

儿童非转移性尤文肉瘤41例分析

袁晴 韩亚丽 潘慈 汤静燕 高怡瑾

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液/肿瘤科, 上海 200127)

[摘要] **目的** 总结儿童非转移性尤文肉瘤 (Ewing sarcoma, ES) 的临床特征、治疗结果和预后影响因素。**方法** 对2010年1月—2018年12月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心诊治的41例非转移性ES初治患儿的临床资料进行回顾性分析。患儿均采用该中心横纹肌肉瘤-2009方案进行化疗, 并根据危险度分组行手术和/或放疗等局部治疗。应用Kaplan-Meier方法计算总体生存率 (overall survival, OS)、无事件生存率 (event-free survival, EFS)。采用log-rank法行单因素预后分析, 以Cox回归进行多因素分析。**结果** 41例患儿中, 男21例, 女20例; 中位发病年龄为7.7岁 (范围: 1.2~14.6岁); 无事件生存患儿中位随访时间为68.1个月 (范围: 8.1~151.7个月)。截至末次随访, 33例患儿无病生存, 41例患儿总体5年EFS为(78±6)%, 5年OS为(82±6)%。log-rank检验单因素分析显示, 肿块直径≥8 cm、诊断至局部治疗开始时间≥16周及手术未完整切除者预后差 (均 $P<0.05$)。Cox多因素分析显示, 手术未完整切除 ($HR=8.381$, 95% CI : 1.681~41.801, $P=0.010$) 是ES患儿预后差的独立危险因素。2例发生了第二肿瘤。**结论** ES患儿采用化疗、手术及放疗的综合治疗预后较好; 初诊时肿块直径≥8 cm者的预后较差, 而手术完整切除和早期开始局部治疗可改善预后。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 365-370]

[关键词] 尤文肉瘤; 预后; 危险因素; 儿童

Analysis of 41 cases of non-metastatic Ewing's sarcoma in children

YUAN Qing, HAN Ya-Li, PAN Ci, TANG Jing-Yan, GAO Yi-Jin. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Gao Y-J, Email: gaoyijin@scmc.com.cn)

Abstract: Objective To summarize the clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of children with non-metastatic Ewing's sarcoma (ES). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 41 children with non-metastatic ES diagnosed and treated at the Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2010 to December 2018. All patients underwent chemotherapy based on the RMS-2009 protocol of the center, and local treatment such as surgery and/or radiotherapy was performed according to risk grouping. The Kaplan-Meier method was used to calculate the overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates. Univariate prognostic analysis was performed using the log-rank test, and multivariate analysis was conducted with Cox regression. **Results** Of the 41 children, 21 were male and 20 were female. The median age at diagnosis was 7.7 years (range: 1.2-14.6 years). The median follow-up time for patients with event-free survival was 68.1 months (range: 8.1-151.7 months). As of the last follow-up, 33 patients were in complete remission, and the overall 5-year EFS and OS rates were (78±6)% and (82±6)%, respectively. Univariate analysis by the log-rank test showed that a tumor diameter ≥8 cm, time from diagnosis to start of local treatment ≥16 weeks, and incomplete surgical resection were associated with poor prognosis ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis indicated that incomplete surgical resection ($HR=8.381$, 95% CI : 1.681-41.801, $P=0.010$) was an independent risk factor for poor prognosis in children with ES. Secondary tumors occurred in 2 cases. **Conclusions** A comprehensive treatment strategy incorporating chemotherapy, surgery, and radiotherapy can improve the prognosis of children with ES. Poor prognosis is associated with an initial tumor diameter ≥8 cm, while complete surgical resection and early initiation of local treatment can

[收稿日期] 2023-09-15; [接受日期] 2024-01-12

[作者简介] 袁晴, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 高怡瑾, 女, 主任医师, 教授。Email: gaoyijin@scmc.com.cn。

improve outcomes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 365-370]

Key words: Ewing's sarcoma; Prognosis; Risk Factor; Child

尤文肉瘤 (Ewing sarcoma, ES) 是一种原发于骨和软组织的高侵袭性小圆细胞恶性肿瘤, 好发于儿童及青少年, 发病率约 1.5/100 万, 男孩略高于女孩。ES 约占儿童恶性肿瘤的 2%, 虽然罕见, 但仍是儿童第二常见的恶性骨肿瘤^[1-4]。国内缺乏大样本临床研究报道, 现将 2010 年 1 月—2018 年 12 月我院收治的 ES 患儿的诊治情况进行回顾, 分析影响预后相关因素, 以为后续治疗方案更新提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2010 年 1 月—2018 年 12 月在我院血液/肿瘤科病理学明确诊断为 ES 并接受治疗的患儿为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 ≤ 18 岁; (2) 手术肿块切除或肿块穿刺活检经传统病理明确诊断为 ES, 且均为局灶性肿瘤, 无远处转移; (3) 法定监护人签署化疗知情同意书, 愿意接受我院化疗方案和随访。排除标准: (1) 曾有化疗、放疗或其他靶向药物治疗史; (2) 严重脏器功能不全不能耐受化疗。

本研究已通过我院医学伦理委员会批准 (伦理号: SCMCIRB-K2023097-1)。

1.2 临床资料收集

通过医院电子病历系统收集患儿年龄、性别、乳酸脱氢酶水平、肿块原发病灶部位、影像学检查、有无远处转移、*EWSR1* 基因检测、手术方式、是否接受放疗等资料。

1.3 化疗方案

纳入研究的患儿采用我院横纹肌肉瘤-2009 方案进行化疗 (表 1), 以 AVCP (阿霉素+长春新碱+环磷酰胺+顺铂) 与 IEV (异环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱) 交替化疗 6 个疗程, 每 3 周重复, 根据治疗反应后续采用 VCP (长春新碱+环磷酰胺+顺铂) 与 DEV (放线菌素 D+依托泊苷+长春新碱) 交替, 治疗至完全缓解 (complete remission, CR) 后 6 个疗程, 总疗程不超过 12 个疗程。

药物累积剂量: 阿霉素为 180 mg/m²; 长春新碱为 18~36 mg/m²; 环磷酰胺为 2.7~5.4 g/m²; 顺铂为 270~540 mg/m²; 异环磷酰胺为 22.5 g/m²; 依托泊苷为 1 500~2 400 mg/m²; 放线菌素 D 为 0~

180 μg/kg。

表 1 我院横纹肌肉瘤-2009 方案

时间 (周)	疗程	治疗方法
0	1	AVCP
3	2	IEV
6	3	AVCP
7~8		手术
9	4	IEV
12	5	AVCP
15	6	IEV
16~20		二次手术或放疗
21	7	VCP
24	8	DEV
27	9	VCP
30	10	DEV
33	11	VCP
36	12	DEV

注: [AVCP] 阿霉素+长春新碱+环磷酰胺+顺铂; [IEV] 异环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱; [VCP] 长春新碱+环磷酰胺+顺铂; [DEV] 放线菌素 D+依托泊苷+长春新碱。药物用法如下。阿霉素: 30 mg/m² (第 1 天、第 8 天); 长春新碱: 1.5 mg/m² (第 1 天、第 8 天), 最高 2 mg/次; 环磷酰胺: 300 mg/m² (第 1~3 天); 顺铂: 90 mg/m² (第 0 天); 异环磷酰胺: 1.5 g/m² (第 1~5 天); 依托泊苷: 100 mg/m² (IEV 方案中为第 1~5 天使用, DEV 方案中为第 1~3 天使用); 放线菌素 D: 12 μg/kg (第 1~5 天)。

1.4 局部治疗

ES 局部治疗根据肿瘤发生部位、肿瘤大小、能否完整切除等因素综合评估后做出个体化方案, 包括先行手术切除、术后接受完整的化疗和/或放疗; 对于不能一次手术切除的肿瘤, 可在活检后先接受原方案化疗, 根据治疗反应后续接受手术广泛切除和/或放疗; 对于特殊部位肿瘤不宜行手术切除者, 仅活检后接受化疗和放疗。根据肿瘤切除情况和放疗科医生的评估建议, 制定具体的放疗计划。

1.5 *EWSR1* 基因检测

采用雅培公司的尤文肉瘤断裂区域 1 (Ewing sarcoma breakpoint region 1, *EWSR1*) 基因双色异位分离探针, FISH 法检测 *EWSR1* 基因易位。无 *EWSR1* 易位信号的细胞核中显示为 2 个红色信号和 2 个绿色信号并列信号或叠加成黄色信号, 有 *EWSR1* 易位信号的肿瘤细胞则显示 1 个融合信号, 1 个红色信号, 1 个绿色信号。

1.6 疗效评估及相关定义

局灶性肿瘤定义为经放射性核素骨扫描、正电子发射计算机断层显像、计算机断层扫描、骨髓穿刺和活检均未发现转移性病灶的证据。对于肺部结节，除非病理证明为非肿瘤性，否则肺部单个结节直径 ≥ 0.5 cm，或多个结节直径 ≥ 0.3 cm 定义为肺转移。胸壁肿瘤合并同侧胸腔积液或胸膜结节的，临床或病理学上累及区域淋巴结的仍定义为局限性疾病^[5]。

按世界卫生组织实体瘤疗效评价标准进行疗效评价^[6]。CR 是指肿瘤完全消失，至少持续 1 个月。部分缓解 (partial remission, PR) 是指肿瘤缩小 $\geq 50\%$ 并持续 1 个月以上。疾病稳定 (stable disease, SD) 是指肿瘤缩小未达 PR 或肿瘤增大未达疾病进展 (progressive disease, PD)。PD 是指肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。总生存期是指从 ES 确诊之日起至因任何原因引起死亡的时间。无事件生存期指从 ES 确诊之日起至原发疾病进展、复发、任何原因死亡或发生第二肿瘤的时间。失访指完成化疗但在本次随访终点前 1 年内无任何形式随访记录，以末次随访时间和疾病状态统计。本研究随访终点时间为 2022 年 12 月 31 日。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据处理。非正态分布的计量资料用中位数 (范围) 表示，计数资料以例数和百分率 (%) 表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线，并用 log-rank 法行单因素预后分析，采用 Cox 回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2010 年 1 月—2018 年 12 月我院血液/肿瘤科共收治病理学明确诊断的 ES 患儿 65 例，剔除病初外院接受不规则治疗 3 例，原发病好转或无进展但家长自行终止治疗者 2 例，诊断后放弃治疗 1 例，远处转移 18 例，最终 41 例患儿纳入分析。其中男 21 例，女 20 例；中位发病年龄为 7.7 岁 (范围：1.2~14.6 岁)；骨 ES 25 例，骨外 ES 16 例；肿块直径 < 8 cm 者 29 例， ≥ 8 cm 者 12 例。32 例患儿行组织 *EWSR1* 基因检测，其中阳性 24 例 (75%)，阴性 8 例 (25%)。局部治疗采用单纯手术、单纯放疗、手术联合放疗的患儿分别有 6 例、8 例和 27 例。41 例患儿基本资料及预后情况见表 2。

表 2 41 例尤文肉瘤患儿基本资料及 5 年无事件生存率单因素分析

变量	例(%)	5 年无事件生存率 ($\bar{x} \pm s, \%$)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)				
<3	7(17)	83 \pm 15		
3~10	18(44)	81 \pm 9	0.520	0.771
>10	16(39)	75 \pm 10		
性别				
男	21(51)	85 \pm 7	0.730	0.393
女	20(49)	71 \pm 11		
组织来源				
骨	25(61)	78 \pm 8	0.015	0.904
软组织	16(39)	79 \pm 10		
原发部位				
头颈部	10(24)	76 \pm 14	0.529	0.912
胸腹盆腔	12(29)	75 \pm 12		
四肢	5(12)	80 \pm 17		
躯干	14(34)	85 \pm 9		
<i>EWSR1</i> 检测				
阳性	24(59)	87 \pm 6	2.010	0.366
阴性	8(20)	68 \pm 18		
不详	9(22)	66 \pm 15		

续表 2

变量	例(%)	5年无事件生存率 ($\bar{x} \pm s, \%$)	χ^2 值	P值
肿块最大直径 (cm)				
<8	29(71)	89 ± 5	5.371	0.020
≥8	12(29)	63 ± 14		
局部治疗				
手术	6(15)	80 ± 17	2.088	0.352
放疗	8(20)	60 ± 18		
手术+放疗	27(66)	84 ± 7		
诊断至局部治疗开始时间 (周)				
≥16	14(34)	69 ± 12	4.498	0.034
<16	27(66)	88 ± 6		
肿块完整切除				
是	28(68)	92 ± 5	9.574	0.002
否	13(32)	58 ± 14		

2.2 事件分析

(1) PD或复发: 41例患儿中, 6例(15%)出现PD或复发。从ES确诊至PD或复发的中位时间为11个月(范围: 2.0~57.4个月)。4例复发患儿中, 1例复发后放弃治疗失访, 3例接受个体化化疗和姑息治疗后死亡; 2例PD患儿均死亡。

(2) 第二肿瘤: 41例患儿中, 2例发生第二肿瘤, 均为急性髓系白血病, 于治疗过程中死亡。

2.3 远期疗效及随访

随访至截止日期, 41例患儿中, 失访2例, 其中1例CR后失访, 1例疾病复发后失访; 33例患儿无病生存, 无事件生存患儿中位随访时间为68.1个月(范围: 8.1~151.7个月)。41例患儿5年无事件生存率(event-free survival, EFS)为(78 ± 6)%, 5年总生存率(overall survival, OS)为(82 ± 6)%。见图1。

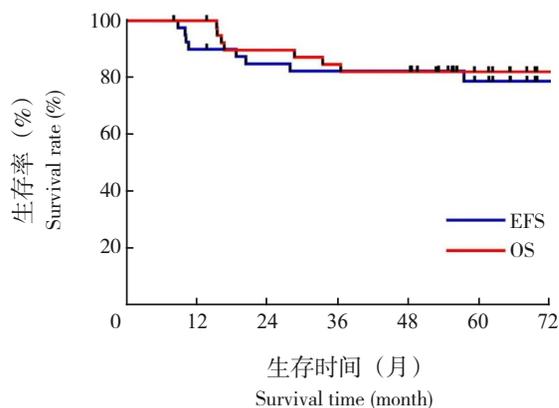


图 1 41例尤文肉瘤患儿5年OS和EFS [OS] 总生存率; [EFS] 无事件生存率。

2.4 预后分析

log-rank 检验单因素分析显示: 肿块直径 ≥8 cm、诊断至局部治疗开始时间 ≥16周、手术未完整切除者预后差, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。Cox 多因素分析显示: 手术未完整切除(手术完整切除组为参照, $HR = 8.381$, $95\% CI: 1.681 \sim 41.801$, $P = 0.010$) 是ES患儿预后差的独立危险因素。

单纯手术或单纯放疗患儿5年EFS为(68 ± 13)%, 手术联合放疗患儿5年EFS为(84 ± 7)%, 组间比较差异虽无统计学意义 ($\chi^2 = 1.328$, $P = 0.249$), 但手术联合放疗有改善EFS的趋势。同样, *EWSR1* 基因阳性者与 *EWSR1* 阴性者5年EFS差异并未达到统计学意义 ($\chi^2 = 1.328$, $P = 0.240$), 但 *EWSR1* 基因阳性者5年EFS较阴性者高(87% ± 6% vs 68% ± 18%)。

3 讨论

ES以10~20岁儿童/青少年多见, 发病高峰年龄为15岁, 男女发病比率约1.6:1, 病变可发生于任何部位的骨与软组织, 最常累及中轴骨和近端长骨^[3-4]。本组病例中, 40%(10/25)的骨ES患儿原发部位位于中轴骨; 患儿中位发病年龄较小, 仅7.7岁, 可能主要与我院为儿童专科医院, 收治患儿年龄多在14岁以下相关。

近几十年来, 局灶性ES患儿5年存活率从既往10%提高到目前的70%左右^[4]。美国和欧洲的多中心临床研究表明, 包括阿霉素、依托泊苷、环磷酰胺、长春新碱和异环磷酰胺的多药联合化

疗对于非转移性ES具有较好的疗效^[5, 7-11]。美国儿童肿瘤协作组(Children's Oncology Group, COG)的INT-0091方案以VACD(长春新碱、阿霉素、环磷酰胺、放线菌素D)与IE(异环磷酰胺、依托泊苷)间隔3周交替化疗共17个疗程(化疗时间49周),显著提高了非转移性ES患儿预后,5年EFS和OS分别为69%和72%^[9]。董玉双等^[12]采用COG INT-0091方案治疗50例ES家族肿瘤患儿,非转移组患儿3年OS为78.7%,而本研究非转移ES患儿5年OS可达82%,国内ES患儿生存率略高于COG研究结果,这并不能说明国内儿童ES治疗疗效更好,可能与以下几个因素有关:(1)国内这两项研究均为单中心回顾性分析,研究样本量较小易出现偏倚;(2)入组病例年龄分布的差别,本研究入组患儿中位年龄为7.7岁,而COG研究中仅30%的入组病例年龄小于9岁,而年龄10岁以下者往往预后较好;(3)纳入病例存在种族差异。

局部病灶的清除是ES治疗的重要手段,能否尽早最大限度切除原发肿瘤是影响预后的重要因素。目前对于化疗开始后局部治疗的最佳时机仍不完全清楚。多中心研究分析表明,局部治疗延迟会导致EFS和OS下降^[13-15]。Lin等^[14]对1318例局限性ES患者的研究发现,化疗开始16周后进行局部治疗是预后不良的独立影响因素,但化疗后6~10周或11~15周开始局部治疗对于生存结果并无显著影响,这表明在这个时间窗口内开始局部治疗均可行。局部治疗方式的选择对于预后并无显著影响,手术联合放疗的局部治疗方式有改善预后的趋势^[16-19],本研究结果与之一致。因此,ES患儿化疗开始后,主管医生应及时对原发病灶化疗反应进行评估,尽早确定并开始局部治疗,以提高患儿最终生存率。

本组41例非转移性ES患儿中,2例(5%)发生第二肿瘤(均为急性髓系白血病)。国外文献报道,ES诊断后5年第二肿瘤的累积发生率为0.9%~8.4%^[20-24]。治疗方案中含有大量烷化剂和拓扑异构酶-II抑制剂会导致急性髓系白血病/骨髓增生异常综合症的发病率增加^[25-27]。有研究者还提出,第二肿瘤的发生可能与患者存在相关癌症易感基因有关(*TP53*、*RET*和*PMS2*)^[20, 28]。不断优化治疗方案对于减少第二肿瘤的发生至关重要。

ES是一组具有特征性染色体平衡易位的肿瘤,即22号染色体的*EWSR1*基因与*ETS*转录因子家族成员之间的融合,其中最常见的融合是*EWSR1-*

FLI1^[3-4]。目前将形态学与经典ES相似,但不具备*EWSR1*融合基因的小圆细胞肉瘤命名为尤文样肉瘤^[29-30]。本研究中32例患儿行组织*EWSR1*基因检测,阴性8例,而*EWSR1*阴性患儿5年EFS较低,需考虑到这8例患儿中是否部分为尤文样肉瘤,如*CIC*重排肉瘤、*BCOR*重排肉瘤等,未来对于无经典*EWSR1*基因融合的病例应当进行更为精准的二代基因测序,以提供更合适的治疗方案。

综上所述,ES患儿采用化疗、手术及放疗的综合治疗策略预后较好,早期开始局部治疗和手术完整切除肿瘤可改善预后。由于ES患儿第二肿瘤发生率相对较高,后续治疗方案需进一步改进以减少其发生。

作者贡献声明:袁晴负责数据分析、论文撰写;韩亚丽负责数据收集、整理和分析;潘慈负责文章的构思、设计;汤静燕、高怡瑾负责论文撰写指导和修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Eaton BR, Claude L, Indelicato DJ, et al. Ewing sarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (Suppl 2): e28355. PMID: 33818887. DOI: 10.1002/pbc.28355.
- [2] Gargallo P, Yáñez Y, Juan A, et al. Review: Ewing sarcoma predisposition[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2057-2066. PMID: 31656020. DOI: 10.1007/s12253-019-00765-3.
- [3] Grünwald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 5. PMID: 29977059. DOI: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- [4] Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma[J]. *Engl J Med*, 2021, 384(2): 154-164. PMID: 33497548. DOI: 10.1056/NEJMra2028910.
- [5] Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(33): 4148-4154. PMID: 23091096. PMID: PMC3494838. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
- [6] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214. PMID: 7459811. DOI: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnct2820470134>3.0.co;2-6.
- [7] Chin M, Yokoyama R, Sumi M, et al. Multimodal treatment including standard chemotherapy with vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for the Ewing sarcoma family of tumors in Japan: results of the Japan Ewing Sarcoma Study 04[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(5):

- e28194. PMID: 32077253. DOI: 10.1002/pbc.28194.
- [8] Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15): 2536-2541. PMID: 19349548. PMID: PMC2684856. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
- [9] Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(8): 694-701. PMID: 12594313. DOI: 10.1056/NEJMoa020890.
- [10] Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E. W.I.N.G. 99 clinical trial[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47(1): 22-29. PMID: 16572419. DOI: 10.1002/pbc.20820.
- [11] Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of Euro-E. W.I.N.G. 99 and Ewing-2008[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31): JCO2018782516. PMID: 30188789. PMID: PMC6209090. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2516.
- [12] 董玉双, 谈珍, 张勤, 等. 儿童尤文肉瘤家族肿瘤 50 例临床病理特点及预后因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(7): 530-535. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.07.012.
- [13] Kapoor G, Jain S. Choice of local therapy in children with Ewing sarcoma[J]. *Indian Pediatr*, 2020, 57(6): 503-504. PMID: 32562393.
- [14] Lin TA, Ludmir EB, Liao KP, et al. Timing of local therapy affects survival in Ewing sarcoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1): 127-136. PMID: 30593906. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.032.
- [15] Salah S, Halalshah H, Abuhijla F, et al. The impact of local control timing in Ewing sarcoma[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(2): 255-259. PMID: 32140082. PMID: PMC7049602. DOI: 10.1016/j.rpor.2020.02.001.
- [16] Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1): 168-177. PMID: 12504050. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03797-5.
- [17] Whelan J, Hackshaw A, McTiernan A, et al. Survival is influenced by approaches to local treatment of Ewing sarcoma within an international randomised controlled trial: analysis of EICESS-92[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2018, 8: 6. PMID: 29610659. PMID: PMC5877389. DOI: 10.1186/s13569-018-0093-y.
- [18] Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091—a report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3838-3843. PMID: 16921035. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.9188.
- [19] Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, et al. Ewing sarcoma—diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(8): 1685. PMID: 33919988. PMID: PMC8071040. DOI: 10.3390/jcm10081685.
- [20] Abbott D, O'Brien S, Farnham JM, et al. Increased risk for other cancers in individuals with Ewing sarcoma and their relatives[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7924-7930. PMID: 31670911. PMID: PMC6912049. DOI: 10.1002/cam4.2575.
- [21] Caruso J, Shulman DS, DuBois SG. Second malignancies in patients treated for Ewing sarcoma: a systematic review[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11): e27938. PMID: 31347793. DOI: 10.1002/pbc.27938.
- [22] Friedman DN, Chastain K, Chou JF, et al. Morbidity and mortality after treatment of Ewing sarcoma: a single-institution experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(11): e26562. PMID: 28417551. DOI: 10.1002/pbc.26562.
- [23] Nguyen F, Rubino C, Guerin S, et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(3): 908-915. PMID: 18262102. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.034.
- [24] Sanford NN, Miao R, Wang H, et al. Characteristics and predictors for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome in Ewing and osteosarcoma survivors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(1): 52-61. PMID: 30165126. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.037.
- [25] Hong KT, Choi JY, Hong CR, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia after the treatment of primary solid cancer in children: a single-center experience[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): e23-e28. PMID: 29200163. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001019.
- [26] Sultan I, Rihani R, Hazin R, et al. Second malignancies in patients with Ewing sarcoma family of tumors: a population-based study[J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(2): 237-244. PMID: 20100158. DOI: 10.3109/02841860903253538.
- [27] Vyas C, Jain S, Kapoor G. Therapy related AML/MDS following treatment for childhood cancer: experience from a tertiary care centre in north India[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2018, 34(1): 78-82. PMID: 29398803. PMID: PMC5786633. DOI: 10.1007/s12288-017-0840-x.
- [28] Zhang J, Nichols KE, Downing JR. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1391. PMID: 27050224. DOI: 10.1056/NEJMc1600338.
- [29] Renzi S, Anderson ND, Light N, et al. Ewing-like sarcoma: an emerging family of round cell sarcomas[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7999-8007. PMID: 30257034. DOI: 10.1002/jcp.27558.
- [30] Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, et al. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors[J]. *Virchows Arch*, 2020, 476(1): 109-119. PMID: 31802230. DOI: 10.1007/s00428-019-02720-8.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)