。

2 讨论

Askin 瘤属于少见恶性肿瘤,1979 年由 Askin 等^[1]首次报道并命名了 20 例这种发生于儿童和青少年的胸肺部恶性小圆细胞肿瘤,认为是一类起源未定的小圆细胞恶性肿瘤。近年来,通过细胞遗传学及分子生物学技术研究发现,Askin 瘤、Ewing 肉瘤和外周原始神经外胚层瘤(pPNET)同属一个家族(尤文氏家族),只是发生部位不同。三者具有共同的特征性的染色体易位 t(11;22)(q24;q12),它们的组织形态、免疫组化、超微结构均难以鉴别^[2]。现以 Ewing 肉瘤/PNET 统命名之,Askin 瘤是一种发生在胸肺部的 Ewing 肉瘤/PNET。

Askin 瘤发病原因不明,目前认为是多种因素相互作用的结果。好发于儿童和青少年,年龄为 14.5~26.5 岁,男性多于女性,男、女性比约为 2:1。主要发生于胸壁,其次为肺部、腹膜后椎旁、后纵隔。就诊时以胸壁肿块、胸部疼痛多见,部分患者可出现胸部不适、咳嗽、发热、气喘等。胸壁肿块可单发或多发,质地硬,有压痛,活动度差,易局部复发,侵及肋骨和肺,侵犯胸膜时伴有血性胸腔积液,亦可通过血行远处转移,常见于骨、肺转移,部分转移至脑、肝等部位,淋巴转移相对较少。为加深对本病的认识,减少误诊,本文复习了 Askin 瘤国内所有的个案报道,并对临床特点、病理学特点、治疗与预后等进行分析。以 Askin 瘤为关键词,检索了 2000 年 1 月至 2014 年 1 月中国生物医学文献数据库(CNKI)收录的所有文献,剔除重复报道及病理分析报告文献,共有 11 篇相关报道 20 例患者,20 例均经病理组织学证实为 Askin 瘤。结合我们发现的 2 例 Askin 瘤患者进行总结分析,显示其发病年龄 2.5~44 岁,中位年龄 18 岁,男、女性比例为 1.2:1,发生于胸肺左侧 9 例,胸肺右侧 11 例,双侧 2 例,累及隆突 1 例。主诉胸壁肿物或胸痛者 20 例,占总数的 91%,体征包括胸壁肿块、胸腔积液、肋骨骨折、腹部及盆腔肿块等。以上与国内文献报道的基本相符。而我科诊治的 1 例 17 岁男性患者,无胸痛及胸壁肿块,急诊科拟“后纵隔占位合并大气道狭窄、纵隔及胸壁皮下气肿”收入院,在临床上极其少见。另 1 例 15 岁男性患者,就诊时已出现胸膜、双肺、盆腔转移,临床上亦属罕见病例。

Askin 瘤无法通过影像学诊断,必须依据病理及免疫组化确诊。肉眼见肿物多呈结节或分叶状,切面灰白、灰红,呈鱼肉样伴出血、坏死及液化,瘤体与周边脂肪及肌肉组织界限不清,无明显包膜。光镜下肿瘤由小圆形细胞或卵圆形细胞构成,排列密集,界限欠清晰,呈片状、小叶状或巢状分布。肿瘤组织中伴有大量神经性 Homer-Wright 菊形团样结构,菊形团中心为纤维性轴心,周围一圈原始瘤细胞,这是本病的特征性诊断形态。菊形团提示肿瘤向神经分化,线状结构和列兵式排列提示肿瘤呈浸润性,出现这类结构表示预后较差^[2]。电镜检查显示细胞质内可有膜包绕的电子密度高的神经内分泌颗粒及致密核心颗粒,为圆形或椭圆形结节,呈大

小一致低分化的小细胞,胞浆内神经内分泌颗粒为诊断本病的重要依据^[3]。光镜及电镜检查不足以确诊,免疫组化对诊断 Askin 瘤至关重要。文献报道,免疫组化检查 CD99、NSE、S-100 阳性率较高,而 CK、LCA、Vim 阳性率低^[4]。本组 22 例患者中,免疫组化中 CD99 阳性 18 例(82%),NSE 阳性或弱阳性 16 例(73%),S-100 阳性 13 例(59%),Syn 阳性或弱阳性 12 例(55%)。目前认为,CD99 对 Askin 瘤具有较高的特异性和灵敏度,可作为诊断 Askin 瘤的特异标志物之一^[5],对于胸肺部的小圆细胞肿瘤,CD99 强阳性表达首先应考虑 Askin 瘤。

Askin 瘤目前多主张手术为主的综合治疗,即广泛切除肿瘤及周围浸润组织、肋骨、肺,加区域淋巴结清扫和术后放、化疗。外科整块结构切除和胸壁重建对 Askin 瘤可达到很好的局部控制率^[6],但由于该肿瘤恶性程度高,浸润广泛,易短期内复发及转移,故术后宜辅助放、化疗。对无法手术的患者,可考虑放疗、化疗或局部介入治疗。目前尚无标准的化疗方案,临床上多采用 Ewing 肉瘤或软组织肉瘤的方案,主要以蒽环类药物及烷化剂为主^[7],常用的方案有 CAP、CAV、VIP 和 PE 等。放疗治疗剂量多为 30~60Gy/4~5 周,对于原发病灶的局部控制有一定作用^[8]。本组 22 例患者中,2 例未交待治疗情况,9 例行手术为主的综合治疗,6 例手术治疗,3 例单纯化疗,1 例化疗联合放疗,1 例行姑息介入治疗。对合并大气道狭窄、恶性胸腔积液的患者,局部介入治疗尤为重要。我科诊治的 2 例患者,1 例急诊行气道支架置入,立即缓解患者气喘症状,改善生活质量,另 1 例行内科胸腔镜胸膜固定术,明显改善患者症状,提高 KPS 评分,为后续化疗创造机会,延长了生存期。

Askin 瘤恶性程度高,易复发、转移,生存期短,预后与年龄呈负相关^[9]。本组 22 例患者中 18 例随访成功,生存期 3~48 个月,中位生存期 8 个月,与 Askin 报道的基本一致^[1]。15 例手术患者中,11 例于术后 12 个月内复发、转移,包括双肺转移、骨转移、脑转移等,最长生存期 48 个月,未行手术的患者最长生存期 13 个月。

Askin 瘤属临床少见病,误诊率高,临床医师应加以重视,总结更多的病例,加深认识,提高诊疗水平。关于治疗,应多学科讨论,制定合理、科学的方案,并探索其他更好的方法(如基因治疗、自体外周血干细胞移植等),以提高疗效,改善预后。

参考文献:

[1] Askin FB, Rosai J, Sibley RK, et al. Malignant small cell

tumor of the thoracopulmonary region in childhood; a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis [J]. *Cancer*, 1979, 43(6): 2438-2451.

- [2] Fan QH, Philip WA, Xu TR, et al. Origin and essence of Askin tumor[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2000, 16(1): 8-10. [范钦和, Philip WA, 徐天蓉, 等. Askin 瘤的起源及本质[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2000, 16(1): 8-10.]
- [3] Liu JX, Zhang BG, Jiang RC, et al. Clinicopathology of Askin tumor[J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2005, 12(6): 11-13. [刘继先, 张本固, 蒋人潮, 等. Askin 瘤临床病理[J]. *罕少疾病杂志*, 2005, 12(6): 11-13.]
- [4] Nong J, Huang DS, Tang SQ, et al. Clinical and pathological study of Askin tumor [J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2004, 21(4): 544-545. [农江, 黄东声, 唐锁勤, 等. Askin 瘤临床及病理研究[J]. *广西医科大学学报*, 2004, 21(4): 544-545.]
- [5] Kuroda N, Takahashi T, Moriki T, et al. Askin tumor with metastasis to the scalp: a histochemical, Immunohistochemical and ultrastructural study[J]. *Med Mol Morphol*, 2006, 39(4): 221-225.
- [6] Fu SZ. Askin tumor: 1 case[J]. *Clinical Journal of Medical Officer*, 2001, 29(1): 40. [付尚志. Askin 瘤 1 例[J]. *临床军医杂志*, 2001, 29(1): 40.]
- [7] Chen Y, Chen WG, Yu ZH, et al. Analysis of diagnosis and treatment of 27 cases of primitive neuroectodermal tumor[J]. *Practical Clinical Medicine*, 2011, 12(2): 41-42. [陈煜, 陈伟高, 余智华, 等. 27 例原始神经外胚层瘤诊治分析[J]. *实用临床医学*, 2011, 12(2): 41-42.]
- [8] Zhang SG, Song PP, Zhang WD, et al. 6 cases of Askin tumor report and review of the literatures [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2013, 23(19): 44-48. [张曙光, 宋平平, 张为迪, 等. Askin 瘤 6 例报告并文献复习[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(19): 44-48.]
- [9] Kong LF, Liu ZG, Liu X, et al. Morphological immune phenotypes and clinical prognosis of peripheral primitive neuroectodermal tumor[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2005, 30(9): 627-630. [孔令非, 刘正国, 刘欣, 等. 外周原始神经外胚层肿瘤形态学免疫表型及临床预后研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 30(9): 627-630.]