

Ewing肉瘤 p53 表达与患者病理和预后分析

杨 颺¹, 吴敬国²

(中山大学附属第一医院 1. 病理科, 2. 普内科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨 Ewing 肉瘤中 p53 表达与患者临床病理特征的关系及预后价值。【方法】我们回顾性分析了 108 例 Ewing 肉瘤患者。使用免疫组化法检测 Ewing 肉瘤组织中 p53 的表达,并用卡方检验、Kaplan-Meier 生存曲线、Log-rank 检验及 Cox 比例风险回归模型评估 p53 表达与 Ewing 肉瘤患者临床病理特征及总体生存的相关性。【结果】Ewing 肉瘤中 p53 表达阳性率为 15.7% (17/108)。p53 阳性表达与某些进展期临床病理参数呈正相关,包括患者首诊时已发生转移 ($P = 0.007$) 以及血管/神经侵袭 ($P = 0.023$), Log-rank 检验显示 p53 阳性组和阴性组总体生存曲线的差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 单因素方差分析显示 p53 阳性表达者死亡风险高于 p53 阴性表达者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。此外, 我们创建了一个新的分子分期体系, 将 p53 表达水平与首诊时的临床分期相结合对患者进行预后分类, 进一步提高了传统临床分期的预后能力。多因素 Cox 回归分析结果显示, p53 和首诊时的临床分期是两个最强的独立预后因子 (皆 $P < 0.001$)。【结论】p53 表达可作为 Ewing 肉瘤的一个独立的不良预后因子; 新预后评估体系综合了 p53 表达水平与 Ewing 肉瘤临床分期, 可显著优化 Ewing 肉瘤患者的预后分层。

关键词: p53; Ewing 肉瘤; 临床病理特征; 预后指标

中图分类号: R73-31

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2018)06-0897-07

Expression of p53 in Ewing Sarcoma and Its Relationship with Clinicopathologic Characteristics and Overall Survival

YANG Yang¹, WU Jing-guo²

(1. Department of Pathology, 2. Department of General Internal Medicine, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: WU Jing-guo; E-mail: maydong@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To investigate the clinicopathological relevance and prognostic value of p53 expression in Ewing sarcoma. 【Methods】 A total of 108 cases of Ewing sarcoma patients were retrospectively analyzed. p53 expression were detected by immunohistochemistry and the prognostic effect of p53 expression on clinicopathologic parameters and overall survival were analyzed by chi-square test, Kaplan-Meier curves, log-rank test and Cox regression model. 【Results】 p53 was positively expressed in 17 (15.7%) patients. Positive expression of p53 correlated significantly with some advanced clinicopathologic parameters including metastatic stage at initial diagnosis ($P = 0.007$) and venous/nerve invasion ($P = 0.023$). Moreover, positive expression of p53 was significantly related to poor overall survival of patients with Ewing sarcoma by log-rank test ($P < 0.001$) and univariate analysis ($P < 0.001$). Then, we constructed a novel molecular staging system which combined p53 expression and clinical stage classification at diagnosis and further refined the prognostic ability of conventional clinical staging. Finally, a multivariate Cox regression analysis indicated that p53 and initial stage were the most significant independent predictors of survival ($P < 0.001$ and $P < 0.001$, respectively). 【Conclusions】 p53 expression was an independent adverse prognostic factor for overall survival in patients with Ewing sarcoma. Integrating p53 into clinical staging significantly enhanced prognostic stratification.

Key words: p53; Ewing sarcoma; clinicopathological characteristics; prognostic predictor

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(6): 897-903]

收稿日期: 2018-08-21

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81402413); 国家自然科学基金面上项目(81772862); 中山大学青年教师培育项目(16ykpy42)

作者简介: 杨颺, 博士, 讲师, 研究方向: 软组织肿瘤发生发展中的关键生物学事件, E-mail: doctoryangyang@aliyun.com; 吴敬国, 通信作者, 博士, 研究方向: 冠心病心肌缺血的基础与临床研究, E-mail: maydong@mail.sysu.edu.cn

Ewing 肉瘤在儿童和青少年原发性恶性骨肿瘤中发生率居第二位,其恶性程度高,易发生局部复发或远处转移,是其预后不良的重要原因。因而,探索与 Ewing 肉瘤侵袭性生物学行为以及不良预后密切相关的分子标记,不仅可以早期诊断,为手术治疗争取时机,也可以为分子靶向治疗提供特异的靶点。已知某些遗传突变在 Ewing 肉瘤患者中具有异质性,如 p53 突变^[1-4]。在 DNA 损伤或其它应激状态时, p53 被激活,通过调控细胞周期进程、诱导凋亡而抑制细胞生长^[5-6]。野生型 p53 半衰期短,因而难以探测,而突变型 p53 半衰期延长,稳定性增强,因而能够被检测到。大多数研究使用免疫组化技术检测 p53 蛋白的表达,作为 p53 基因突变的替代标记^[7-13],这种方法对 p53 突变的检测有高度敏感性。p53 表达的异质性在 Ewing 肉瘤中的预后价值曾得到多数学者的认可^[14-15],但近期对其预后意义产生了争议。有研究认为, p53 突变并不是原发 Ewing 肉瘤患者可靠的预后指标^[16-17],故本文收集完善、可靠的临床资料,包括 77 例原发瘤患者及 31 例转移瘤患者,验证 p53 在不同亚群 Ewing 肉瘤中的预后价值,为临床医师提供更多的理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取中山大学附属第一医院病理科 1990-2010 年期间 108 例 Ewing 肉瘤患者的石蜡包埋组织,通过组织学或遗传学检测方法确定所有病例

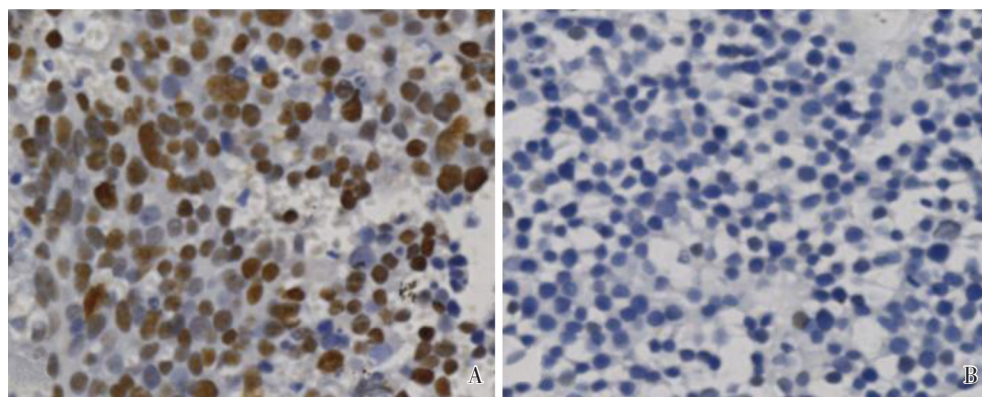
均符合“Ewing 肉瘤”的临床病理诊断。对化疗的组织学反应依据下列原则评估:“好”,样本中的活细胞 < 10%;“差”,样本中的活细胞 \geq 10%。本研究获得所有患者或其直系亲属的知情同意书以及中山大学附属第一医院伦理委员会的认可。

1.2 免疫组化

此项研究中使用的抗体为 anti-p53 (clone DO7, Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK),抗体的稀释比例为 1:50。所有组织切片由两位病理学者独立进行评估,两位学者对研究队列的临床信息以及研究目的均不知情。每张切片以两位学者评分的均值为最后评分。对每张切片,两位学者评分的差异均小于 20%。p53 的表达定位于细胞核。按照以下准则进行染色评分:阴性表达是指切片中不到 5% 的肿瘤细胞核着色;阳性表达是指切片中超过 5% (含) 的肿瘤细胞核着色。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。总体生存 (Overall survival, OS) 时间定义为初次诊断直至患者死亡。在随访截止日期依然生存的患者为删失数据,生存时间从初次诊断计算至最后截止日期。Kaplan-Meier 生存曲线用于计算总体生存率及中位生存时间。通过 Log-rank 检验变量对总体生存的预后意义。Cox 比例风险模型 (逐步回归法) 用于评估风险比例 (hazard ratios, HR)。 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法用于检测 p53 的表达水平与临床变量之间的相关性。双侧检验,取 $\alpha = 0.05$ 。



A: p53-positive staining; B: p53-negative staining; $\times 200$

图 1 免疫组化染色显示 p53 在 Ewing 肉瘤组织中的差异性表达

Fig.1 The differential expression of p53 in Ewing sarcoma tissues by immunohistochemistry staining

表1 p53表达与Ewing肉瘤患者临床病理特征的相关性

Table 1 Relationship between p53 Expression and clinicopathological features of Ewing sarcoma

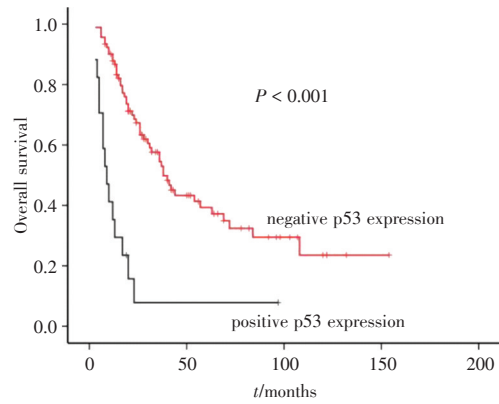
Characteristics	p53 positive (n = 17)	p53 negative (n = 91)	χ^2	P
Sex				
Male	11	57	0.026	0.871
Female	6	34		
Age/years				
≤ 17	7	47	0.628	0.428
> 17	10	44		
Primary site location				
Axial	9	36	1.055	0.304
Peripheral	8	55		
Primary site origin				
Skeletal	7	56	2.443	0.118
Extraskeletal	10	35		
Tumor Size/cm				
≤ 5	4	25	0.000	1.000
> 5	10	60		
Non applicable	3	6		
Initial stage				
Metastatic	10	21	7.283	0.007
Localized	7	70		
Venous/Nerve Invasion				
Yes	7	13	5.198	0.023
No	10	78		
Surgery ¹⁾				
Resection	9	52	—	0.166
Amputation	1	19		
Not done	7	20		
Chemotherapy				
Done	10	62	0.559	0.455
Not done	7	29		
Chemotherapy effect ²⁾				
Good	9	26	0.167	0.683
Poor	8	29		

1) Fisher's exact test; 2) Chemotherapy effect: good, < 10% viable tumor cells in the surgical specimen; poor, ≥ 10% viable tumor cells in the surgical specimen.

2 结果

2.1 Ewing肉瘤中p53的表达水平与临床病理特征之间的关系

通过免疫组化染色方法评估了108例Ewing肉瘤患者的标本中p53的表达情况,结果显示17例(15.7%)组织中p53为阳性表达,其余91例(84.3%)组织中p53为阴性表达(图1)。p53表达与临床病理特征之间的关系表明,p53阳性表达与首次诊断时已转移($P = 0.007$)以及血管/神经侵袭($P = 0.023$)之间的相关性具有统计学意义,而p53阳性表达与患者性别、年龄、肿瘤发生部位、肿瘤组织起源、肿瘤大小、治疗方式以及化疗反应等临床特征之间的相关性没有统计学意义(表1)。



Significant difference was observed between the 2 groups by a log-rank test.

图2 Kaplan-Meier 曲线显示 p53 表达水平与 Ewing 肉瘤患者总体生存的相关性

Fig.2 Kaplan-Meier curves for overall survival of Ewing sarcoma patients exhibiting positive or negative p53 expression

2.2 p53表达水平与Ewing肉瘤患者临床预后的相关性

在随访截止日期,108例患者中66位患者死亡,42位患者存活。研究队列的中位生存时间为36个月。五年总体生存率为33.9%(95% CI, 25.1-42.7),平均总体生存时间为36个月(95% CI, 26.6-45.4)。根据p53的表达情况将108例患者分为p53阳性表达组和p53阴性表达组。p53

阳性患者的五年总体生存率为7.8% (95% CI, -6.5-22.1), p53 阴性患者的五年总体生存率为39.3% (95% CI, 27.5-51.1); p53 阳性患者的平均总体生存时间为9个月 (95% CI, 5-13), p53 阴性患者的平均总体生存时间为38个月 (95% CI, 28.5-47.5)。Log-rank 检验显示 p53 阳性表达组和阴性表达组的总体生存之间的差异具有统计学意义 ($P < 0.001$; 图2, 表2)。

我们进一步使用 Cox 风险回归模型评估 p53 表达水平的预后价值。根据单因素方差分析 (Univariate analysis), p53 阳性表达患者死亡风险高于 p53 阴性表达患者, 差异具有统计学意义 (HR, 4.34; 95% CI, 2.39-7.88; $P < 0.001$, 表2)。

2.3 p53 表达水平优化了 Ewing 肉瘤患者的预后分层

我们对原发瘤患者和转移瘤患者分别根据 p53 的表达水平作进一步分组, 并对不同组别进行总生存期的比较分析。原发瘤患者群体中, p53 阳性表达的患者比 p53 阴性表达的患者有显著更短的总体生存时间, p53 阳性表达患者的平均总

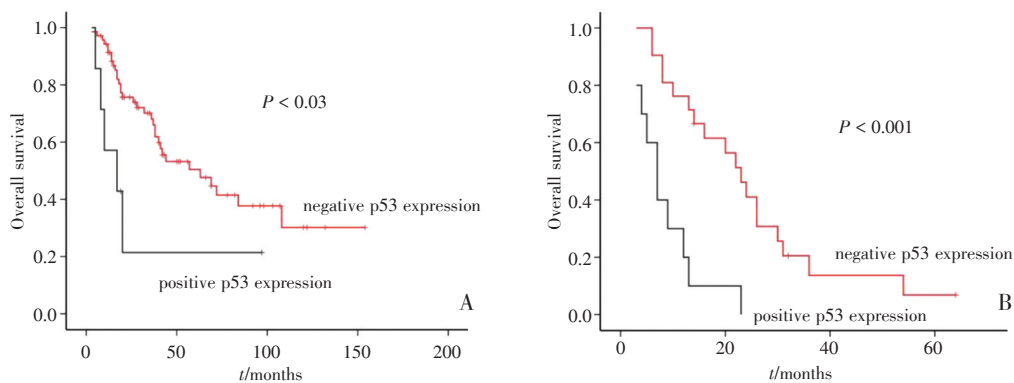
体生存时间为17个月 (95% CI, 0-35), 而 p53 阴性表达患者的平均总体生存时间为63个月 (95% CI, 28.2-97.8; 表3), Log-rank 检验显示差异具有统计学意义 ($P = 0.03$; 图3A, 表3); 同时, 单因素 Cox 回归分析结果显示, p53 阳性表达的原发 Ewing 肉瘤患者有更高的死亡风险 (HR = 2.73; 95% CI, 1.05-7.06; $P = 0.039$; 表3)。而在转移瘤患者群体中, p53 阳性表达患者和 p53 阴性表达患者的总体生存时间也存在明显差异, p53 阳性表达患者的平均总体生存时间为7个月 (95% CI, 4-10), 而 p53 阴性表达患者的平均总体生存时间为23个月 (95% CI, 17.3-28.7; 表3), Log-rank 检验显示差异具有统计学意义 ($P < 0.001$; 图3B, 表3); 此外, 单因素 Cox 回归分析结果显示, 在转移瘤患者群体中, p53 阳性表达者相对于 p53 阴性表达者具有更高的死亡风险 (HR = 4.82; 95% CI, 1.97-11.78; $P = 0.001$; 表3)。

以上分析结果表明: 通过检测 Ewing 肉瘤组织中 p53 的表达水平优化了 Ewing 肉瘤患者的预后分层, 对原发 Ewing 肉瘤患者和转移 Ewing 肉瘤

表2 根据 p53 表达水平对 Ewing 肉瘤患者分类作总体生存分析

Table 2 Overall survival analysis according to p53 expression in Ewing sarcoma patients

Variable	Patients (n)	Deaths (n)	Log-Rank Test			Univariate Analysis		
			Median OS/months	95%CI	P	HR	95%CI	P
Overall	108	66	36	26.6-45.4				
p53(+)	17	15	9	5.0-13.0	< 0.001	4.34	2.39-7.88	< 0.001
p53(-)	91	51	38	28.5-47.5				



A: Overall survival of patients at localized stage (Log-rank test: positive p53 expression versus negative p53 expression, $P = 0.03$); B: Overall survival of patients at metastatic stage (Log-rank test: positive p53 expression versus negative p53 expression, $P < 0.001$)

图3 p53 表达水平与不同分期的 Ewing 肉瘤患者总体生存的相关性

Fig.3 Overall survival of Ewing sarcoma patients at localized stage or metastatic stage according to p53 expression levels

表 3 p53 表达水平对不同分期的 Ewing 肉瘤患者的总体生存分析
Table 3 Overall survival analysis for initial stages split by p53 expression levels

Initial Stage	Patients (n)	Deaths (n)	Log-Rank Test			Univariate Analysis		
			Median OS/months	95%CI	P	HR	95%CI	P
Localized								
All	77	38	57	29.6-84.4				
p53(+)	7	5	17	0.0-35.0	0.030	2.73	1.05-7.06	0.039
p53(-)	70	33	63	28.2-97.8		1		
Metastatic								
All	31	28	14	8.6-19.4				
p53(+)	10	10	7	4.0-10.0	0.001	4.82	1.97-11.78	0.001
p53(-)	21	18	23	17.3-28.7		1		

患者两个群体的进一步预后分层均具有统计学意义。而当我们把 p53 的表达水平纳入多因素 Cox 风险回归模型中时,我们发现 p53 的表达水平和初次诊断时肿瘤的分期是两个最强的具有统计学意义的独立预后因子 (P 值均 <0.001),而手术方式是第二重要的独立的变量 ($P = 0.008$; 表 4)。

表 4 临床病理特征和 p53 表达对 Ewing 肉瘤预后价值的多因素 Cox 回归分析

Table 4 Multivariable cox regression analysis for the prognostic value of clinicopathological parameters and p53 expression in Ewing sarcoma

Covariate	HR	95% CI	P
Tumor size /cm			
≤ 5			0.087
> 5			
Non-applicable			
Initial stage			
Localized	2.79	1.69-4.61	<0.001
Metastatic			
Venous/nerve invasion			
No			0.062
Yes			
Surgery			
Resection	1.46	1.11-1.93	0.008
Amputation			
Not done			
P53 expression			
Negative	4.61	2.68-7.95	0.001
Positive			

3 讨 论

研究表明^[3, 15, 18],在 Ewing 肉瘤患者中 p53 基因的突变占据一个较小的比例(10%–20%),我们的数据与之吻合。我们以 p53 蛋白的阳性表达作为 p53 突变的标志,根据免疫组化检测的结果,在 108 位 Ewing 肉瘤患者中,有 17 位患者(15.7%)为 p53 阳性表达患者,这个比例接近于 Huang 的报道。

几项先行研究已经对 p53 在 Ewing 肉瘤中的预后意义及其与 Ewing 肉瘤恶性进展的相关性作出评估,结论不尽相同。Abudu 等^[19]在 52 位骨 Ewing 肉瘤患者中研究了 p53 过表达的临床意义,发现 p53 过表达的患者中初次诊断时即位于晚期的患者比例要多于 p53 阴性表达的患者,并且 p53 过表达患者对化疗药物的反应性也比 p53 阴性表达患者差,差异具有统计学意义。同时 Abudu 等^[19]还进一步证实,p53 过表达是骨 Ewing 肉瘤患者的无复发生存(relapse free survival, RFS)及总体生存的一个独立的不良预后因子。Tirode 等^[15]的研究结果也显示 p53 基因突变界定了一小群预后不良的 Ewing 肉瘤患者。此外,Huang 等^[20]的研究将免疫组化技术与基因芯片技术相结合,在 60 位 Ewing 肉瘤患者样本中检测了 p53 突变的情况,该项研究采用严谨的检测方法为证明 p53 突变对 Ewing 肉瘤患者预后的独立预测价值提供了最令人信服的证据。

然而,一项在 324 例 Ewing 肉瘤病例中所作

的大样本量研究挑战了 p53 突变在 Ewing 肉瘤中的预后意义^[16]。在这项研究中, López-Guerrero 等^[16]将 p53 过表达,同时伴有 p21Waf1/Cip1 阴性表达作为“p53 突变”发生的标志,这一指标的制定基于 p53 与 p21Waf1/Cip1 之间的调控关系。p21Waf1/Cip1 是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子,为 p53 下游的直接效应因子,p21Waf1/Cip1 可被 p53 激活而表达,而 p53 基因突变会导致 p21Waf1/Cip1 的表达量减少,从而引起细胞周期调节失控。依据这一特定的分类原则,在 324 例 Ewing 肉瘤样本中,15%的病例表现为“p53 突变”,这恰与我们所报道的比例(15.7%)十分接近,并且 López-Guerrero 等^[16]发现 p53 在转移性肿瘤中的阳性表达率明显高于原发性肿瘤,这一数据可反映 p53 对 Ewing 肉瘤进展和转移的促进作用,与其他学者的数据相符合;但他们所作的预后研究却显示 p53 并不能作为原发性 Ewing 肉瘤患者总体生存的独立预后因子。这一分歧可能源于多种因素,包括研究对象群体特征差异,对检测“p53 突变”的方法未予以标准化,以及肿瘤的异质性。

而我们的研究结果显示,①p53 阳性表达与首次诊断时肿瘤已发生转移具有相关性且有统计学意义;②在 17 例 p53 阳性表达的患者中,有 15 位患者在两年内死亡,反映携带“p53 突变”的患者群体预后极差;③根据多因素方差分析,p53 阳性表达是 Ewing 肉瘤患者最强的独立预测因子之一;④更重要的是,迄今并没有一个较强的预后因子适用于原发 Ewing 肉瘤患者的预后分层,而我

们的数据显示 p53 阳性表达可预测原发 Ewing 肉瘤患者中的高风险群体,这一新的、有效的风险评估方法使我们向更精确的预后分层系统迈进了重要的一步,其临床意义在于可促进个性化治疗方案的实施:对高危患者予以强化治疗方案,对低风险患者则降低治疗强度以减少不良反应,最终达到改善 Ewing 肉瘤患者预后的目的。

我们的研究存在一定的局限性:①这项研究的样本来自同一临床机构,因而有待于多中心大样本队列研究的验证;②我们的样本中只有 72 例(66.7%)获得化疗反应的相关临床资料。化疗反应与 Ewing 肉瘤患者预后之间的相关性历来存在争议。某些研究者认为,化疗反应差是 Ewing 肉瘤患者一个独立的不利预后因子,而另一些研究成果显示两者之间并没有相关性。基于我们的样本研究,化疗反应与 p53 的表达水平之间没有具有统计学意义的相关性,化疗反应对 Ewing 患者的预后也没有独立预测价值(数据未显示),但是因为我们的样本中获得完整化疗信息的病例有限,削弱了对这个问题进行评估的力度。对此,我们正在收集新的样本,将在另一个完全独立的 Ewing 肉瘤患者群体中进行验证并开展进一步的研究。

总之,我们目前的研究成果证实:① p53 表达可作为 Ewing 肉瘤患者的一个独立预后因子;②新的预后评估体系综合了 p53 表达水平与 Ewing 肉瘤患者的临床分期,可显著优化 Ewing 肉瘤患者的预后分层。

参考文献

- [1] Sheffield NC, Pierron G, Klughammer J, et al. DNA methylation heterogeneity defines a disease spectrum in Ewing sarcoma [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (3): 386-395.
- [2] Gordon DJ, Motwani M, Pellman D. Modeling the initiation of Ewing sarcoma tumorigenesis in differentiating human embryonic stem cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35(24): 3092-3102.
- [3] Brohl AS, Solomon DA, Chang W, et al. The genomic landscape of the Ewing sarcoma family of tumors reveals recurrent STAG2 mutation [J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004475.
- [4] Sand LG, Szuhai 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.
- [5] 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.
- [6] van der Ent W, Jochemsen AG, Teunisse AF, et al. Ewing sarcoma inhibition by disruption of EWSR1-FLI1 transcriptional activity and reactiva-

- tion of p53 [J]. *J Pathol*, 2014, 233 (4) : 415-424.
- [7] Hasanzadeh M, Sharifi N, Farazestanian M, et al. Immunohistochemistry Study of P53 and C-erbB-2 Expression in Trophoblastic Tissue and Their Predictive Values in Diagnosing Malignant Progression of Simple Molar Pregnancy [J]. *Iran J Cancer Prev*, 2016, 9(3): e4115.
- [8] Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma [J]. *J Pathol Clin Res*, 2016, 2(4): 247-258.
- [9] Ooms AH, Gadd S, Gerhard DS, et al. Significance of TP53 Mutation in Wilms Tumors with Diffuse Anaplasia: A Report from the Children's Oncology Group [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (22) : 5582-5591.
- [10] Zeggai S, Harir N, Tou A, et al. Immunohistochemistry and scoring of Ki-67 proliferative index and p53 expression in gastric B cell lymphoma from Northern African population: a pilot study [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7 (3) : 462-468.
- [11] Cole AJ, Dwight T, Gill AJ, et al. Assessing mutant p53 in primary high-grade serous ovarian cancer using immunohistochemistry and massively parallel sequencing [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26191.
- [12] Saft L, Karimi M, Ghaderi M, et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del (5q) [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (6) : 1041-1049.
- [13] Kim H, Saka B, Knight S, et al. Having pancreatic cancer with tumoral loss of ATM and normal TP53 protein expression is associated with a poorer prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (7) : 1865-1872.
- [14] Jiang L, Tao C, He A. Prognostic significance of p53 expression in malignant bone tumors: a meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34 (2) : 1037-1043.
- [15] Tirode F, Surdez D, Ma X, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (11) : 1342-1353.
- [16] López-Guerrero JA, Machado I, Scotlandi K, et al. Clinicopathological significance of cell cycle regulation markers in a large series of genetically confirmed Ewing's sarcoma family of tumors [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(5):1139-1150.
- [17] Lerman DM, Monument MJ, Mellvaine E, et al. Tumoral TP53 and/or CDKN2A alterations are not reliable prognostic biomarkers in patients with localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(5):759-765.
- [18] Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, et al. The Genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(11):1326-1341.
- [19] Abudu A, Mangham DC, Reynolds GM, et al. Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: Relationship to tumour stage, response and prognosis [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79 (7/8) : 1185-1189.
- [20] Huang HY, IIIei PB, Zhao Z, et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (3) : 548-558.

(编辑 余菁)