

## · 综述 ·

## 尤文肉瘤家族治疗进展

汪央 董瑞

国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院肿瘤外科,上海市出生缺陷重点实验室,上海 201102

通信作者:董瑞,Email:rdong@fudan.edu.cn



全文二维码

**【摘要】** 尤文肉瘤家族(Ewing's sarcoma family tumor, ESFT)是儿童常见的恶性骨肿瘤,具有侵袭性、溶骨性和明显传播倾向。目前多学科综合治疗方法使患儿预后得到了显著改善。但即使积极治疗,仍有 20%~40% 的原发肿瘤患儿和近 80% 的转移肿瘤患儿难获显著疗效。随着生物靶向治疗的研究进展,一些晚期尤文肉瘤(Ewing sarcoma, ES)患儿也能获得治愈的希望。各类靶点之间相互联系,靶向药物的组合可以起到显著的协同作用。尽管这些特定治疗剂本身不可能完全消除 ESFT,但这些药物与传统疗法相结合,通过干扰肿瘤细胞存活所必需的不同途径,进而协同杀伤肿瘤细胞并减少耐药,是未来治疗的大方向。

**【关键词】** 尤文肉瘤家族; 免疫治疗; 靶向治疗; 治疗进展

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-201909060-017

### Progress in the treatment of Ewing's sarcoma family tumor

Wang Yang, Dong Rui

Department of Oncological Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102, China

Corresponding author: Dong Rui, Email:rdong@fudan.edu.cn

**【Abstract】** As a common malignant bone tumor in children, Ewing's sarcoma family tumor (ESFT) has the clinical characteristics of aggressiveness, osteolysis and obvious metastatic tendency. A multidisciplinary therapeutic approach has markedly improved the prognosis of ESFT patients. Despite aggressive interventions, still 20–40% of patients have local diseases and nearly 80% are metastatic without any significant efficacy. With a rapid development of biotargeted therapies, some patients with advanced ES may see the promise of a cure. Some kinds of targets are interrelated and combining targeted drugs offers significant synergies. Although these specific therapeutic agents alone are unlikely to completely eliminate ESFT, combining these drugs and traditional therapies, by interfering with different pathways necessary for the survival of tumor cells, synergistically killing tumor cells and reducing drug resistance, is a major therapeutic direction in the future.

**【Key words】** Ewing's Sarcoma Family Tumor; Immunotherapy; Targeted Therapy; Treatment Progress

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-201909060-017

尤文肉瘤家族(Ewing's sarcoma family tumor, ESFT)是小圆细胞肿瘤的统称,好发于儿童与青少年,是第二常见的恶性骨肿瘤,具有侵袭性、溶骨性和明显传播倾向<sup>[1]</sup>。ESFT可发生于全身骨骼,原发部位常见于骨盆、股骨和胸骨,常见受累部位为长骨干<sup>[2]</sup>。影像学表现为骨斑和典型“洋葱皮”样骨膜反应。患儿常因局部疼痛或肿胀就诊,可见全身症状,如发热、乏力和体重下降。实验室检查可见血清乳酸脱氢酶和白细胞增多。ESFT是侵袭性肿瘤,几乎 25% 的患儿在发现时既已出现明显的转移,被认为是一种需要综合局部治疗和全身治疗的全身性疾病。多学科综合治疗的方法能够使患儿预后得到显著改善。但即使进行了积极的治疗,仍有 20%~40% 局部患病和近 80% 已转移的患儿难以获得更

好的疗效<sup>[3]</sup>。相比传统手术及单纯放疗延伸的治疗方案,新辅助化疗方案在治疗局部疾病方面取得了较大进展,将 5 年生存率从 10% 提高至 75%;但出现转移或系统化疗后复发的 ESFT 患儿存活率仅 30%<sup>[4]</sup>。ESFT 的分子生物学研究有助于新型治疗方法的发展。在过去十年中,靶向疗法有了许多进展,特异性针对与肿瘤发生和尤文肉瘤(Ewing sarcoma, ES)肿瘤进展相关的分子,如胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor1 receptor, IGF-1R)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、GD2[ ganglioside antigen G (D2)]等,可以有效改善疾病预后,但大多还处于一期和二期临床试验阶段。针对其他蛋白质如 EWS-FLI1 和 CD99(cluster of differentiation, CD)的疗法也在进行临床前测

试,可能是新疗法的靶标。更好地理解 ESFT 和相关分子畸变的潜在机制将有助于发现新的分子靶标和推动靶向治疗进展<sup>[5]</sup>。本文就 ESFT 的分类、分期以及治疗进展进行综述。

### 一、分类与分期

ESFT 具有形态相似的小圆蓝色型细胞肿瘤以及常见的染色体易位,可分为尤文肉瘤(Ewing sarcoma, ES)、原始神经外胚层肿瘤(primitive neuroectodermal tumor, PNET)、Askin 瘤、骨的 PNET 和骨外尤文氏肉瘤。从病因学上看,ESFT 以 22q12 染色体 ETS 家族的几种基因(*FLI1*, *ERG*, *ETV1*, *ETV4* 和 *FEV*)和 *EWS* 基因(Ewing sarcoma breakpoint region 1 gene, *EWSR1*)融合为特征。*EWS* 与 11 号染色体上 *FLI1* 融合,加上相应的 t(11;22)(q24;q12)染色体易位导致 *EWS-FLI1* 融合基因转录,可出现于 83% 的 ESFT 患儿中<sup>[1]</sup>。第二常见的遗传变异在于 t(21;22)(q22;q12)易位,导致 *EWSR1* 和 *ERG* 基因融合,发生概率为 5%~10%<sup>[6]</sup>。罕见病例中 *FUS* 基因取代 *EWSR1* 基因的作用,主要有 t(16;21)(p11;q24)易位引起的 *FUS-ERG* 融合基因或 t(2;16)(q35;p11)易位引起的 *FUS-FEV* 融合基因,*ERG* 和 *FEV* 都是 ETS 转录因子<sup>[7]</sup>。ESFT 的分类和预后面临一个显著问题是:即使这些特征有预后相关性,但治疗方法无法解释所有特定的临床病理学发现和其中存在的差异,虽然有充分的证据证实 ESFT 中一些特异成员与常见病种的表现差异很大,但大多数都给予类似的阶段性治疗方案<sup>[8]</sup>。

目前最常用于恶性骨肿瘤的分期系统也适用于 ESFT,但不完全符合。美国癌症联合委员会肉瘤分期系统定义淋巴结的状态和等级与 ESFT 无关,因为这种肿瘤很少扩散到淋巴结。根据由肌肉骨骼肿瘤学会采用的 Enneking 分期系统,几乎所有的 ESFT 都被归类为 II B 或 III 期。临床表现及转移具有预后意义,分期应基于原发肿瘤及转移部位的影像学检查,包括原发部位的 X 线平片和 MRI、肺部胸片和 CT、骨扫描及骨组织活检<sup>[9]</sup>。

### 二、手术治疗

在 20 世纪 70 年代以前,四肢尤文肉瘤患儿首选的治疗方法是截肢术。即使具备足够的切除边缘,鉴于该病的系统性,其总体预后也不尽人意。但随着医疗技术的发展,放疗、化疗方案不断进步,手术治疗有了更多可能方法。目前,有 85%~95% 的四肢恶性骨肿瘤患儿可以保肢,且大多数预后与截肢者一致,但生活质量截然不同。

外科手术方法包括:旋转成型(rotationplasty)、切除(resection)和重建(reconstruction,如自体移植、同种异体移植、异体假体结合或金属内假体)<sup>[10-14]</sup>。通常认为手术切缘阳性与局部复发相关,手术切缘充足的患儿 5 年存活率高于边缘不足的患儿,分别为 58.2% 和 46.7%<sup>[11]</sup>。当发现切缘阳性时,应尽可能切除。减少并发症并保留更多肢体功能是各类手术选择的原则<sup>[10]</sup>。选择截肢的情况包括肿瘤巨大、侵犯重要组织、无法控制或移位的病理性骨折以及踝关节或足部病变。截肢与保肢手术的总存活率相似,而并发症更多见于保肢手术<sup>[12]</sup>。

### 三、放疗

ESFT 是对放疗敏感的一类肿瘤,放疗也已经广泛运用于肿瘤的局部控制中。在扩大切除范围的情况下,手术是控制局部疾病的首选方式。但对于不适合手术切除或肿瘤切缘受损的肿瘤,建议使用放射治疗或辅助放射治疗。多国研究表明,单纯放射治疗非转移性 ESFT 与辅助放疗加手术相比,后者对局部疾病的控制更优,局部复发率分别为 35% 和 5%~10%<sup>[10]</sup>。不同类型 ESFT 的放疗方案应有不同,Choi 和 Krasin<sup>[13,17]</sup>在对 91 例 ESFT 患者的治疗中发现,小肿瘤(<8 cm)可以通过放疗加化疗控制;而对于大肿瘤(≥8 cm),手术加放疗比单纯放疗预后更好。

随着现代放疗的研究进展,患者长期存活率增加,而导致晚期局部复发或继发放射并发症造成功能性损伤和放射性肉瘤的问题变得更加突出。据报道,近 63% 的患者经放疗后发生辐射相关并发症,这种现象在骨骼未发育成熟的患者中最明显<sup>[14]</sup>。这类并发症包括肢体长度差异、关节挛缩、肌肉萎缩、病理性骨折和继发性恶性肿瘤。

### 四、化疗

#### (一)辅助化疗

化疗仍然是 ES 的主要治疗方法。当仅用局部控制措施(手术或放射治疗)治疗时,ES 具有极高的病死率。直至 20 世纪 70 年代早期,辅助化疗开始使用后,该病的治疗效果才得到明显改善。从含多柔比星的化疗方案对该病的疗效分析可见,几乎所有针对尤文氏肉瘤的化疗方案均基于四种药物:阿霉素、环磷酰胺、长春新碱和放线菌素<sup>[15,23]</sup>。术前辅助化疗在局部治疗之前进行,目的是缩小原发肿瘤的大小并处理微转移病灶;强诱导化疗包括文卡生物碱、烷基化剂和蒽环类<sup>[16]</sup>。术后辅助化疗可提高大部分患者的总存活期<sup>[12,17]</sup>。常用的二线方案有替莫唑胺/伊立替康、环磷酰胺/托泊替康和高剂量异环磷酰胺。姑息化疗较少见,包括环磷酰胺/长春瑞滨、吉西他滨/多西他赛和达卡巴嗪<sup>[18]</sup>。

#### (二)大剂量化疗后干细胞移植

大剂量化疗后干细胞移植(high-dose chemotherapy with stem cell rescue, HDT/SCT)用以治疗常规治疗后复发高风险的患儿。然而,在缺乏大型随机试验的情况下,这种治疗的结果很难进行评估<sup>[19]</sup>。Whelan 等<sup>[20]</sup>比较了 HDT/SCT 与标准化疗在局部高危尤文氏肉瘤中的治疗效果,该研究将 2000—2015 年收治的 240 例高危患儿(中位年龄 17.1 岁)随机分为 VAI 组(118 例,普通化疗)和 BuMel 组(122 例, HDT/SCT 方案),结果显示 BuMel 组的事件风险显著降低, BuMel 组与 VAI 组 3 年无事件存活率分别为 69.0% 和 56.7%, 8 年无事件存活率分别为 60.7% 和 47.1%; 3 年总体存活率分别为 78.0% 和 72.2%, 8 年总体存活率分别为 64.5% 和 55.6%。

与其他治疗性细胞疗法相比, HDT/SCT 治疗实体瘤被视为一种恢复性或支持性治疗方式,提供潜在的治疗性,是高剂量髓毒性治疗。一些回顾性研究认为:与标准疗法相比, HDT/SCT 对晚期 ESFT 患儿长期疗效较好。虽然 HDT/

SCT的作用仍有争议,但根据目前数据,其在特定原发性转移性ES或复发性ES中使用是合理的<sup>[21]</sup>。

### 五、靶向治疗与免疫治疗

与常规化疗相比,靶向疗法特异性针对与ESFT发生和进展相关的分子。目前很多靶点相关治疗尚处于一期和二期临床试验阶段<sup>[22]</sup>。更好地理解ES和相关分子畸变的潜在机制将有助于发现新的分子靶标和推动靶向治疗进展。

#### (一) 靶向治疗

1. *EWS-FLI1*和相关的分子靶标:*EWS-FLI1*在ES细胞中特异性表达,理论上是ES的最佳药物靶点<sup>[23]</sup>。*EWS-FLI1*在C末端含有DNA结合结构域,作为转录激活因子可以调节DNA转录活性,并有助于在不同的转录机制环境中下调和上调多个基因<sup>[24-25]</sup>。人们可以通过多种方式靶向*EWS-FLI1*。一是干扰*EWS-FLI1*结合的转录调节剂,二是靶向可能通过*EWS-FLI1*表达失调的基因,三是*EWS-FLI1*蛋白本身可以作为有效的治疗靶点<sup>[5]</sup>。但*EWS-FLI1*融合蛋白本身缺少稳定的结构和酶活性,使得在临床环境中难以针对沉默*EWS/FLI1*,使*EWS-FLI1*与其他因子的相互结合成为新的治疗靶点,是主要的研究趋势<sup>[26]</sup>。

最新研究表明,ES的致癌驱动因子*EWS-FLI1*通过与BAF复合物相互作用调控染色质。Selvanathan等<sup>[28]</sup>揭示了BAF复合物的一个亚基ARID1A-L和*EWS-FLI1*蛋白之间有直接联系,对ES细胞的生存和癌变至关重要<sup>[28]</sup>。Shimizu等<sup>[27]</sup>发现*EWS-FLI1*与Foxq1协同调控小鼠尤文氏肉瘤的转录程序,对ES细胞的增殖和生存具有重要意义。Gorthi等<sup>[29]</sup>认为*EWS-FLI1*能增加转录过程,产生R-循环并阻断BRCA1修复。

2. IGF-1R:IGF-1R在大多数ES细胞系和临床标本中表达,活化的IGF-1R途径也是发生*EWS-FLI1*易位、恶变的先决条件。Robatumumab是一种完全的人类抗体,可以结合并抑制胰岛素样生长因子受体-1(IGF-1R),在一项复发性骨肉瘤和ES患儿的临床活性二期研究中,瘤体可切除组31例中有3例PR;瘤体不可切除组29例中无一例PR,ES患儿的中位总存活期为6.9个月<sup>[30]</sup>。CRM1(XPO1)从细胞核中转运蛋白,包括肿瘤抑制因子和生长因子,在许多癌症中过表达。Sun等<sup>[31]</sup>发现沉默CRM1显著降低转录后*EWS-FLI1*融合蛋白表达水平,并上调胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP3)的表达,从而抑制了IGF-1。Heitzeneder等<sup>[32]</sup>全面描述了EWS的表面结构,证明PAPP-A是一个高差异表达的治疗靶点,并发现了IGF-1信号与癌症免疫逃避之间的新联系,从而提示了EWS与胎盘之间的免疫逃避机制。

3. IL-6/JAK/STAT:IL-6/JAK/STAT途径在人类癌症发病中起着关键作用,靶向JAK/STAT3的激酶抑制类药物可能具有广泛的抗肿瘤活性。Henrich等<sup>[33]</sup>发现泛素特异性蛋白酶6(USP6)不仅能独立诱导JAK1和STAT1的激活,还能使肿瘤细胞对外源性IFNs敏感,增强STAT1和STAT3的激活。Yan等<sup>[34]</sup>通过小鼠模型发现,JAK1/2抑制剂AZD1480显著降低了荷瘤小鼠的肿瘤生长速度,并延长了总

存活期。

4. mTOR;mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,存在于两个复合物(mTORC1/2)中,具有整合细胞内外信号,调控细胞生长、代谢和生存的功能。Koppenhafer等<sup>[35]</sup>发现ES细胞中高水平的CHK1蛋白限制了CHK1抑制剂的疗效,而抑制mTORC1/2活性可以激活翻译抑制因子4E-BP1,进而减少蛋白合成,降低尤文氏肉瘤细胞中CHK1蛋白的水平。Slotkin等<sup>[36]</sup>报道了第二代泛mTOR激酶抑制剂MLN0128,具有ATP竞争性,可以同时作用于mTORC1/2,在多种ES亚型中具有强大的体内外抗肿瘤活性。

5. TP53;肿瘤抑制因子p53(TP53)在抑制骨和软组织肉瘤的进展中起重要作用<sup>[37]</sup>。Xin等<sup>[38]</sup>的Meta分析表明,TP53 rs1042522多态性是恶性骨肿瘤易感性的遗传危险因素。ES的TP53突变为C176F和R273X<sup>[39]</sup>。针对TP53的靶向策略主要通过抑制TP53阴性调节因子来恢复野生型p53(wtp53)活性,通过激活mutp53来恢复wtp53活性,清除错义突变p53(mutp53),以针对TP53缺失或突变的缺陷细胞<sup>[40]</sup>。Stolte等<sup>[41]</sup>认为USP7抑制剂P5091和Wip1/PPM1D抑制剂GSK2830371以TP53依赖性方式降低ES细胞的活力。Aryee等认为当ES表达p53时,可用APR-246诱导激活wtp53活性而实现肿瘤细胞凋亡。

#### (二) 靶向免疫疗法

免疫相关靶标包括CD99、GD2、TRAIL及HLA-G。CD99在EWS细胞中有很高的膜性表达,是肿瘤生存所必需的,可以作为合适的靶点<sup>[42]</sup>。GD2是一种高级别的肿瘤相关免疫治疗抗原,在细胞表面表达,而正常组织中无表达,唑来膦酸、IL-2和抗GD2抗体具有协同治疗效果<sup>[43]</sup>。表达TRAIL的间质祖细胞可诱导肉瘤细胞凋亡<sup>[44]</sup>。NK细胞与ES细胞共同诱导HLA-G受体CD85j上调,HLA-G1的表达可以抑制部分NK细胞对肿瘤细胞的活性<sup>[45]</sup>。

### 六、展望

ESFT的传统治疗方法(手术、放疗、化疗)虽然能够在一定程度上缓解病情,但局部肿瘤患儿总体预后及存活率较差,并有各类并发症及转移风险;对近80%已转移的ES患儿难有显著疗效。随着生物靶向治疗的进展,一些晚期ES患儿也能看到治愈的希望。各类靶点间具有相互联系,靶向药物的组合可以起到显著的协同作用。尽管这些特定治疗剂本身不可能完全消除ESFT,但这些药物与传统疗法相结合,通过干扰肿瘤细胞存活所必需的不同途径,协同杀伤肿瘤细胞并减少耐药,是未来治疗的大方向。

由于ESFT的治疗较少和制药公司利益相关,目前针对ES的靶向治疗面临一些挑战,一是临床前研究与人体临床试验结果之间脱节;二是缺乏准确预测治疗结果的生物标志物;三是ESFT的耐药机制尚未阐明<sup>[5]</sup>。由于ES的罕见性和复杂性,其治疗研究需要全球多机构合作,以更好地了解ES的基因组或蛋白质组,同时开发新的靶向治疗方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索、论文调查设计、论文结果撰写为汪央,论文讨论分析为董瑞



## 参 考 文 献

- [1] Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(5): 294–299. DOI: 10.1056/NEJM199408043310503.
- [2] Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management[J]. *Oncologist*, 2006, 11(5): 503–519. DOI: 10.1634/theoncologist.11-5-503.
- [3] Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 30(6): 425–430. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31816e22f3.
- [4] Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 184–192. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70286-4.
- [5] Jiang Y, Ludwig J, Janku F. Targeted therapies for advanced Ewing sarcoma family of tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(5): 391–400. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.03.008.
- [6] Chen S, Kemal D, Sung YS, et al. Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55(4): 340–349. DOI: 10.1002/gcc.22336.
- [7] Shing DC, McMullan DJ, Roberts P, et al. FUS/ERG gene fusions in Ewing's tumors[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4568–4576.
- [8] Kilpatrick SE, Reith JD, Rubin B. Ewing sarcoma and the history of similar and possibly related small round cell tumors[J]. *Adv Anat Pathol*, 2018, 25(5): 314–326. DOI: 10.1097/pap.0000000000000203.
- [9] Maheshwari AV, Cheng EY. Ewing sarcoma family of tumors[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010, 18(2): 94–107. DOI: 10.5435/00124635-201002000-00004.
- [10] Thacker MM, Temple HT, Scully SP. Current treatment for Ewing's sarcoma: expert review of anticancer therapy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2005, 5(2): 319–331. DOI: 10.1586/14737140.5.2.319.
- [11] Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's sarcoma[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 392(392): 394–399. DOI: 10.1097/0003086-200111000-00051.
- [12] Renard AJS, Veth RPH, Schreuder HWB, et al. Functional results and complications after ablative and limb-saving therapy in lower extremity sarcoma of bone[J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(9): S267–S268. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)81486-5.
- [13] Choi Y, Lim DH, Lee SH, et al. Role of radiotherapy in the multimodal treatment of Ewing sarcoma family tumors[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 904–912. DOI: 10.4143/crt.2014.158.
- [14] Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1): 265–274. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.001.
- [15] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa020890.
- [16] Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1). DOI: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- [17] Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors[J]. *Cancer*, 2005, 104(2): 367–373. DOI: 10.1002/cncr.21160.
- [18] Subbiah V, Langaneddu-Cgerradi SE, Cuqlevan B, et al. Multimodality treatment of desmoplastic small round cell tumor: chemotherapy and complete cytoreductive surgery improve patient survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4865–4873. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0202.
- [19] Mctiernan A, Driver D, Michelagnoli MP, et al. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(8): 1301–1305. DOI: 10.1093/annonc/mdl108.
- [20] 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): 3110–3119. DOI: 10.1200/jco.2018.78.2516.
- [21] Rosenthal J, Pawlowska AB. High-dose chemotherapy and stem cell rescue for high-risk Ewing's family of tumors[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(2): 251–262. DOI: 10.1586/era.10.215.
- [22] Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 3036–3046. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5256.
- [23] Üren A, Toretzky JA. Ewing's sarcoma oncoprotein EWS-FLI1: the perfect target without a therapeutic agent[J]. *Future Oncol*, 2005, 1(4): 521–528. DOI: 10.2217/14796694.1.4.521.
- [24] Magnaghi-Jaulin L, Masutani H, Robin P, et al. SRE elements are binding sites for the fusion protein EWS-FLI-1[J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(6): 1052–1058. DOI: 10.1093/nar/24.6.1052.
- [25] Siligan C, Ban J, Bachmaier R, et al. EWS-FLI1 target genes recovered from Ewing's sarcoma chromatin[J]. *Oncogene*, 2005, 24(15): 2512–2524. DOI: 10.1038/sj.onc.1208455.
- [26] Kelleher FC, Thomas DM. Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumours[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2012, 2(1): 6. DOI: 10.1186/2045-3329-2-6.
- [27] Shimizu R, Tanaka M, Tsutsumi S, et al. EWS-FLI1 regulates a transcriptional program in cooperation with Foxq1 in mouse Ewing sarcoma[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2907–2918. DOI: 10.1111/cas.13710.
- [28] Selvanathan SP, Graham GT, Grego AR, et al. EWS-FLI1 modulated alternative splicing of ARID1A reveals novel oncogenic function through the BAF complex[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(18): 9619–9636. DOI: 10.1093/nar/gkz699.
- [29] Gorthi A, Romero JC, Loranc E, et al. EWS-FLI1 increases transcription to cause R-loops and block BRCA1 repair in Ewing sarcoma[J]. *Nature*, 2018, 555(7796): 387–391. DOI: 10.1038/nature25748.
- [30] Anderson PM, Bielack SS, Gorlick RG, et al. A phase II study of clinical activity of SCH 717454 (robatumumab) in patients with relapsed osteosarcoma and Ewing sarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(10): 1761–1770. DOI: 10.1002/pbc.26087.
- [31] Sun H, Lin DC, Cao Q, et al. CRM1 inhibition promotes cytotoxicity in Ewing sarcoma cells by repressing EWS-FLI1-Dependent

- IGF-1 signaling[J]. Cancer Res, 2016, 76(9): 2687-2697. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1572.
- [32] Heitzeneder S, Sotillo E, Shern JF, et al. Pregnancy-Associated plasma Protein-A (PAPP-A) in ewing sarcoma: role in tumor growth and immune evasion[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(9): 970-982. DOI: 10.1093/jnci/djy209.
- [33] Henrich IC, Young R, Quick L, et al. USP6 confers sensitivity to IFN-Mediated apoptosis through modulation of TRAIL signaling in ewing sarcoma[J]. Mol Cancer Res, 2018, 16(12): 1834-1843. DOI: 10.1158/1541-7786.mcr-18-0289.
- [34] Yan S, Li Z, Thiele CJ. Inhibition of STAT3 with orally active JAK inhibitor, AZD1480, decreases tumor growth in neuroblastoma and pediatric sarcomas in vitro and in vivo[J]. Oncotarget, 2013, 4(3): 433-445. DOI: 10.18632/oncotarget.930.
- [35] Koppenhafer SL, Kelli LG, William WT, et al. mTORC1/2 and protein translation regulate levels of CHK1 and the sensitivity to CHK1 inhibitors in ewing sarcoma cells[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(12): 2676-2688. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-18-0260.
- [36] Slotkin EK, Patwardhan PP, Vasudeva SD, et al. MLN0128, an ATP-Competitive mTOR kinase inhibitor with potent in vitro and in vivo antitumor activity, as potential therapy for bone and soft-tissue sarcoma[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(2): 395-406. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-14-0711.
- [37] Thoenen E, Curl A, Iwakuma T. TP53 in bone and soft tissue sarcomas[J]. Pharmacol Ther, 2019, 202: 149-164. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.06.010.
- [38] Huang X, Wu F, Zhang Z, et al. Association between TP53 rs1042522 gene polymorphism and the risk of malignant bone tumors: a meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(3): 1-9. DOI: 10.1042/bsr20181832.
- [39] Sand LG, Suzhai K, Hogendoorn PC. Sequencing overview of Ewing sarcoma: a journey across genomic, epigenomic and transcriptomic landscapes[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7): 16176-16215. DOI: 10.3390/ijms160716176.
- [40] Thoenen E, Curl A, Iwakuma T. TP53 in bone and soft tissue sarcomas[J]. Pharmacol Ther, 2019, 202: 149-164. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.06.010.
- [41] Stolte B, Iniguez AB, Dharia NV, et al. Genome-scale CRI SPR-Cas9 screen identifies druggable dependencies in TP53 wild-type Ewing sarcoma[J]. J Exp Med, 2018, 215(8): 2137-2155. DOI: 10.1084/jem.20171066.
- [42] Guerzoni C, Fiori V, Terracciano M, et al. CD99 triggering in ewing sarcoma delivers a lethal signal through p53 pathway reactivation and cooperates with doxorubicin[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(1): 146-156. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0492.
- [43] Fisher JP, Flutter B, Wesemann F, et al. Effective combination treatment of GD2-expressing neuroblastoma and Ewing's sarcoma using anti-GD2 ch14. 18/CHO antibody with Vγ9Vδ2 + γδT cells[J]. Oncoimmunology, 2015, 5(1): e1025194. DOI: 10.1080/2162402x.2015.1025194.
- [44] Grisendi G, Spano C, D'souza N, et al. Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas[J]. Stem Cells, 2015, 33(3): 859-869. DOI: 10.1002/stem.1903.
- [45] Kailayangiri S, Altwater B, Spurny C, et al. Targeting ewing sarcoma with activated and GD2-specific chimeric antigen receptor-engineered human NK cells induces upregulation of immune-inhibitory HLA-G[J]. Oncoimmunology, 2017, 6(1): e1250050. DOI: 10.1080/2162402x.2016.1250050.

(收稿日期: 2020-09-23)

**本文引用格式:**汪央,董瑞. 尤文肉瘤家族治疗进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(2): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-201909060-017.

**Citing this article as:** Wang Y, Dong R. Progress in the treatment of Ewing's sarcoma family tumor[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(2): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-201909060-017.

## 本刊关于表格、统计学符号、统计结果的书写要求

### 一、表格

表格采用三线表, 三线表中底线为反线(粗线), 与中华人民共和国新闻出版行业标准 CY/T171 — 2019 (学术出版规范 表格)保持一致。

### 二、统计学符号及描述

定量资料呈偏态分布时用  $M(Q_1, Q_3)$  或  $M(IQR)$  表示, 其中  $M$ 、 $Q$  为斜体, 数字为下标正体。正文部分的均数±标准差用  $\bar{x} \pm s$  表示, 英文摘要的均数±标准差可用  $\text{Mean} \pm \text{SD}$  表示。

### 三、统计结果的表述

涉及统计学分析时, 应说明统计学检验方法。正文中统计量(如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等)和  $P$  值应给出具体值,  $P$  值精确到小数点后 3 位, 统计量精确到小数点后 2 位;  $P$  值为 0.000 时应写为  $P < 0.001$  而不写  $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等)时, 在给出显著性检验结果(统计量、 $P$  值)的同时, 给出 95% 置信区间。