

· 病例报告 ·

儿童胚胎性横纹肌肉瘤伴额顶叶转移 1 例



全文二维码

刘双爱^{1,2} 陶挺^{1,2} 刘远梅³ 胡宇翔^{1,2} 何子奇^{1,2,3} 闫胡晋^{1,2,3} 王金湖^{1,2}

¹ 浙江大学医学院附属儿童医院肿瘤外科, 杭州 310052; ² 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心儿童癌症研究中心, 杭州 310052; ³ 遵义医科大学附属医院小儿外科, 遵义 563000

通信作者: 王金湖, Email: wjh@zju.edu.cn

A case study of embryonal rhabdomyosarcoma in children with frontal-parietal lobe metastases

Liu Shuangai^{1,2}, Tao Ting^{1,2}, Liu Yuanmei³, Hu Yuxiang^{1,2}, He Ziqi^{1,2,3}, Yan Hujin^{1,2,3}, Wang Jinhui^{1,2}

¹ Department of Surgical Oncology, Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; ² Pediatric Cancer Research Center, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; ³ Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Wang Jinhui, Email: wjh@zju.edu.cn

【摘要】 横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 是儿童和青少年最常见的软组织肉瘤, 好发于头颈部及泌尿生殖系统, 倾向于通过血液和淋巴管发生淋巴结、肺、胸膜和骨骼转移, 但发生实质性脑部转移的现象极为罕见。本文报告了 1 例胚胎性横纹肌肉瘤 (embryonal RMS, ERMS) 伴额顶叶转移患儿的诊治过程, 并应用 STAR、STAR-Fusion 和 CTAT-mutations 等软件对该患儿化疗前、化疗后及脑转移组织样本的转录组测序数据进行分析, 发现 *ARID1B* (AT-Rich Interaction Domain 1B) 等五个突变基因及 *PMS2P9* (PMS1 Homolog 2, Mismatch Repair System Component Pseudogene 9)-*CCDC146* (Coiled-Coil Domain Containing 146) 等三个融合基因可能在肿瘤脑转移中发挥作用, 为后续脑转移患儿的治疗提供了潜在靶点。

【关键词】 横纹肌肉瘤; 脑转移; 转录组测序; 外科手术; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金 (32270853); 浙江省尖兵领雁研发攻关计划项目 (2024C03181)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202404048-015

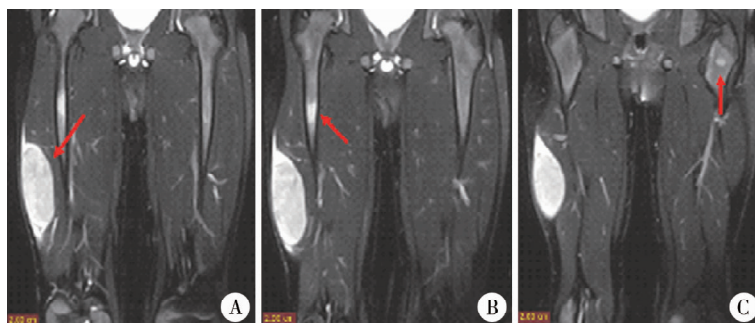
横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 是儿童和青少年最常见的软组织肉瘤, 可发生于全身各个区域, 其中头颈部及泌尿生殖系统是最为常见的发病部位。本文报告 1 例胚胎性横纹肌肉瘤 (embryonal RMS, ERMS) 伴额顶叶转移患儿的诊治过程, 并对其转录组测序数据进行分析, 以期 RMS 的诊治提供参考。本研究经浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审批通过 (2020-IRB-049-A1)。

患儿, 男, 4 岁 4 个月, 因发现右下肢肿物 1 月余入院。体格检查: 右大腿触及一质硬肿物, 边界清, 移动度差, 无压痛, 透光实验阴性。双下肢增强 MR: 右下肢股外侧肌内见一梭形肿块影, 大小约 62 mm × 27 mm, 边界尚清, 呈长 T2 信号, 内见条状短 T2 信号影, 增强后肿块明显不均匀强化, 右股骨上段及左股骨粗隆间见结节状长 T2 信号, 增强后可见强化, 考虑右大腿股外侧肌内恶性肿瘤占位, 伴右股骨上段及左股骨粗隆间骨转移可能 (图 1)。

全身麻醉下行右侧大腿肿物切取活检。形态学特征: 弥

漫生长的小圆蓝肿瘤细胞浸润性生长, 弥漫性分布, 腺泡状结构不明显 (图 2A)。免疫表型: Myogenin (部分 +)、MyoD1 (+)、Ki-67 (90% +)、Desmin (部分核周点状 +)、INI1 (+)、WT1 (+)、CD56 (+) (图 2B、图 2C)。荧光原位杂交检测: 使用 *PAX3*、*FKHR*、*ALK* 和 *EWSR1* 基因断裂探针, 均未发现上述基因断裂。综合形态学特征和基因检测结果, 考虑为胚胎性横纹肌肉瘤。

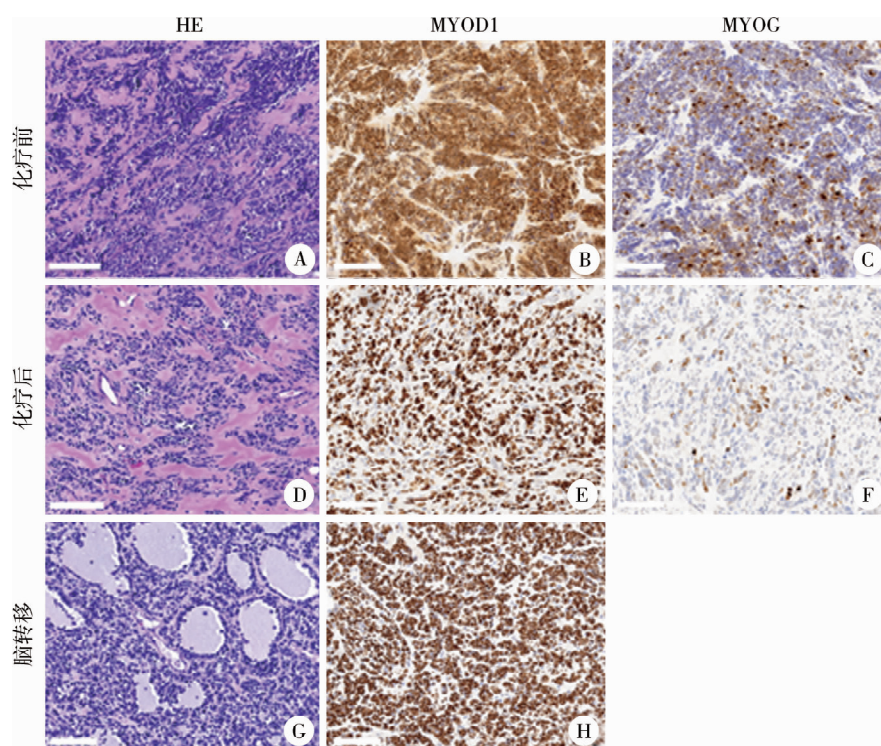
正电子发射计算机断层显像: ①右侧股外侧肌内软组织肿块, FDG 代谢弥漫性增高, 考虑恶性肿瘤; ②右侧股骨上端骨髓腔内局灶性 FDG 代谢增高, 左侧耻骨、骶骨及胸骨骨折破坏伴 FDG 代谢增高, 考虑转移。腹部 MR: 肝内可见多发大小不等结节样长 T2 信号影, 较大者长径约 5.8 mm, 脾门区结节, 考虑转移灶 (图 3A、3B)。活检术后予“长春地辛 + 放线菌素 D + 环磷酰胺”方案化疗 3 次, 复查腹部 MR 示肝内多发结节已不明显, 脾门区结节较前明显缩小 (图 3C、3D)。CT 示右下肢病灶明显缩小 (图 3E、3F)。



注 A. 化疗前双下肢 MR, 右下肢股外侧肌内见一梭形肿块影, 呈长 T2 信号; B. 右侧股骨上段见结节状长 T2 信号; C. 左股骨粗隆间见结节状长 T2 信号。

图 1 胚胎性横纹肌肉瘤患儿化疗前原发病灶及下肢转移病灶的 MR 图

Fig. 1 MR schematic diagram of primary lesions and lower limb metastases of ERMS before chemotherapy



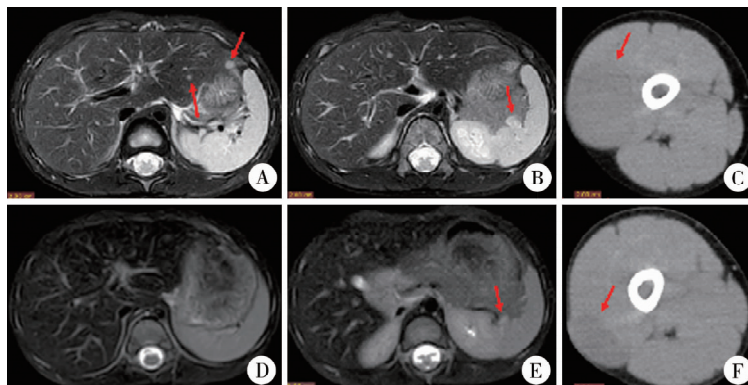
注 A - C: 分别为化疗前组织的病理染色及 MYOD1 和 MYOG 免疫组化图像; D - F: 分别为化疗后组织的病理染色及 MYOD1 和 MYOG 免疫组化图像; G - H: 分别为脑转移组织的病理染色及 MYOD1 免疫组化图像

图 2 胚胎性横纹肌肉瘤伴额顶叶转移患儿化疗前、后及脑转移术后的组织化学染色 (HE 染色, $\times 200$, 比例尺: $100\ \mu\text{m}$)

Fig. 2 Histochemical staining diagrams of ERMS patients with frontal-parietal lobe metastases before and after chemotherapy and post-brain metastasis surgery (HE, $\times 200$, scale: $100\ \mu\text{m}$)

第一阶段疗程结束后在全身麻醉下行“软组织病灶切除术 + 筋膜组织瓣成形术”。形态学特征: 肌间胶原纤维增生, 其间多量小圆蓝肿瘤细胞片状分布, 肿瘤细胞呈圆形或短梭形, 弥漫成片分布, 腺泡状结构不明显 (图 2D)。肿块周围边缘及送检下切缘未见肿瘤组织。免疫表型: INI1 (+)、BRG1 (+)、CD56 (+)、CD54 (散在 +)、MyoD1 (+)、CD99 (浆 +)、Myogenin (+)、Ki-67 (60% +)、Desmin (+) (图 2E、2F)。术后继续规律复查, 根据影像学结果和肿瘤标志物检测评估化疗效果, 再结合副作用和个体差异调整化疗方案和剂量。

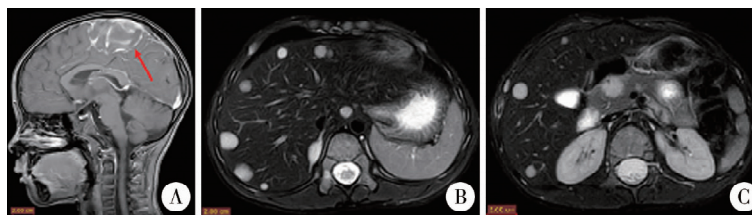
原发病灶切除术后 11 月余, 患儿突发抽搐, MR 头颅增强, 提示左额顶叶转移 (图 4A)。次日在全身麻醉下行神经导航辅助下显微镜下额顶叶病变切除术。形态学特征: 肿瘤细胞呈圆形或短梭形, 弥漫成片分布, 区域呈腺泡状结构, 核分裂象多见 (图 2G)。免疫组化: MyoD1 (+), Ki-67 (约 80% +), Desmin (+) (图 2H)。病理诊断: 脑转移性横纹肌肉瘤, 肿瘤区域呈腺泡状结构, 不排除腺泡状横纹肌肉瘤 (alveolar RMS, ARMS)。患儿术后继续化疗, 并对胸骨转移灶进行放疗, 总剂量为 20 Gy, 分 4 次完成。脑转移病灶切除术后 5 月余, 胆道系统增强 MR 示: 肝内见多发大小不等结节状长



注 A:化疗前腹部增强 MR,肝内可见多发大小不等结节样 T2 信号影; B:化疗前腹部增强 MR,脾门区见结节状长 T2 信号影; C:化疗后腹部增强 MR,肝脏多发结节已不明显; D:化疗后腹部增强 MR,脾门区结节较化疗前明显缩小; E:化疗前右下肢原发病灶 CT,见一梭形低密度影; F:化疗后右下肢原发病灶 CT,低密度影明显缩小

图 3 胚胎性横纹肌肉瘤患儿原发病灶及腹腔转移病灶化疗前、后影像对比图

Fig. 3 Comparison of imaging before and after chemotherapy in ERMS patients showing primary lesions and abdominal metastases



注 A:左侧额顶叶见团块状肿块影; B:肝内见多发大小不等结节状长 T2 信号影; C:胰腺内见多发结节状长 T2 信号影

图 4 胚胎性横纹肌肉瘤患儿复发灶及额顶叶转移病灶 MR 图

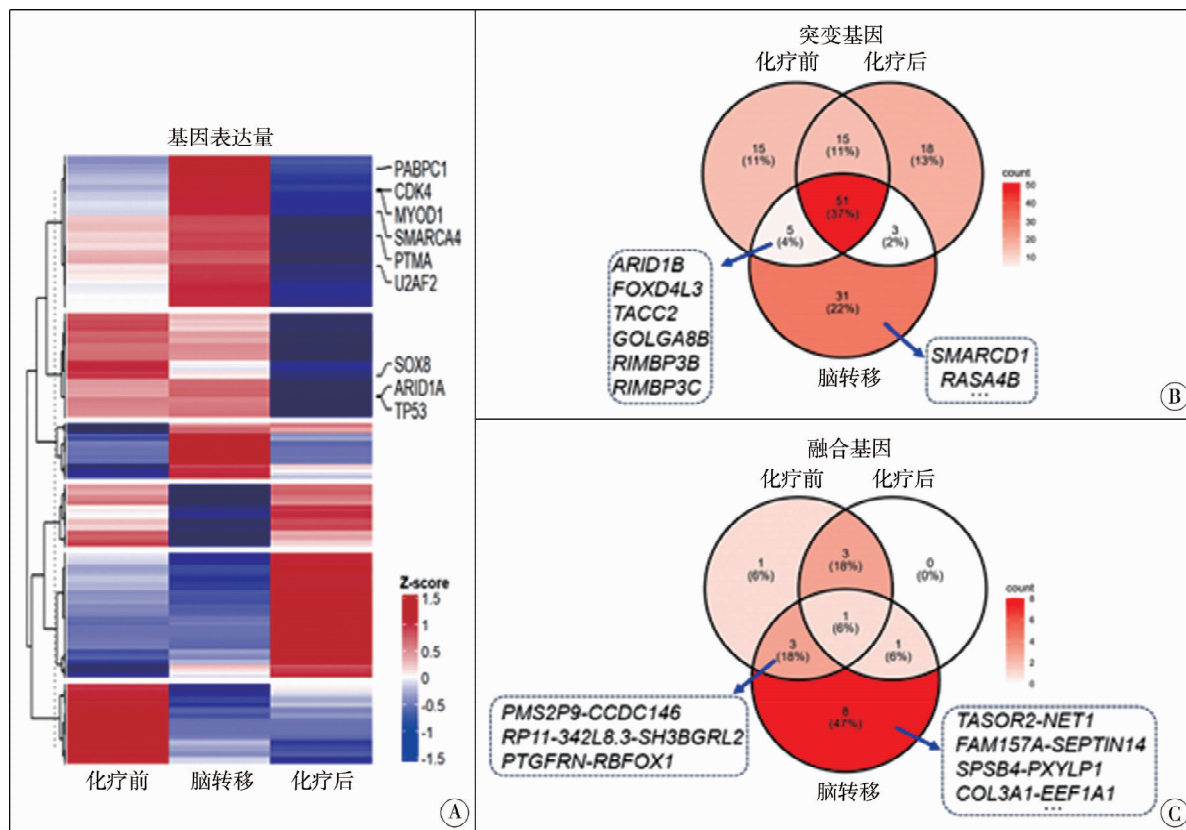
Fig. 4 MR schematic diagrams showing recurrent lesions and frontal-parietal lobe metastases in ERMS patients

T2 信号影;胰腺内见多发结节状长 T2 信号影;脾门区及右侧肾上腺区见类圆形长 T2 信号影;多发肋骨、椎体及附件、双侧髂骨见多发斑片状长 T2 信号影;考虑多发转移(图 4B、4C)。后患儿出现急性肠炎和消化道出血,经积极治疗后未见好转;脑转移病灶切除术后 7 个月死亡。

为明确该肿瘤基因变异情况,我们对化疗前后右下肢原发病灶以及脑转移病灶进行转录组测序。首先应用 STAR 软件进行比对,计算每个基因的表达量,过滤掉非蛋白质编码基因最终得到 18 117 个基因,并应用 R 4.2.2 进行热图绘制(图 5A)。既往文献报道与 RMS 密切相关的致病基因(如 *MYOD1*、*SOX8*、*PABPC1*、*SMARCA4*、*ARID1A*、*TP53* 等基因)在测序结果中都表现出“化疗前表达量较高,化疗后表达量降低,而脑转移后表达量又升高甚至高于化疗前”的现象,这也证实了本研究数据来源和分析的可靠性^[1-2]。使用 CTAT-mutations 进行突变检测,并进行韦恩图绘制,发现 *ARID1B*、*FOXDL3*、*TACC2*、*GOLGA8B* 和 *RIMBP3* 五个突变基因均在化疗前样本中存在,化疗后消失,而脑转移后再次出现(图 5B)。应用 STAR-Fusion 检测基因组中不同的基因融合事件得到融合基因数据,并进行韦恩图绘制,发现 *PMS2P9-CCDC146*、*RP11-342L8.3-SH3BGRL2* 和 *PTGFRN-RBFOX1* 三个融合基因均在化疗前样本中存在,化疗后消失,而脑转移后再次出现(图 5C)。

讨论 RMS 是一种起源于原始间叶细胞的罕见恶性肿瘤,有学者首次将 RMS 基于临床和病理特征分为四种不同的形态变体:葡萄状、胚胎性、腺泡和多形性^[3]。随着基因融合发现和分子辅助检测技术在 RMS 中的广泛应用,世界卫生组织于 2020 年进一步完善了其分类方式,保留了 2013 年世界卫生组织提出的分类:ERMS、ARMS、梭形细胞/硬化性横纹肌肉瘤(spindle cell/sclerosing RMS, sRMS/scRMS)和多形性横纹肌肉瘤(pleomorphic RMS, PRMS)^[4]。相比于 2013 年世界卫生组织 RMS 分类,其最大的变动是依据 sRMS/scRMS 分子遗传学的不同,额外提出了 3 种新的亚型^[5]。第 1 种是先天性/婴儿型 sRMS/scRMS 伴 *VGLL2/NCOA2/CITED2* 重排,形成了 *SRF-NCOA2*、*TEAD1-NCOA2*、*VGLL2-NCOA2*、*VGLL2-CITED2* 等融合基因,该亚型通常缺乏转移潜力,预后相对较好^[6]。第 2 种是 *MYOD1* 突变 sRMS/scRMS,常见于年龄较大的儿童,容易出现早期远处转移及高度侵袭性病程^[6]。第 3 种是骨内 RMS(伴 *TFCP2/NCOA2* 重排),形成了 *EWSR1-FUS-TFCP2* 融合基因以及罕见的 *MEIS1-NCOA2* 基因融合,好发于骨骼,具有极强的侵袭性,经常发生转移性疾病,通常预后不佳^[7]。

在 RMS 中,ARMS 预后最差,而 ERMS 最为常见,约占所有 RMS 的 60%~70%,其中 5 岁以下儿童是好发人群,男性比女性更常见,比例大概为 1.4:1^[8-9]。在本例报告中,我



注 A: 化疗前后原发病灶及脑转移病灶的基因表达量热图; B: 化疗前后原发病灶及脑转移病灶三者之间突变基因的韦恩图; C: 化疗前后原发病灶及脑转移病灶三者之间融合基因的韦恩图

图 5 胚胎性横纹肌肉瘤伴额顶叶转移患儿转录组测序结果图

Fig. 5 Schematic diagram of transcriptome sequencing results in ERMS patients with frontal-parietal lobe metastases

我们在病理组织学的基础上对病灶进行转录组测序,虽然没有检测到 ARMS 特有的 *PAX3/7-FOXO1* 融合基因,但发现了一些可能与 RMS 发生和转移相关的突变基因以及融合基因,其中包括已知与恶性肿瘤预后不良密切相关的 *ARID1B* 和 *SMARCD1* 基因突变,它们编码的蛋白质均属于 SWI/SNF 蛋白质家族的成员^[10-11]。我们还检测到了 *FAM157A-SEPTIN14* 融合基因,其中 *SEPTIN14* 基因已被证明形成肺腺癌 *EGFR-SEPTIN14* 融合基因和急性髓系白血病中的 *KMT2A-SEPTIN14* 融合基因^[12-14]。这些突变基因和融合基因有可能为 RMS 的早期诊断及靶向治疗提供强有力的靶标。

从组织学上来看,ERMS 显示出原始的椭圆形至梭形细胞,胞质很少。背景可以是松散的黏液样物质,细胞紧密排列成片状。一些区域显示出小的蓝色圆形细胞,随着这些细胞的分化,它们逐渐获得更多的胞质嗜酸性,形状变得更长,并被认为是横纹肌母细胞分化的证据^[3]。ARMS 则表现出高度细胞增生,由具有圆形核的原始细胞组成,伴有纤维血管隔膜将肿瘤细胞分隔成离散的团块。这些团块包含中央细胞团,周围细胞失去了凝聚力,呈现出“腺泡状”外观^[3]。但是临床上已基于 *PAX-FOXO1* 的融合基因状态来管理 ARMS 和 ERMS 的诊疗。越来越多的分子遗传学证据也表明,RMS 的诊断与预后不应仅依赖于组织学特征,而应该基于分子检测^[15]。本例中,虽然从组织学和起源于四肢且进展迅速的临床特征上来看更符合 ARMS,但从分子遗传学角

度来看应诊断为 ERMS。

虽然 ERMS 的预后远优于 ARMS,但是转移性 ERMS 的预后较差,3 年总生存率和无进展生存率分别约为 42.3% 和 35.3%,出现脑转移者预后则更差^[16]。迄今为止,较多报道 RMS 脑转移患者由头颈部转移而来,也有少数发生脑实质转移的 ARMS 病例报道^[17]。本病例是极其罕见的原发于下肢,初始无神经系统症状,也无脑部结构异常,而后发生脑实质转移的 ERMS 病例。

由于 ERMS 发生脑转移的现象极少,因此临床医师很少定期进行颅部影像学检查。虽然脑转移患者会出现头痛、恶心、呕吐、视力障碍、言语困难和癫痫等症状,但这些症状特异性均相对较低,待神经或中枢系统相关症状明显时再进行检查往往为时已晚。本例尽管联合了手术、化疗和放疗,但该患儿在出现神经系统症状后 7 个月死亡,虽然较 De 等^[18]统计的软脑膜或实质脑复发后的中位生存期(5 个月)长,但这也提示,对那些初始就发生多发或远处转移,或转移病灶复发且进展迅速的 RMS 患者,定期进行颅部影像学检查是十分必要的。对于已发生脑转移的 RMS 患儿,及时诊断和治疗仍然至关重要。但也有必要对术后肿瘤病灶进行高通量测序,为 RMS 发生及转移机制的研究提供参考。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王金湖、陶挺、刘远梅负责研究的设计;刘双爱、胡宇翔、何子奇、闫胡晋进行病例数据收集与分析;刘双爱负责文献检索

及结果撰写和讨论分析;陶挺负责把控数据分析及审阅文章知识性内容;刘远梅、王金湖对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Shern JF, Chen L, Chmielecki J, et al. Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(2): 216-231. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0639.
- [2] Shern JF, Selve J, Izquierdo E, et al. Genomic classification and clinical outcome in rhabdomyosarcoma: a report from an international consortium[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26): 2859-2871. DOI: 10.1200/JCO.20.03060.
- [3] Agaram NP. Evolving classification of rhabdomyosarcoma[J]. *Histopathology*, 2022, 80(1): 98-108. DOI: 10.1111/his.14449.
- [4] Anderson WJ, Doyle LA. Updates from the 2020 World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours[J]. *Histopathology*, 2021, 78(5): 644-657. DOI: 10.1111/his.14265.
- [5] Leiner J, Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update[J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(1): 97-108. DOI: 10.1007/s00428-019-02676-9.
- [6] Alaggio R, Zhang L, Sung YS, et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent VGLL2-related fusions in infantile cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(2): 224-235. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000538.
- [7] Agaram NP, Zhang L, Sung YS, et al. Expanding the spectrum of intraosseous rhabdomyosarcoma: correlation between 2 distinct gene fusions and phenotype[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(5): 695-702. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001227.
- [8] Perez EA, Kassira N, Cheung MC, et al. Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study[J]. *J Surg Res*, 2011, 170(2): e243-e251. DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.001.
- [9] Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives[J]. *Pathologica*, 2021, 113(2): 70-84. DOI: 10.32074/1591-951X-213.
- [10] Zhang Y, Chen MY, Huang DS, et al. Correlation between ARID1B gene mutation (p. A460, p. V215G) and prognosis of high-risk refractory neuroblastoma[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(7): 1222-1228. DOI: 10.1002/cbin.12013.
- [11] Tessier-Cloutier B, Kommos FKF, Kolin DL, et al. Dedifferentiated and undifferentiated ovarian carcinoma: an aggressive and molecularly distinct ovarian tumor characterized by frequent SWI/SNF complex inactivation[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(1): 100374. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100374.
- [12] Song JL, Xu RY, Zhang H, et al. Cell-in-cell-mediated entosis reveals a progressive mechanism in pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(6): 1505-1521. e20. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.035.
- [13] Zhu YC, Wang WX, Li XL, et al. Identification of a novel icotinib-sensitive EGFR-SEPTIN14 fusion variant in lung adenocarcinoma by next-generation sequencing[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): e181-e183. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.031.
- [14] Nguyen D, Haley L, Pallavajjala A, et al. Identification of a novel KMT2A-SEPT14 fusion in acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(1): 265-267. DOI: 10.1080/10428194.2017.1324163.
- [15] Missiaglia E, Williamson D, Chisholm J, et al. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(14): 1670-1677. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5591.
- [16] Bisogno G, Ferrari A, Prete A, et al. Sequential high-dose chemotherapy for children with metastatic rhabdomyosarcoma[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(17): 3035-3041. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.08.019.
- [17] Rodriguez-Beato F, De Jesus O, Sanchez-Ortiz J, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma metastatic to the brain[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(3): e240516. DOI: 10.1136/bcr-2020-240516.
- [18] De B, Kinnaman MD, Wexler LH, et al. Central nervous system relapse of rhabdomyosarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(1): 26710. DOI: 10.1002/pbc.26710.

(收稿日期: 2024-04-20)

本文引用格式: 刘双爱, 陶挺, 刘远梅, 等. 儿童胚胎性横纹肌肉瘤伴额顶叶转移 1 例[J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(10): 981-985. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202404048-015.

Citing this article as: Liu SA, Tao T, Liu YM, et al. A case study of embryonal rhabdomyosarcoma in children with frontal-parietal lobe metastases[J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(10): 981-985. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202404048-015.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊关于关键词的书写要求

论文须标引关键词 3~8 个。请尽量使用美国国立医学图书馆最新版《Index Medicus》中《医学主题词表》(MeSH)规范用词,中英文关键词须一一对应。如果最新版《医学主题词表》中尚无相应规范用词,则按如下原则:(1)选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词,并排列于最后。每组英文关键词首词首字母大写,各词汇之间用“;”分隔。