

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.027

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190201.0920.004.html>(2019-02-01)

尤文肉瘤的治疗研究进展*

韩秀鑫¹, 张超¹, 陶芳¹, 李丽丽¹综述, 王国文^{1△}审校

(1. 天津医科大学肿瘤医院/国家肿瘤临床医学研究中心/天津市肿瘤防治重点实验室/

天津市恶性肿瘤临床医学研究中心骨与软组织肿瘤科 300060)

[摘要] 尤文肉瘤是一种高度恶性的肿瘤,其主要治疗方法为局部手术切除、化学治疗、放射治疗。对于局部尤文肉瘤,放射治疗是传统主要疗法;直接手术切除适用于小的局部尤文肉瘤,体积大的中心性尤文肉瘤可选择外科手术和(或)放射治疗;此外,辅助或新辅助化疗也取得了良好疗效。复发、转移或难治性尤文肉瘤的治疗尚未取得突破性进展;转移性尤文肉瘤应对患者的原发灶及转移灶同时进行综合治疗;复发性或难治性尤文肉瘤治疗疗效除患者个体因素外,还取决于复发肿瘤的部位及初始治疗方案。近年来,靶向药物治疗也逐渐应用于尤文肉瘤。整体来说,临床上应根据尤文肉瘤的发病部位、肿瘤分期及肿瘤大小采取适合的个体化治疗策略。本文主要就尤文肉瘤的化学治疗、放射治疗、手术治疗方面的研究进展进行综述。

[关键词] 尤文肉瘤;治疗;进展**[中图法分类号]** R738.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)07-1191-05

尤文肉瘤是一种高度恶性小圆细胞性肿瘤,主要来源于骨^[1],也有少数发生在软组织中^[2-3],通常是由于第 11 位和第 12 位染色体易位,EWS 基因与 ETS 家族转录因子基因(如 EWS-FLI-1)之间形成嵌合融合^[4]。相关基础研究促使 EWS-FLI1 融合转录本的基因检测手段为临床确诊尤文肉瘤提供了依据^[5-6]。其组织学是起源于神经外胚层还是间充质细胞仍然没有定论^[7-8]。尤文肉瘤约占所有原始恶性骨肿瘤的 10%,占所有儿童恶性肿瘤的 3%^[9],其发生率在所有肉瘤中仅次于骨肉瘤,居于第 2 位^[10]。儿童和青少年发病居多,患者发病时的中位年龄为 13 岁^[11],男女发病率比值为 1.30~1.51^[12]。发病年龄小的患者预后较好^[13-15]。疼痛和肿胀是大多数患者的主要症状,局部包块是其主要体征^[16-17]。当前局部尤文肉瘤患者的生存率得到了明显提高,但是伴有转移的尤文肉瘤患者的生存率并没有得到明显的提高。尤文肉瘤主要的治疗方法为化学治疗(以下简称“化疗”)、放射治疗(以下简称“放疗”)和局部手术切除治疗^[18]。近年来,靶向药物治疗也逐渐用于治疗尤文肉瘤^[19]。EWS-FLI1 融合基因及其相关转录组学、蛋白质组学的研究促进了对尤文肉瘤新的抗癌靶点及抗癌药物的探索^[20-21]。本文主要对尤文肉瘤的化疗、放疗、手术治疗等研究进展进行综述。

1 化 疗

对于尤文肉瘤的治疗,术前新辅助化疗和术后化疗作为重要的辅助治疗方法取得了良好的临床疗

效^[22]。新辅助化疗可以消除微小转移灶,同时能够减小局部病灶,使得原发肿瘤有更好的边界以达到成功进行局部控制的目的^[23],通过加大化疗药物剂量、增加化疗药物的周期、减少每周期化疗药物之间的间隔及应用粒细胞集落刺激因子等方法使得尤文肉瘤患者的生存率得到明显提高。用于尤文肉瘤的标准化疗药物主要包括:长春新碱、多柔比星、环磷酰胺及交替应用的异环磷酰胺(IFO)和依托泊苷(VP-16)^[24]。初次化疗的总疗程时间为 6 个月至 1 年不等。美国国立综合癌症网(NCCN)指南推荐对于局部病变患者,VAC/IE 方案(长春新碱、多柔比星、环磷酰胺并交替使用 IFO 和 VP-16)是首选治疗方案;VAC(长春新碱、多柔比星和环磷酰胺)是转移性病变患者的首选方案。日本骨与软组织肿瘤协作组的一项研究表明,应用含有 IFO 和 VP-16 的方案进行化疗可以改善患者的预后^[25]。对于转移性尤文肉瘤患者,在标准化疗方案的基础上加用 IFO 和 VP-16 并没有得到更多临床获益^[26]。在一项 568 例患者的随机对照试验中,所有患者年龄均小于 50 岁并且为局部尤文肉瘤,结果发现每 2 周应用 1 次 VACD/IE 化疗比每 3 周应用 1 次 VACD/IE 化疗更为有效,并且毒性无明显增加,平均 5 年无瘤生存率分别为 73%、65%^[27]。

2 放 疗

对于局部尤文肉瘤,放疗为传统的治疗方法之一^[28],对于不能手术、肿瘤未能完整切除、术后切缘阳性的患者和对化疗药物抵抗的患者,放疗可以作为治

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81702161、81602363);天津市自然科学基金资助项目(17JQJNC11000);天津医科大学自然科学基金资助项目(2016KYZQ10)。 作者简介:韩秀鑫(1978—),主治医师,博士,主要从事骨与软组织肿瘤方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:wgwhrb@163.com。

疗手段^[12],建议补充放疗。DONALDSON 等^[28]对既往尤文肉瘤的放疗范围进行了回顾性分析,指出在肿瘤区域外 2~3 cm 放疗是比较适宜的,局部放射剂量通常为 58.8~60.0 Gy。而如果能够完整切除肿瘤或肿瘤对化疗敏感,通常是不需要辅助放疗的。DUNST 等^[29]研究指出,仅对受累病变区域和受累的整个骨骼进行放疗是没有区别的。BOLEK 等^[30]研究指出,对尤文肉瘤应用标准剂量(每次 180~200 cGy,1 次/天)和高频次放疗(每次 120~200 cGy,2 次/天)的临床疗效是一致的,但是应用大剂量放疗的毒副作用更低。TALLEUR 等^[31]对 45 例经系统化疗之后应用放疗进行局部控制的尤文肉瘤患者的治疗效果进行研究,对镜下切缘阳性患者给予 50.4 Gy,对不能切除及肿瘤最大直径小于 8.0 cm 的患者给予 55.8 Gy,对肿瘤最大直径大于 8.0 cm 的患者增加放射剂量至 64.8 Gy,10 年累计失败率为(4.4±3.1)%,且普通剂量组和增加剂量组无明显差异,研究认为放疗能够使尤文肉瘤患者达到较好的局部控制。另有研究指出,放疗能够降低肢体非转移滑膜肉瘤患者的局部复发风险,但对位于躯体中心部位的尤文肉瘤该作用并未显现^[32]。

3 外科手术治疗

对于小的局部尤文肉瘤通常选择直接手术治疗,对于大的中心性尤文肉瘤通常选择外科手术和(或)放疗治疗。对于部分生长缓慢的,以及放疗可能产生继发肿瘤的尤文肉瘤患者建议选择手术进行局部控制治疗^[22]。手术能够起到局部控制和预防耐药细胞再次复发的作用^[33]。手术切除原发肿瘤的另一个好处是能够获得坏死率,有利于指导后续治疗,若切除的肿瘤中有残存肿瘤细胞活性则其预后要差于肿瘤完全坏死的患者。外科手术切除要求尽可能将肿瘤完整切除,因为切缘阳性患者与尤文肉瘤的复发呈正相关^[34]。SLUGA 等^[35]研究指出,切缘阴性的患者无论是 5 年无事件生存率还是总生存率均明显高于切缘阳性的患者。对于切缘阳性的患者,如有可能应该进行再次手术切除残留的肿瘤组织。尽管对于镜下切缘阳性的患者建议进行术后辅助放疗,但再次手术计划仍应该强调完整切除肿瘤,因为辅助放疗并不能改善肿瘤的局部控制率。对于尤文肉瘤发生于肢体的患者应该尽可能进行保肢手术^[36-37]。RENARD 等^[38]研究表明,保肢手术同截肢手术相比较,总体生存率没有明显差异,但是保肢患者的运动功能和生活质量明显优于截肢手术患者。尤文肉瘤患者伴有病理性骨折时可行手术治疗,其与不良预后没有必然联系^[12]。CHOI 等^[39]对 91 例原发尤文肉瘤患者(其中肿瘤直径大于 8.0 cm 的患者 33 例)进行的研究表明,在肿瘤局部控制方面,原发尤文肉瘤大于或等于 8.0 cm 的患者应用手术联合放疗的疗效明显优于单

纯放疗的患者,研究指出对于较大肿瘤建议应用手术联合放疗进行治疗。

4 外科手术与放疗的比较

对于局部控制是采用外科手术还是放疗仍然存在争议^[40-41],尤文肉瘤的治疗应该根据肿瘤分级及是否可以完整切除采取个体化方案^[42]。研究表明,外科手术联合或不联合放疗治疗尤文肉瘤在控制局部病变发展及生存率方面要明显优于单纯放疗^[12]。这种生存率的提高可能与手术彻底切除肿瘤,进而避免了耐药细胞可能产生的复发及转移相关^[12]。同时,能够完整手术切除的肿瘤也相对较小,有利于患者生存期的延长。然而也有研究指出,应用放疗、手术治疗尤文肉瘤后,在局部复发率和生存率方面没有差异^[43]。对于能够完整切除的尤文肉瘤,外科医生通常倾向于进行手术切除以达到局部控制的目的。BISWAS 等^[44]对 158 例肢体尤文肉瘤新辅助化疗后应用手术或根治性放疗进行治疗,后继续进行化疗,结果显示两组在局部控制方面没有明显差异。欧洲尤文肉瘤协作组的一项研究表明,手术联合术后放疗在肿瘤控制上明显优于单纯手术治疗,研究同时指出对于肿瘤体积大于 200 mL 及肿瘤完全坏死的患者受益更为明显^[41]。

5 转移性尤文肉瘤的治疗

有研究表明在初诊为尤文肉瘤的患者中,超过 10% 的患者有多发骨转移^[12];远处转移的尤文肉瘤患者中有 25% 会发生于肺、骨及骨髓,但很少发生于淋巴结、肝、脑。转移性尤文肉瘤的治疗效果明显较局部尤文肉瘤的治疗效果差。通过应用标准化疗方案及对原发部位的治疗,转移性尤文肉瘤的 8 年生存率约为 20%,总体治愈率为 14%~28%^[26]。仅有肺或胸膜转移的尤文肉瘤治愈率可以达 32%,仅有骨或骨髓转移的尤文肉瘤治愈率为 20%~25%,同时有肺、骨和(或)骨髓转移的尤文肉瘤治愈率小于 15%。对于有肺转移的患者应该进行全肺放疗,即便是经过化疗得到控制的尤文肉瘤肺转移患者也应该进行全肺放疗进一步巩固治疗。PAULINO 等^[45]的一项研究表明,转移性尤文肉瘤患者能够长期存活,除了对原发病灶进行良好的局部控制之外,对骨转移灶进行放疗和对肺转移灶进行全肺放疗也很重要。通过系统治疗,转移性尤文肉瘤患者 5 年生存率可由 16% 上升至 39%^[46]。

6 复发和难治性尤文肉瘤的治疗

复发的尤文肉瘤患者预后较差,其 5 年无事件生存率和总生存率都小于 10%^[47]。局部和转移灶均有复发的患者其预后较单独局部或仅有转移灶复发的患者预后差。病灶的复发大多发生在 5 年之内,10%~15% 的患者复发发生在 5 年之后,而且在原发性治疗结束 2 年以后复发的患者预后要优于 2 年内

复发的患者^[48]。对复发尤文肉瘤的治疗除需考虑患者个体因素外,还取决于复发肿瘤的部位及初始治疗方案。ROBINSON 等^[49]进行的一项对 45 例成年复发尤文肉瘤患者的回顾性分析中发现,首次复发部位和首次复发时间是成年局部尤文肉瘤患者重要的预后因素,对于原位复发或首次复发时间大于 2 年的患者给予手术切除或者放疗后可获得二次缓解,其生存时间较远处转移或首次复发时间小于 2 年的患者长。对于骨转移复发的患者可以应用放疗及可能的再次手术切除,对于肺转移复发的患者可以进行全肺的放疗,放疗后残留病灶可以用手术切除治疗。如果在复发之前的化疗方案中未应用 IFO 和 VP-16,此时可以考虑应用。二线化疗可以应用的药物有伊立替康、替莫唑胺、托泊替康、马利兰、美法兰等^[50]。尽管临床报道的复发和难治性尤文肉瘤的化疗方案不同,但是也取得了不错的临床疗效。FERRARI 等^[51]对 37 例晚期或复发的尤文肉瘤患者应用大剂量 IFO 进行化疗,在 35 例可进行评价的患者中 2 例达到完全缓解(CR),10 例部分缓解(PR),12 例稳定(SD),研究认为应用大剂量 IFO 进行化疗可作为复发尤文肉瘤的治疗选择。RACIBORSKA 等^[52]对 22 例复发或难治性尤文肉瘤应用长春新碱、伊立替康、替莫唑胺三药联合进行化疗,其中 5 例 CR,7 例 PR,3 例 SD,总反应率为 68.1%,该方案可以作为复发或难治性尤文肉瘤耐受性较好的方案。YOON 等^[53]对 9 例复发或难治性尤文肉瘤应用多西他赛联合伊立替康进行化疗,1 例 CR,2 例 PR,1 例 SD,其中 2 例 PR 患者经手术治疗后达到 CR。

7 小 结

临床上有明确局部病灶的尤文肉瘤患者通常已经在身体的其他部位有微小转移灶,除应用外科手术和(或)放疗进行局部控制外,多种化疗药物的联合应用对尤文肉瘤患者至关重要。尽管对于局灶尤文肉瘤的治疗取得了很大的进展,然而对于复发、难治性、转移尤文肉瘤的治疗尚未取得突破性进展,应该强调根据尤文肉瘤的发病部位、肿瘤分期及肿瘤大小采取适合的个体化治疗策略,同时探索预后相关因素以期进一步指导临床治疗。近来有学者指出高水平的血清乳酸脱氢酶预示着尤文肉瘤患者的疾病特异生存期较低^[54]。当前的研究对于尤文肉瘤局部控制是应用手术还是放疗仍然没有定论,需要大规模随机对照研究进行论证,同时期待靶向药物治疗成为尤文肉瘤新的有效治疗途径。

参考文献

[1] EWING J. Diffuse endothelioma of bone[J]. Proc New York Path, 1921, 21: 17-24.
 [2] LI T, ZHANG F, CAO Y, et al. Primary Ewing's sarco-

ma/primitive neuroectodermal tumor of the ileum: case report of a 16-year-old Chinese female and literature review [J]. Diagn Pathol, 2017, 12(1): 37.

- [3] LIAO Y S, CHIANG I H, GAO H W. A mesenteric primary peripheral Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor with molecular cytogenetic analysis: report of a rare case and review of literature[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2018, 61(2): 248-251.
- [4] KONDO T. Current status of proteomics in Ewing's sarcoma[J/OL]. Proteomics Clin Appl, 2018. (2018-07-10) [2018-12-21]. <https://doi.org/10.1002/prca.201700130>.
- [5] ALLEGRETTI M, CASINI B, MANDOJ C, et al. Precision diagnostics of Ewing's sarcoma by liquid biopsy: circulating EWS-FLI1 fusion transcripts[J]. Ther Adv Med Oncol, 2018, 10: 1758835918774337.
- [6] HAYASHI M, CHU D, MEYER C F, et al. Highly personalized detection of minimal Ewing sarcoma disease burden from plasma tumor DNA[J]. Cancer, 2016, 122(19): 3015-3023.
- [7] LUDWIG J A. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future[J]. Curr Opin Oncol, 2008, 20(4): 412-418.
- [8] YOGESH T, SHETTY A, KESWANI H, et al. Aggressive high-grade Ewing's sarcoma of maxilla: A rare case report[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2018, 22(Suppl 1): S48-53.
- [9] GIBBS C P, WEBER K, SCARBOROUGH M T, et al. Malignant bone tumors[J]. Instructional course lectures, 2001, 83(11): 1728.
- [10] UYETURK U, HELVACI K, DEMIRCI A, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of adult's Ewing sarcoma family of tumors: single center experience[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2016, 20(2): 141-146.
- [11] NAZEER A, KANDIL A, ZAHRA O, et al. Clinicopathological features and treatment outcomes in Ewing's sarcoma patients: a 10-year experience of Alexandria clinical oncology department[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017, 38(3): 316-320.
- [12] RODRÍGUEZ-GALINDO C, NAVID F, LIU T, et al. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors[J]. Ann Oncol, 2008, 19(4): 814-820.
- [13] GREVENER K, HAVEMAN L M, RANFT A, et al. Management and outcome of Ewing sarcoma of the head and neck[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63(4): 604-610.
- [14] ARSHI A, SHARIM J, PARK D Y, et al. Prognostic determinants and treatment outcomes analysis of osteosarcoma and Ewing sarcoma of the spine[J]. Spine J, 2017, 17(5): 645-655.
- [15] DAVENPORT J R, VO K T, GOLDSBY R, et al. Conditional survival and Predictors of late Death in patients with Ewing sarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2016, 63

- (6);1091-1095.
- [16] DRAMIS A, GRIMER R J, MALIZOS K, et al. Non-Metastatic Pelvic Ewing's Sarcoma; oncologic outcomes and evaluation of prognostic factors[J]. *Acta Orthop Belg*, 2016, 82(2):216-221.
- [17] TENNETI P, ZAHID U, IFTIKHAR A, et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation for children and young adults with relapsed Ewing's sarcoma; a systematic review[J]. *Sarcoma*, 2018(2018):2640674.
- [18] JAHNUKAINEN K, KALLIO P, KOIVUSALO A, et al. High-dose thiotepa as consolidation therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk Ewing family tumors: single-institution experience[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(7):536-542.
- [19] ALCINDOR T. Response of refractory Ewing sarcoma to pazopanib[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(7):1063-1064.
- [20] SHEFFIELD N C, PIERRON G, KLUGHAMMER J, et al. DNA methylation heterogeneity defines a disease spectrum in Ewing sarcoma[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3):386-395.
- [21] WILKY B A, KIM C, MCCARTY G, et al. RNA helicase DDX3: a novel therapeutic target in Ewing sarcoma[J]. *Oncogene*, 2016, 35(20):2574-2583.
- [22] DUBOIS S G, KRAILO M D, GEBHARDT M C, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone; a report from the Children's Oncology Group[J]. *Cancer*, 2015, 121(3):467-475.
- [23] CANTER R J. Chemotherapy: does neoadjuvant or adjuvant therapy improve outcomes? [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25(4):861-872.
- [24] GRIER H E, KRAILO M D, TARBELL N J, 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.
- [25] OBATA H, UEDA T, KAWAI A, et al. Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan[J]. *Cancer*, 2007, 109(4):767-775.
- [26] MISER J S, KRAILO M D, TARBELL N J, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone; evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14):2873-2876.
- [27] WOMER R B, WEST D C, KRAILO M D, 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.
- [28] DONALDSON S S. Ewing sarcoma; radiation dose and target volume[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(5):471-476.
- [29] DUNST J, HOFFMANN C, AHRENS S, et al. Surgery versus radiotherapy in Ewing's sarcoma with good prognosis. Analysis of the CESS-86 data [J]. *Strahlenther Onkol*, 1996, 172(5):244-249.
- [30] BOLEK T W, MARCUS R B Jr, MENDENHALL N P, et al. Local control and functional results after twice-daily radiotherapy for Ewing's sarcoma of the extremities[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(4):687-692.
- [31] TALLEUR A C, NAVID F, SPUNT S L, et al. Limited margin radiation therapy for children and young adults with Ewing sarcoma achieves high rates of local tumor control[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 96(1):119-126.
- [32] ALBERGO J, GASTON C L L, PARRY M C, et al. Risk analysis factors for local recurrence in Ewing's sarcoma: when should adjuvant radiotherapy be administered? [J]. *Bone Joint J*, 2018, 100(2):247-255.
- [33] GHAREDAGHI M, PEIVANDI M T, MAZLOOMI M, et al. Evaluation of clinical results and complications of structural allograft reconstruction after bone tumor surgery[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2016, 4(3):236-242.
- [34] OZAKI T, HILLMANN A, HOFFMANN C, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma: a report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study[J]. *Cancer*, 1996, 78(4):892-900.
- [35] 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):394-399.
- [36] MIZOSHIRI N, SHIRAI T, TERAUCHI R, et al. Limb saving surgery for Ewing's sarcoma of the distal tibia; a case report[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):503.
- [37] EL-NEGERY A, ELMOGHAZY N A, ABD-ELLATIF M S, et al. Vascularized fibular medialization for reconstruction of the tibial defects following tumour excision [J]. *Int Orthop*, 2017, 41(10):2179-2187.
- [38] RENARD A J, VETH R P, SCHREUDER H W, et al. Function and complications after ablative and limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone[J]. *J Surg Oncol*, 2000, 73(4):198-205.
- [39] CHOI Y, LIM D H, LEE S H, et al. Role of radiotherapy in the multimodal treatment of Ewing sarcoma family tumors[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4):904-912.
- [40] MILLER B J, GAO Y, DUCHMAN K R. Does surgery or radiation provide the best overall survival in Ewing's sarcoma? A review of the National Cancer Data Base[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(3):384-390.
- [41] FOULON S, BRENNAN B, GASPARD N, et al. Can post-operative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-EWING group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 61:128-136.
- [42] AHMED S K, ROBINSON S I, ARNDT C A S, et al. Pelvis Ewing sarcoma; local control and survival in the modern era[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(9):e26504.

- [43] PURI A, GULIA A, CRASTO S, et al. Does radiotherapy after surgery affect outcomes in Ewing's sarcoma of the pelvis? [J]. *Indian J Orthop*, 2018, 52(1): 73-76.
- [44] BISWAS B, RASTOGI S, KHAN S A, et al. Outcomes and prognostic factors for Ewing-family tumors of the extremities[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(10): 841-849.
- [45] PAULINO A C, MAI W Y, TEH B S. Radiotherapy in metastatic Ewing sarcoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(3): 283-286.
- [46] ESIASHVILI N, GOODMAN M, MARCUS R B Jr. 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.
- [47] RODRIGUEZ-GALINDO C, BILLUPS C A, KUN L E, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors[J]. *Cancer*, 2002, 94(2): 561-569.
- [48] BACCI G, FERRARI S, LONGHI A, et al. Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(1): 111-120.
- [49] ROBINSON S I, AHMED S K, OKUNO S H, et al. Clinical outcomes of adult patients with relapsed Ewing sarcoma; a 30-year single-institution experience[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(6): 585-591.
- [50] MCTIERNAN A, DRIVER D, MICHELAGNOLI M P, 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.
- [51] FERRARI S, DEL PREVER A B, PALMERINI E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 581-584.
- [52] RACIBORSKA A, BILSKA K, DRABKO K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(10): 1621-1625.
- [53] YOON J H, KWON M M, PARK H J, et al. A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 622.
- [54] LI S, YANG Q, WANG H, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase levels in Ewing's sarcoma; a meta-analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(6): 832-838.

(收稿日期: 2018-10-10 修回日期: 2018-12-04)

(上接第 1190 页)

- et al. Effect of mirtazapine on gastric emptying in patients with cancer-associated anorexia[J]. *Indian J Palliat Care*, 2017, 23(3): 335-337.
- [16] CORREIA J C. Depression and pain; a complex relationship[J]. *Prog Neuro Psych*, 2016, 20(1): 4.
- [17] 周建敏, 邹筱萌, 潘碧赞, 等. 右美托咪定静脉泵注治疗对癌痛患者焦虑、抑郁情绪的改善[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(9): 107-110.
- [18] KULHAN T, MARCINCAKOVA HUSAROVA V, ONDREJKA I, et al. Anxiolytic effects of venlafaxine/olanzapine combination in treatment of anxious depression[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2018, 38(8): 579-585.
- [19] ZHAO X, CUI L, WANG W, et al. Influence of psychological intervention on pain and immune functions of patients receiving lung cancer surgery[J]. *Pak J Med Sci*, 2016, 32(1): 155-159.
- [20] 李蒂文, 焦丽静, 许玲. 温经通络方熏蒸治疗癌性疼痛伴焦虑抑郁状态患者 41 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7): 579-581, 596.
- [21] MÜCKE M, WEIER M, CARTER C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(2): 220-234.
- [22] BERGEROT C D, LAROS J A. Assessment of anxiety and depression in cancer patients; a psychometric comparison[J]. *Psicothema*, 2014, 19(2): 198-202.
- [23] IMANAKA K, TOMINAGA Y, ETROPOLSKI M, et al. Ready conversion of patients with Well-Controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(7): 501-511.
- [24] 李小梅, 肖文华, 焦顺昌, 等. 一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(5): 354-359.
- [25] KRISHNASWAMY P, NAIR S. Effect of music therapy on pain and anxiety levels of cancer patients; a pilot study [J]. *Indian J Palliat Care*, 2016, 22(3): 307-311.
- [26] 贺传勇, 吴小莉, 解为全, 等. 抑郁对宫颈癌根治术后患者外周血 T 淋巴细胞水平及预后的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2018, 26(2): 49-53.

(收稿日期: 2018-09-28 修回日期: 2018-11-21)